



HAL
open science

Gestion d'un Plan d'Investigation Pédiatrique dans le développement d'un inhibiteur JAK1 sélectif: l'Upadacitinib

Marie-Élise Petit

► **To cite this version:**

Marie-Élise Petit. Gestion d'un Plan d'Investigation Pédiatrique dans le développement d'un inhibiteur JAK1 sélectif: l'Upadacitinib. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04515050

HAL Id: dumas-04515050

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04515050v1>

Submitted on 21 Mar 2024

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

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

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

PETIT Marie-Elise ¹

Née le 10 mars 1998 à Reims (Marne, 51)

présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2023

**GESTION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE DANS
LE DEVELOPPEMENT D'UN INHIBITEUR JAK1 SELECTIF :
L'UPADACITINIB**

JURY

Président : Mme ANDRY Marie-Christine
Directeur : Mme ELIE Clémence
Assesseur(s) : Mme TAGUETT Sonia

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

PETIT Marie-Elise ²

Née le 10 mars 1998 à Reims (Marne, 51)

présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2023

**GESTION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE DANS
LE DEVELOPPEMENT D'UN INHIBITEUR JAK1 SELECTIF :
L'UPADACITINIB**

JURY

Président : Mme ANDRY Marie-Christine
Directeur : Mme ELIE Clémence
Assesseur(s) : Mme TAGUETT Sonia

2022-2023

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

MME M-C. ANDRY	PHARMACIE GALENIQUE
M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET	PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO	PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL	HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. A. ALABDULMAGID.	BOTANIQUE
MME H. BERBER	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE
MME E. SERRUROT-MILLEROT	TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-RENIER	BIOLOGIE CELLULAIRE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR.	ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA	PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA.....	PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX	CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE	CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME E. KREMER	CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
MME A. DE OLIVEIRA	ACCUEIL SCOLARITE
M. E. DELARBRE--MATHE.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME M. DEPIT	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Marie-Christine ANDRY, Professeur des universités émérite en pharmacie galénique, qui me fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je remercie également Mme Clémence ELIE, Pharmacien Sénior VP Head of Global patient Safety, de m'avoir suivie tout au long de l'écriture de ma thèse et de faire également partie du jury.

Je remercie tout particulièrement Madame Sonia TAGUETT, Clinical Operation Manager, pour son encadrement durant mon année d'alternance, sa disponibilité, son soutien et sa gentillesse.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du département Clinical Site Management pour leur accueil ainsi que pour leurs encouragements durant l'écriture de cette thèse. Je remercie plus particulièrement Madame Peggy Derambure, Mina, Maël, Camille, Rym et Sarita pour leur aide précieuse.

Merci à maman et Manon, quoi de plus important que le soutien d'une mère et d'une sœur ? Merci pour votre soutien indéfectible durant ces années d'études, d'avoir toujours cru en moi, su me consoler, me motiver et me conseiller.

Merci à toute ma famille : Mamie, JF, Lilian, Baptiste, Monique, Luc, Sylvie et Bertrand. Papa, Papi, merci pour toutes les belles paroles que vous m'avez dites avant de partir. Elles ont résonné en moi tout au long de mes études ainsi que durant l'écriture de cette thèse. Votre absence n'a fait que renforcer ma motivation.

Merci à tous mes amis du sang, Ryan, Valentin, Yanis, Quentin, Robin, Saintot, BM, Simon, Antho, Ines, MJ, Emma, Zoé, Justine pour ces années remplies de bons moments, de rigolades, de péripéties et de soirées.

Quentin, j'ai une pensée particulière pour nos révisions de chimie, d'immunologie, les skypes du confinement et tant d'autres moments ensemble.

Valentin, Zoé et Eloïse depuis la PACES on domine et ils s'inclinent, je suis extrêmement heureuse d'avoir parcouru tout ce chemin à vos côtés.

Ines, Robin BM, Margot, Matthieu, nous en avons raté des TP mais nous avons aussi beaucoup rigolé merci.

Merci à Lydia, Kubra, Souha et Elodie, mes merveilleuses rencontres du M2 RDC, j'ai passé une magnifique année grâce à vous et nous avons encore tellement de belles choses à partager au cours de futurs voyages.

Merci à mes amis de longue date, Lou, Timothé, Clémence, Arnaud et Olivier malgré le temps qui passe et la distance, le plaisir de se voir est toujours le même.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas l'UFR de Pharmacie de Reims.

Introduction [2] ; [3] ; [4] ; [5]

Il faut remonter en 1747, pour trouver la trace du premier essai clinique de l'histoire. Ce dernier est attribué à James Lind, Médecin pour la Royal Navy. Cette année-là, Lind embarqua à bord du Salisbury, durant ce voyage le scorbut se déclara chez de nombreux marins. Le médecin décida alors de mener un test en administrant différents remèdes à son équipage.

Il sélectionna douze marins atteints de lésions scorbutiques et les randomisa en six groupes de deux, à qui il administra chaque jour respectivement :

- Groupe 1 : acide sulfurique dilué,
- Groupe 2 : de l'eau de mer,
- Groupe 3 : un mélange de moutarde, ail et raifort,
- Groupe 4 : du cidre,
- Groupe 5 : du vinaigre,
- Groupe 6 : deux oranges et un citron.

Il observa que l'état du groupe ayant reçu comme remède deux oranges et un citron s'améliorait considérablement. Lind présenta ensuite ses résultats dans un livre « Traité du scorbut », mais trop influencé par les croyances de son époque, il ne fit pas une bonne interprétation des résultats obtenus.

Bien que sa conclusion ne soit pas conforme à nos connaissances actuelles sur le scorbut et que l'expérience soit aujourd'hui méthodologiquement critiquable, Lind a conduit pour la première fois une véritable expérimentation clinique : un essai clinique comparatif en ouvert, sur six groupes parallèles. [1]

Il faudra attendre le 20^{ème} siècle, et la découverte des atrocités commises lors de la seconde guerre mondiale pour que les premières réglementations concernant l'expérimentation humaine voient le jour. C'est le point de départ de l'évaluation systématique de l'efficacité des médicaments par la réalisation d'essais cliniques conduits dans des conditions méthodologiques strictes.

Les essais cliniques constituent aujourd'hui une étape cruciale dans le développement de nouveaux traitements médicaux, permettant d'évaluer leur efficacité et leur sécurité chez les patients. Ils sont majoritairement réalisés sur la population adulte. Or, la population ne se limite pas uniquement aux adultes. En effet, les enfants et adolescents représentent près de 25% de la population européenne.

Les essais cliniques pédiatriques sont spécifiquement conçus pour évaluer les médicaments chez les enfants et adolescents. Ils jouent un rôle crucial dans l'amélioration des soins de santé, en tenant compte des particularités physiologiques et des besoins spécifiques de cette population. Cependant, le développement de médicaments destinés aux enfants est encore actuellement limité.

Aujourd'hui en Europe, d'après le ministère de la santé et de la prévention, plus de la moitié des médicaments prescrits aux enfants et adolescents n'ont pas été évalués par des essais cliniques. Ces médicaments ne possèdent donc pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) spécifique à la population pédiatrique.

Cette situation est d'autant plus fréquente que les pathologies sont rares. Pour de nombreuses maladies, les médecins modifient la posologie adulte et la forme pharmaceutique afin de les adapter aux enfants. Cela sans aucune étude spécifique sur laquelle s'appuyer pour savoir si les organes, le métabolisme ou encore le système immunitaire des enfants modifient le mode d'action du médicament.

En France et en Europe, les autorités compétentes du médicament ont accordé de l'importance à cette problématique et adopté le règlement européen n°1901/2006 (CE). Ce dernier a apporté des modifications réglementaires, ayant pour objectif de mieux protéger la santé des enfants au sein l'Union Européenne (UE) tout en développant davantage de médicaments à destination de la population pédiatrique.

En 2007, ce nouveau règlement amène différentes nouveautés. La principale étant la mise en place obligatoire de Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) au cours du développement de nouvelles molécules.

A l'heure actuelle, nous pouvons alors nous demander : Quelles sont les difficultés et les défis rencontrés par les laboratoires pharmaceutiques lors de la mise en place opérationnelle des essais cliniques pédiatriques sous Plan d'Investigation Pédiatrique ?

Afin de répondre à cette problématique, nous allons voir les notions essentielles en lien avec les essais cliniques, l'évolution de la réglementation en France ainsi que les différentes autorités compétentes qui permettent leur bon déroulement.

Ensuite, nous nous concentrerons sur la population pédiatrique, ses particularités, et la nécessité de réaliser des essais cliniques sur celle-ci. Nous verrons les raisons qui ont mené à la mise en place de Plan d'Investigation Pédiatrique par le règlement n°1901/2006 et ce que cela a engendré comme modifications et évolutions.

Enfin, nous étudierons à travers un exemple concret, les difficultés et les défis rencontrés lors de la mise en place d'un essai clinique pédiatrique à l'échelle nationale.

1 Les essais cliniques

1.1 Généralités à propos des essais cliniques

1.1.1 Définitions et notions essentielles

1.1.1.1 Recherche Impliquant la Personne Humaine □6□

La loi française parle de **Recherche Impliquant la Personne Humaine** (RIPH). Cette notion est la base de la réglementation de la recherche clinique, elle est définie par la loi Jardé.

En effet l'article R1121-1 du code de santé publique définit une Recherche Impliquant la Personne Humaine comme « toutes recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » :

Ces recherches sont réparties en trois catégories, communément appelées

- : - Recherche Impliquant la Personne Humaine de catégorie 1 (RIPH1), -
- Recherche Impliquant la Personne Humaine de catégorie 2 (RIPH2), -
- Recherche Impliquant la Personne Humaine de catégorie 3 (RIPH3).

Chacune de ces catégories est définie dans l'article L1121-1 du code de santé publique :

RIPH1 : « Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle »

RIPH2 : « Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; »

RIPH3 : « Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. »

Dans le cas où l'objectif de la RIPH est d'évaluer l'efficacité ou la sécurité d'un médicament et de comparer plusieurs médicaments entre eux, on parle alors d'étude clinique ou d'essai clinique.

1.1.1.2 *Étude ou essai clinique ?* [6] ; [7]

Les termes « étude clinique » et « essai clinique » sont très souvent utilisés et pour nombre d'entre nous la distinction entre ces deux appellations n'est pas claire. Cependant, le nouveau règlement européen définit précisément ces deux notions, et nous allons voir qu'il existe bien une différence entre une étude clinique et un essai clinique.

D'après le règlement n° 536/2014 du parlement européen et du conseil, datant du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, une étude clinique correspond à :

« toute investigation en rapport avec l'homme destinée:

- a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments;
- b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments; ou
- c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments; dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments; »

Les études cliniques sont divisées en deux types : les études cliniques interventionnelles dites « essais cliniques » et les études observationnelles. [8]

D'après le règlement n° 536/2014 du parlement européen et du conseil, datant du 16 avril 2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, un essai clinique est :

« une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes: a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;

- b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou
- c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants; »

Toujours d'après ce même règlement, un essai clinique à faible niveau d'intervention est :

« un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;
- b) selon le protocole de l'étude clinique:
 - i. les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché; ou
 - ii. l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés; et
- c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné; »

On peut donc dire qu'un essai clinique se pratique chez l'homme sain ou malade et correspond à une recherche, qui a pour but l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'une méthode de diagnostic, d'un traitement ou d'un dispositif médical.

Par exemple, en mettant en place un essai clinique, on peut vouloir étudier la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'un médicament ou déterminer les performances d'un dispositif médical. □9□

Le règlement européen définit également la notion d'étude observationnelle. Cela correspond aux études non interventionnelles, c'est à dire toutes les études cliniques qui ne sont pas des essais cliniques.

1.1.1.3 Les différentes phases des essais cliniques [9] ; [10] ; [11]

Afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (défini en 1.2.2.1), le laboratoire pharmaceutique doit constituer le dossier d'AMM. Ce dernier contient notamment les résultats des essais cliniques pratiqués : efficacité, tolérance, doses, formulation, effets indésirables, contre-indications...

Afin d'obtenir ces éléments et d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament princeps, les essais cliniques sont divisés en 4 phases : Phase 1, Phase 2, Phase 3 et Phase 4, toutes présentées dans le tableau I.

Tableau I : Les phases de l'essai clinique [8]

Phase	Objectif	Population	Design	Statut réglementaire
Phase 1	Évaluer la sécurité et la tolérance du médicament chez l'homme.	Volontaires sains.	Essai de phase I.	Essai de phase I.
Phase 2	Évaluer l'efficacité préliminaire et la sécurité du médicament.	Patients atteints de la maladie.	Essai de phase II.	Essai de phase II.
Phase 3	Évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament à grande échelle.	Patients atteints de la maladie.	Essai de phase III.	Essai de phase III.
Phase 4	Surveillance post-commercialisation du médicament.	Patients atteints de la maladie.	Essai de phase IV.	Essai de phase IV.

Le tableau ci-dessus est une représentation simplifiée des phases de l'essai clinique. Les descriptions de chaque phase sont plus détaillées dans le document source.

Chacune d'entre elles correspond à une étude clinique à part entière et permet donc l'obtention de données nécessaires pour le développement de la molécule ou pour son suivi post mise sur le marché.

Les essais cliniques de phase 1 :

C'est lors des essais cliniques de phase 1 qu'a lieu la première administration chez l'Homme. Le médicament est administré à un groupe réduit de volontaires (10-50) sains ou malades si la classe pharmaceutique de la molécule le nécessite. En oncologie par exemple, les volontaires doivent toujours être malades.

Le but de cette phase est d'évaluer la sécurité d'un médicament, de définir ses effets indésirables les plus fréquents et les plus graves. De plus, c'est lors de cette phase que l'on observe la pharmacodynamie du médicament, c'est à dire son devenir dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisation et élimination. Cette phase des essais dure de quelques jours à quelques mois.

Les essais cliniques de phase 2 :

Les essais cliniques de phase 2 ont pour but de déterminer la posologie idéale, d'évaluer la toxicité du candidat médicament ainsi que de commencer l'évaluation son efficacité. Cette phase a une durée pouvant aller de quelques mois à 2 ans selon le médicament à l'étude.

Les essais cliniques de phase 3 :

C'est à la fin des essais cliniques de phase 3 que le dossier d'AMM est déposé auprès de l'ANSM, la commercialisation d'un médicament dépend notamment de l'évaluation de son Rapport Bénéfices/Risques dans une indication donnée. Les essais cliniques de phase 3 permettent l'étude de ce rapport Bénéfices/Risques.

De plus, c'est également lors de ces études que le nouveau médicament est comparé à un médicament de référence ou à un placebo. Le but pour l'industriel est de démontrer que l'efficacité de sa nouvelle molécule est supérieure à celle du traitement de référence.

C'est à partir des résultats des études de phase 3 que sont évalués le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Ces deux notions serviront ensuite à déterminer le prix du médicament et son taux de remboursement. Ces essais durent au moins 1 an et sont réalisés sur plusieurs centaines de personnes.

Les essais cliniques de phase 4 :

Les essais cliniques de phase 4 ont lieu après la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché par l'ANSM, ils sont dits « en vie réelle ». Ils ont pour but la surveillance, sur le long terme, des points sensibles tels que la survenue d'effets indésirables ou encore la mauvaise utilisation du médicament.

Ces essais sont réalisables sur un nombre élevé de patients (plusieurs milliers), ils permettent une meilleure connaissance du médicament et une évaluation de la tolérance à grande échelle.

Dans certains cas, les études de Phase 4 sont faites à la demande des autorités de santé afin de soutenir l'AMM, ces études sont appelées Post Authorization Safety Study (PASS) ou Post Authorization Efficacy & Safety studies (PAESS).

1.1.1.4 Participants et participants mineurs [9] ; [12]

Pour participer à une étude clinique, il faut avant tout, être volontaire. Mais cela ne garantit pas d'y être inclus.

En effet, lors de la conception d'une étude clinique des critères d'inclusion et d'exclusion sont définis. Par exemple, pour les essais cliniques de phase 1, les participants doivent (le plus souvent) être des volontaires sains, alors que pour ceux de phase 3 les volontaires doivent être atteints par la pathologie pour laquelle on veut démontrer l'efficacité du médicament à l'étude.

Les participants sont recrutés par des professionnels de santé, le plus souvent des docteurs en médecine. Ces derniers réalisent un pré-screening parmi leur patientèle selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude dont ils sont investigateurs.

Il est tout à fait possible, pour une personne désirant participer à un essai, de contacter des centres d'investigations pour se porter volontaire. Toutes les études cliniques sont répertoriées sur le site clinicaltrials.gov.

Les participants aux études cliniques ont des droits et leurs intérêts primeront toujours sur ceux de la science et de la société. Par exemple le protocole d'étude clinique se conçoit toujours de façon à ce que la douleur, les désagréments et la peur des participants soient minimales.

Voici les principaux droits des volontaires participants à un essai clinique, d'après l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) :

- « Prendre le temps de réfléchir, avec leurs proches et leur médecin traitant s'ils le souhaitent, avant de décider de participer à l'étude
- Quitter l'essai à tout moment, sans donner de raison, en le disant simplement au médecin de l'étude
- Connaître les informations relatives à leur santé
- Être tenu informé en cas d'évènement grave survenu chez un ou plusieurs participants pendant l'essai
- Être informé des résultats globaux de l'essai
- Vérifier et rectifier les données les concernant
- Refuser la transmission des données les concernant
- Obtenir des dédommagements en cas de préjudice ».

Enfin, il est important de notifier que la rémunération des participants n'est pas systématique. Les mineurs, les volontaires malades et les personnes vulnérables ne peuvent pas être rémunérés. De plus un volontaire sain ne peut pas gagner plus de 4000 euros par an en participant à des essais cliniques.

Il existe néanmoins un système d'indemnisation pour les participants. Cela englobe les dépenses qu'il aurait à faire en lien avec le bon déroulement de l'essai (nuit hôtel) et aussi la compensation des contraintes subies.

1.1.1.5 *Notion de consentement* [7] ; [8] ; [11]

Le consentement est un élément indispensable au bon déroulement d'une étude clinique. En effet, l'investigateur doit s'assurer de recueillir le consentement libre, écrit et éclairé du participant.

C'est la preuve indiscutable que la personne participe de sa volonté et en toute liberté à l'étude. Le terme éclairé signifie qu'il a été porté à la connaissance du participant toutes les informations nécessaires pour qu'il prenne la décision de participer ou non à l'étude clinique.

Comme défini ci-dessus, le consentement éclairé permet de donner au potentiel participant des informations capitales sur l'étude qu'il pourrait suivre, telles que les risques que comporte l'étude, mais également ses avantages potentiels et ses alternatives.

Il est important de noter qu'aucun acte en lien avec l'étude clinique, même relatif au screening, ne peut avoir lieu tant que le patient n'a pas signé le formulaire de consentement.

Dans le cas où le participant est mineur ou incapable de donner son accord pour une quelconque raison, c'est à son représentant légal de le donner pour lui.

Cependant, la signature du consentement à une étude n'est pas équivalente à la signature d'un contrat, le participant peut décider de se retirer de l'étude à tout moment.

1.1.1.6 *Le traitement expérimental et auxiliaire* [7] ; [9]

Le but des essais cliniques est de savoir si le nouveau médicament est aussi efficace ou meilleur que les thérapies déjà existantes. Pour cela, les participants sont divisés en différents groupes, traités en parallèle. Selon le design et le protocole de l'étude les

groupes vont recevoir le médicament de l'étude, ou un médicament expérimental, qui peut-être un placebo ou un médicament déjà sur le marché.

De plus pour certaines pathologies, des médicaments auxiliaires peuvent être utilisés notamment pour le confort des volontaires. L'ensemble des traitements, médicaments administrés aux participants est décrit dans le protocole.

Un médicament expérimental d'après le règlement européen n° 536/2014, est un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris un placebo, lors d'un essai clinique.

Un médicament auxiliaire d'après le règlement européen n° 536/2014, est un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental.

1.1.1.7 Personnes intervenant dans une étude clinique : Investigateur et Promoteur
[13] ; [14]

C'est la loi Huriet-Serusclat du 20 décembre 1988 qui différencie les responsabilités entre le promoteur et l'investigateur d'une recherche clinique.

Le promoteur :

Le promoteur est : « une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique ». [7]

Il est responsable de l'organisation, de la mise en place, du suivi et de la clôture de l'essai clinique.

Il écrit le protocole, souscrit à une assurance, est responsable de la qualité de la recherche et des données récoltées, obtient l'autorisation de conduite de l'essai auprès de l'ANSM et du Comité de protection des Personnes (CPP) (défini en 1.2.2.2),

monitore et déclare les Evènements Indésirables Graves (EIG), survenant au cours de l'étude, auprès des autorités compétentes.

Le promoteur emploie des chefs de projets, des coordinateurs d'essais cliniques et des Attachés de Recherche Clinique (ARC), qui tous ensemble travaillent pour le bon déroulement de l'étude.

Les personnes travaillant pour le promoteur doivent justifier d'une formation aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) également appelée Good Clinical Practice (GCP). Ils ne sont pas en contact avec les patients.

L'investigateur :

L'investigateur est : « une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique ». Un investigateur principal est « un investigateur responsable d'une équipe d'investigateurs chargée de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique ». □7□

L'investigateur doit être un professionnel de santé, le plus souvent docteur en médecine. Il est chargé de diriger et surveiller le bon déroulement de l'essai clinique au sein de son centre d'investigation.

Dans un centre d'investigation donné, l'équipe est composée d'un investigateur principal et de plusieurs sub-investigateurs, d'Attachés de Recherche Clinique hospitaliers ainsi que de Techniciens d'Etude Clinique.

Tout comme les personnes travaillant pour le promoteur, l'ensemble de l'équipe hospitalière doit justifier d'une formation aux BPC.

1.1.1.8 Autorisation de réaliser un essai clinique : le règlement européen

n°536/2014 [6] ; □15□

Pour pouvoir réaliser un essai clinique, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de la part des autorités compétentes. Ces dernières valident le protocole mais également les documents patients et tout autre document relatif au médicament à l'essai par exemple.

En France, jusqu'en janvier 2022, pour débiter un essai clinique, il fallait se voir délivrer deux autorisations, une par l'ANSM et une par un des CPP. Mais depuis le 31 janvier 2022, un nouveau règlement européen est entré en vigueur :

Le règlement européen n°536/2014 a été publié le 27 mai 2014 au Journal Officiel (JO) de l'Union Européenne. Il a pour but de faciliter l'accès aux médicaments, de renforcer l'attractivité de l'Europe pour la réalisation des essais cliniques et d'améliorer la transparence et l'accès aux résultats et données obtenues lors des essais cliniques. Pour résumer, ce nouveau règlement permet une harmonisation de la réglementation des essais cliniques pour l'ensemble des pays de l'Union Européenne (UE).

Ce texte reprend les grands principes de la directive 2001/20/CE publiée et en vigueur depuis le 1^{er} mai 2001 qui lui précédait, cependant, il présente quelques mises à jour et précisions :

- La création du Clinical Trial Information System (CTIS) : système d'information des essais cliniques avec son interface web euclinicaltrial.
- La mise en place d'une procédure d'évaluation coordonnée de la partie scientifique du dossier initial de demande d'essai clinique et des demandes de modifications substantielles.
- Le rendu d'une décision unique par chaque État Membre Concerné par l'essai clinique.

La mise en place de ce nouveau règlement suit le calendrier suivant :

Du 31 janvier 2022 au 31 janvier 2023	Soumission des essais cliniques possibles sous directive ou sous règlement, cela correspond à la période de transition
À partir du 31 janvier 2023	- Toutes nouvelles soumissions d'essai clinique uniquement sous le règlement européen n°536/2014 - Les essais cliniques déjà soumis peuvent rester sous la directive
À partir du 31 janvier 2025	Tous les essais cliniques doivent être réglementés dans le cadre du règlement.

Il n'est donc désormais plus possible d'obtenir une autorisation d'essai clinique sous la directive européenne 2001/20/CE, toutes les nouvelles études seront soumises sous le règlement n°536/2014.

Pour soumettre une demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC), il faut constituer un dossier dont la liste des pièces requises, est renseignée dans le tableau II :

Tableau II : Tableau des pièces constitutives de la demande d'AEC [15]

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique est alors déposé sur la plateforme CTIS. Un numéro « European Union Clinical Trial » d'essai clinique également appelé n°EUCT est alors attribué, il permettra d'identifier l'essai clinique même après la fin de celui-ci.

Ensuite a lieu l'instruction de l'AEC comprenant les trois étapes suivantes :

- Validation de la demande,
- Evaluation de la demande,
- Notification de la décision.

La validation peut prendre jusqu'à 10 jours maximum. Dans le cas où le dossier est complet, le promoteur sera notifié de la validation de sa demande. Si le dossier est incomplet, le promoteur a un nouveau délai de 10 jours pour fournir les éléments demandés.

Une fois la demande validée, l'évaluation peut débuter. Elle est divisée en deux parties : l'évaluation éthique et l'évaluation scientifique.

La partie I du dossier correspond à l'évaluation scientifique. Elle est réalisée par l'Etat Membre Rapporteur (EMR) toujours en accord avec les États Membres Concernés (EMC).

La partie II de l'AEC est évaluée pour la France par un CPP, qui se chargera de l'examen éthique.

Celles-ci sont réalisées en parallèle. Selon le règlement, le délai total de l'évaluation ne doit pas dépasser 45 jours à partir de la date de validation du dossier.

Pour la partie scientifique, cette durée est répartie de la façon suivante :

- 26 jours : phase d'évaluation initiale, l'EMR fait un rapport d'évaluation de la partie I seule.
- 12 jours : phase d'évaluation coordonnée, les EMC examinent le rapport préalablement fait par l'EMR.
- 7 jours : phase de consolidation l'EMR tient compte des remarques des EMC et élabore le rapport final.

Si une ou plusieurs demandes d'éléments complémentaires appelée Request For Information (RFI) est nécessaire, le délai peut être prolongé de 31 jours au maximum.

Les règles de délai sont les mêmes pour l'évaluation éthique du CPP.

Dans le cas où la France est désignée comme membre rapporteur les responsabilités de l'ANSM et du CPP sont réparties de la façon présentée dans le tableau III :

Tableau III : Tableau du contenu de l'examen scientifique et éthique lors d'une demande d'autorisation de pratiquer un essai clinique [15]

Examen scientifique - ANSM	Examen éthique - CPP
<ul style="list-style-type: none"> 1. Méthodes scientifiques et la mise à disposition et de la santé publique 2. Sécurité des données 3. Qualité et intégrité des données 4. Sécurité des données 5. Sécurité des données 6. Sécurité des données 7. Sécurité des données 8. Sécurité des données 9. Sécurité des données 10. Sécurité des données 11. Sécurité des données 12. Sécurité des données 13. Sécurité des données 14. Sécurité des données 15. Sécurité des données 16. Sécurité des données 17. Sécurité des données 18. Sécurité des données 19. Sécurité des données 20. Sécurité des données 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sécurité des données 2. Sécurité des données 3. Sécurité des données 4. Sécurité des données 5. Sécurité des données 6. Sécurité des données 7. Sécurité des données 8. Sécurité des données 9. Sécurité des données 10. Sécurité des données 11. Sécurité des données 12. Sécurité des données 13. Sécurité des données 14. Sécurité des données 15. Sécurité des données 16. Sécurité des données 17. Sécurité des données 18. Sécurité des données 19. Sécurité des données 20. Sécurité des données

A la fin de cette période d'évaluation, l'EMR rend son rapport, il peut décider que :

- l'essai clinique est autorisé,
- l'essai clinique est autorisé sous réserve du respect de conditions spécifiques,
- l'AEC est rejetée.

Le CPP rend également son rapport à la fin de cette période, il peut donner un :

- avis favorable,
- avis favorable sous réserve du respect de conditions spécifiques,
- avis défavorable.

Une fois les conclusions faites par chacune des parties, c'est l'EMC qui informe le promoteur de son pays par le biais du CTIS. Il doit le faire 5 jours maximum après la date de réception du 2^{ème} rapport.

En France, c'est l'ANSM qui dépose la décision d'AEC dans CTIS.

La décision peut donc être une des suivantes :

- L'essai clinique est autorisé, si les conclusions des parties I et II sont toutes deux acceptables.
- L'essai clinique est autorisé sous réserve du respect de conditions spécifiques, si les conclusions des parties I et II sont acceptables ou acceptables sous réserve du respect de certaines conditions.
- L'essai clinique est refusé, si la conclusion de la partie I et/ou celle de la partie II est non acceptable.

Comme nous l'avons vu, l'obtention d'une autorisation d'essai clinique est très réglementée. Mais cela n'a pas toujours été le cas. Nous allons découvrir maintenant l'historique de la réglementation de la recherche clinique en France et voir quelles sont les autorités compétentes en fonction actuellement.

1.2 Réglementation de la recherche clinique en France

1.2.1 Historique des textes réglementaires avant le règlement européen n°536/2014

1.2.1.1 Le code de Nuremberg [16] ; [17] ; [18]

Le code de Nuremberg (ANNEXE 1) est le texte fondateur pour la réglementation des Recherches Impliquant la Personne Humaine.

Il voit le jour en 1947 suite au procès de Nuremberg. Des médecins nazis sont jugés pour avoir perpétré, au nom de l'expérimentation médicale, des actes de torture et de barbarie sur les personnes prisonnières des camps de concentration.

Ce jugement pénal circule rapidement dans les sphères médicales et politiques. Il s'impose comme le premier texte définissant les règles à suivre lors d'expérimentation sur les êtres humains. Dix critères fondamentaux sont extraits de ce texte, ils constituent encore aujourd'hui les piliers de la recherche clinique.

1.2.1.2 Déclaration d'Helsinki [19] ; [20]

La déclaration d'Helsinki (ANNEXE 2) a été élaborée en 1964 par la World Medical Association (WMA). Il est à la l'origine des principes éthiques des recherches biomédicales sur la personne humaine et s'adresse surtout aux médecins.

Ce texte a inspiré la réglementation de la recherche clinique dans de nombreux pays, les BPC ou encore les textes réglementaires européens relatifs à la recherche clinique. A ce jour, il a été amendé à neuf reprises, la dernière fois fut lors de la 64e Assemblée générale de l'AMM à Fortaleza au Brésil en octobre 2013.

La déclaration d'Helsinki, comme dit précédemment, s'adresse notamment aux médecins, elle appuie le fait que leur priorité doit être l'intérêt du patient. De plus, elle aborde de nombreux thèmes comme :

- l'importance de la protection des populations vulnérables et des informations confidentielles des patients,
- les risques liés aux études cliniques,
- les questions liées au protocole et sa soumission aux comités de protection des personnes,
- les résultats et publications de l'étude.

Presque 60 ans après son écriture, la déclaration d'Helsinki est toujours un texte important et d'actualité qui influence chaque jour les pratiques en recherche clinique.

1.2.1.3 La déclaration de Manille [21]

La déclaration de Manille (ANNEXE 3) a eu pour objectif d'apporter un cadre politique à la Déclaration d'Helsinki. Elle voit le jour en 1981 grâce à la coopération entre le « Council for International Organisations of Médical Sciences » (CIOMS) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cette déclaration a permis de définir des normes internationales et de limiter les dérives parfois constatées lors d'essais cliniques dans les pays en voie de développement où la réglementation est plus limitée.

1.2.1.4 La loi Huriet-Sérusclat [22]

La loi Huriet-Sérusclat, ou loi n°88-1138 est relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Elle est à l'origine de la législation française concernant l'éthique et la protection des personnes dans le cadre de la recherche biomédicale.

Jusqu'en 1988, il n'existait pas en France de cadre législatif pour l'encadrement des études cliniques. Cela conduisait à des expérimentations cliniques sans aucun contrôle scientifique et aucune méthodologie ce qui entraînait de nombreux risques pour les participants. Il était donc nécessaire de promulguer une loi.

La loi Huriet-Sérusclat est publiée le 22 décembre 1988 au journal officiel. Elle autorise les « essais ou expérimentations organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (article L.1121-1 du Code de Santé public (CSP)).

C'est cette loi qui donne en France, les fondements de la recherche clinique. Elle aborde le sujet sensible des contreparties financières, et fait la distinction entre les recherches avec et sans « bénéfice individuel direct ».

1.2.1.5 La directive européenne du 4 avril 2001 [23]

En 2001, la directive européenne n°2001/20/CE est adoptée, son but premier est d'harmoniser les pratiques lors de la conduite des essais cliniques. De plus, il est nécessaire que l'Europe reste une zone attractive pour la conduite de ceux-ci.

Ce nouveau texte, s'applique aux études de phase I à IV, il aborde divers points tels que la pharmacovigilance avec la création de la base de données Eudragilance, la circulation des médicaments expérimentaux sur le territoire de l'UE, ou encore

l'amélioration de la transparence dans les états membres avec la base de données EudraCT.

Même si cette directive est une étape importante pour la législation européenne et qu'elle a permis d'améliorer la qualité des essais cliniques, elle a également entraîné une lourdeur administrative qui a pu freiner les essais cliniques en Europe.

Les procédures d'autorisation d'essai clinique deviennent plus complexes, les promoteurs doivent désormais :

- soumettre des demandes d'autorisation aux autorités compétentes de chaque État membre concerné.
- fournir une documentation détaillée, y compris des protocoles d'essais, des rapports d'étude, des formulaires de consentement éclairé, etc... Cette documentation doit être régulièrement mise à jour et soumise aux autorités compétentes.
- communiquer un rapport annuel de sécurité et de pharmacovigilance permettant le signalement régulier des événements indésirables et des effets secondaires aux autorités compétentes. Cela nécessite la collecte, l'analyse et la soumission de rapports de sécurité.

En plus de toutes ces exigences, chaque état membre a mis en place sa propre réglementation pour satisfaire à la directive. Une part de divergence est toujours présente entre les différents pays membres de l'UE. Ainsi, le règlement européen n°536/2014 a vu le jour en avril 2014, abrogeant la directive.

1.2.1.6 La loi de santé publique de 2004 □24□

La loi de santé publique de 2004 est une grande première car elle apporte à la France un cadre légal européen pour la recherche clinique et une harmonisation des pratiques entre les états membres. Cette évolution de la réglementation a pour but de renforcer la protection des participants tout en contrôlant et surveillant la réalisation des essais cliniques.

En effet, cette nouvelle loi transpose en France la directive européenne n°2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil 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.

Les grands changements que cette loi apporte concernent notamment les promoteurs :

- Leurs responsabilités sont étendues : financement de la recherche, soumission au CPP et à l'autorité compétente.
- Information des CPP et de l'ANSM en cas d'évènements indésirable graves inattendus et de tout fait nouveau.
- Information des CPP et de l'ANSM de la fin de la recherche ou en cas d'arrêt prématuré.

Voici d'autres changements importants apportés par cette loi :

- Les CPP sont eux aussi touchés par un changement notable : leur avis n'est plus consultatif mais décisionnel.
- Transformation de la notion de bénéfice individuel en balance bénéfice/risque. - Mise en place d'une base de données nationale centralisant les informations sur les recherches biomédicales, gérée par l'ANSM.
- Mise en place de personnes ayant la charge de contrôler la qualité des recherches, cela passe par le respect des BPC.
- Définition des notions de recherche interventionnelle et observationnelle.
- Définition des recherches biomédicales et des recherches de soins courants.

En conclusion, la loi de santé publique a permis de simplifier des procédures administratives en redéfinissant bien les différentes catégories de recherche. Cependant, la notion de soins courants étant difficile à mesurer et les recherches non interventionnelles étant hors champs d'implication de cette loi, il a été nécessaire de promulguer une nouvelle loi : la loi Jardé.

1.2.1.7 La loi Jardé [25]

La loi Jardé a été votée en 2012, dans le but d'adapter la réglementation aux risques encourus pour les personnes participant à ces recherches. Elle a été modifiée en 2016 à la suite du décès d'un volontaire.

Ce texte introduit la notion de recherche impliquant la personne humaine et ses catégories, comme défini précédemment. Comme présenté dans le tableau IV, il clarifie les démarches réglementaires à effectuer pour mettre en place une étude clinique.

De plus, la loi Jardé accorde une importance supérieure à la vigilance, qui concerne les RIPH 1 et 2 et qui regroupe désormais deux notions :

- évènement indésirable grave inattendu,
- fait nouveau.

Cette loi a permis un meilleur encadrement et une meilleure protection des volontaires participants aux études cliniques, un renforcement de la vigilance et une meilleure définition des différentes catégories.

Tableau IV : Tableau récapitulatif des démarches réglementaires en fonction du type d'étude clinique [25]

Le tableau récapitulatif des démarches réglementaires en fonction du type d'étude clinique est présenté ci-dessous. Il est structuré en colonnes et lignes colorées, mais le contenu est flou. Les couleurs principales sont le vert, le rouge, le violet, le gris, le rose, le jaune, l'orange, le bleu clair, le bleu foncé, et le blanc.

1.2.1.8 Bonnes Pratiques Cliniques [26] [27] [28] [29]

Dans les années 80, une harmonisation du marché pharmaceutique a lieu en Europe. L'industrie pharmaceutique mondiale, soucieuse de faciliter le développement clinique des médicaments, collabore avec les autorités de régulation européennes, américaines et japonaises pour aboutir à la création de l'*Internationale Conference of Harmonisation* (ICH) en 1990.

C'est en se basant sur la déclaration d'Helsinki, qu'en 1996 l'International Conference of Harmonisation publie les BPC/GCP.

Les BPC/GCP deviennent une norme internationale et sont adoptées à grande échelle. Elles garantissent la qualité éthique et scientifique des recherches cliniques et sont applicables de la conception jusqu'à la notification des essais en passant par leurs conduites et leurs enregistrements.

Respecter les BPC assure la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant aux essais cliniques. Ainsi, les données récoltées lors des essais respectant cette norme sont reconnues intègres, fiables et utilisables au niveau mondial.

Ce texte indique à l'investigateur et au promoteur les bonnes pratiques à adopter ainsi que leurs responsabilités. De plus, il traite également des exigences concernant le protocole, la brochure investigateur (BI) et les autres documents essentiels.

Il est désormais obligatoire de s'assurer que l'ensemble des personnes impliquées dans la recherche clinique soient formées aux BPC.

Maintenant que nous avons une idée plus précise de l'évolution de la réglementation de la recherche clinique, nous allons voir quels sont les rôles de l'ANSM, des CPP et de l'EMA, qui sont les autorités compétentes actuelles en France et en Europe.

1.2.2 Autorités compétentes de la recherche clinique en France

Pour débiter une recherche clinique en France, il est nécessaire d'obtenir l'autorisation des autorités compétentes qui sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et les Comités de Protection des Personnes. Au niveau Européen c'est l' European Medicines Agency qui délivre cette autorisation. Nous allons voir quels sont leurs rôles et leurs compétences.

1.2.2.1 *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* [30] [31]

Qu'est-ce que l'ANSM ?

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est l'autorité compétente française, qui au nom de l'Etat, donne accès aux différents produits de santé. Elle assure autant la sécurité des médicaments que celle des patients. Son rôle est de garantir que les produits de santé disponibles sur notre territoire « soient sûrs, efficaces, innovants, accessibles et bien utilisés ».

L'expertise de l'ANSM couvre toutes les aires thérapeutiques.

Sa mission principale est de faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique. Elle s'assure que la balance bénéfice-risque de chaque médicament et produit de santé est positive. Cela se traduit par le fait qu'un patient ait plus de bénéfice que de risque à se voir administrer un médicament ou utiliser un produit de santé.

Cette mission est valable du stade de développement du médicament jusqu'à la fin de vie du médicament, c'est à dire à son retrait du marché. Ainsi, l'ANSM encadre les essais cliniques, mais aussi l'accès précoce aux produits de santé, leur mise sur le marché et leur surveillance. De plus, cet organisme contrôle la publicité des médicaments et des produits de santé, qu'elle soit réalisée auprès du grand public ou des professionnels de santé.

La deuxième mission de l'ANSM est d'assurer la sécurité des produits de santé. Pour cela une surveillance constante des médicaments et des produits de santé même après leur commercialisation a lieu grâce au recueil et à l'analyse des déclarations d'évènements indésirables, à la mise en place d'études épidémiologiques et à la tenue d'une veille bibliographique.

Sa dernière mission est d'informer et d'échanger avec son environnement, pour cela elle maintient un dialogue constant aussi bien avec les professionnels de santé qu'avec les patients. Cela lui permet d'ajuster son action en fonction de la réalité des pratiques et des besoins. C'est une autorité importante, elle représente la France au niveau européen et international.

ANSM et les essais cliniques :

Une des missions de l'ANSM est d'encadrer les essais cliniques de catégorie 1. En effet, son autorisation n'est pas requise pour mettre en place ceux de catégorie 2 et 3.

L'ANSM avait jusqu'à maintenant la responsabilité de délivrer aux promoteurs les autorisations pour les essais cliniques interventionnels. Pour cela, le promoteur montait un dossier, qui permettait à l'ANSM d'évaluer la balance bénéfico-risque de l'essai.

L'ANSM étant une autorité compétente nationale, son autorisation était valable uniquement pour la France.

Depuis la mise en place du règlement n°536/2014, l'autorisation de mettre en place un essai clinique n'est plus simplement gérée par les autorités nationales mais par l'European Medicines Agency (EMA). L'ANSM peut donc être EMC ou EMR si elle est sélectionnée. [33]

1.2.2.2 Comité de Protection des Personnes [32]

Un CPP est une structure régionale qui a pour mission de donner un avis préalable à toute recherche impliquant la personne humaine afin de garantir :

- la protection des sujets participant aux recherches impliquant la personne humaine,
- la pertinence de la recherche,
- que le rapport bénéfice/risque est positif,
- la méthodologie utilisée est adaptée.

Les 39 CPP français sont nommés par les Agences Régionales de Santé (ARS) et agréés par le ministère de la Santé pour une durée de six ans. Leur mission est d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine.

Chaque CPP compte 14 membres, nommés par le représentant de l'Etat en région, ils sont organisés de la façon suivante :

- 1^{er} collège scientifique : 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale dont au moins 2 médecins et 1 biostatisticien ou épidémiologiste + 1 médecin généraliste + 1 pharmacien hospitalier + 1 infirmier
- 2^{ème} collège scientifique : 7 personnes qualifiées : 1 en matière d'éthique + 1 psychologue + 1 travailleur social + 2 en matières juridiques + 2 représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins.

Les CPP sont apparus suite à la promulgation de la loi « Huriot-Sérusclat », mais ils ne sont alors que des comités consultatifs. C'est avec la loi du 9 août 2004 qu'ils prennent le nom et le rôle de Comité de Protection des Personnes.

Enfin, en novembre 2016, de nouvelles dispositions ont été mises en place par la loi Jardé.

- C'est désormais la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) qui coordonne, harmonise et évalue les CPP en France.
- L'attribution d'un CPP pour une demande d'avis sur étude donnée est maintenant faite par tirage au sort.

1.2.2.3 *European Medicines Agency* [33] ; [34] ; [35]

L'EMA n'est pas une autorité compétente française à proprement dit, Mais son influence et son autorité sur la recherche clinique française est non négligeable.

La création de l'EMA date de 1995, le but de l'UE est alors d'harmoniser à l'échelle européenne la réglementation des médicaments ainsi que le travail des autorités compétentes nationales.

L'EMA, en français : agence européenne des médicaments, est donc depuis bientôt 30 ans l'autorité européenne pour les médicaments.

Le principal rôle de cette agence décentralisée de l'Union européenne (UE) est d'évaluer scientifiquement, superviser et contrôler la sécurité des médicaments dans l'UE. Elle protège ainsi la santé publique et animale, tout en évaluant les médicaments selon des normes scientifiques et en publiant des informations indépendantes et scientifiques sur les médicaments.

En pratique les missions de l'EMA sont :

- de faciliter le développement et l'accès aux médicaments,
- d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché,
- de surveiller la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, - d'informer les professionnels de santé et les patients.

Un conseil d'administration indépendant est à sa tête, celui-ci se repose sur des experts, qui apporte leur expertise dans chacun des comités scientifiques de l'EMA

Au cours du développement de l'EMA, divers comités scientifiques ont été créés :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).
- Comité des médicaments vétérinaires (CVMP)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité des thérapies innovantes (CAT)
- Comité pédiatrique (PDCO).

Ces comités jouent un rôle de conseils scientifiques pour les industriels, ils préparent des directives scientifiques et permettent une harmonisation des réglementations européennes et internationales.

2 Étude Clinique Pédiatrique et Plan d'Investigation Pédiatrique

Une étude clinique pédiatrique est une recherche scientifique menée sur des enfants dans le but de mieux comprendre les maladies pédiatriques, d'évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements, et d'améliorer les soins de santé pour les mineurs. Ces études sont cruciales pour le développement de nouvelles thérapies, l'évaluation de l'innocuité des médicaments chez les enfants et l'adaptation des traitements déjà existants aux besoins spécifiques de la population pédiatrique.

Le marché du médicament et ses enjeux n'étaient pas suffisants pour motiver le développement et les études cliniques des médicaments pédiatriques. C'est ce qui a en partie décidé le Parlement européen à promulguer le règlement (CE) n°1901/2006.

D'après la doctrine de la commission de transparence, datant du 15 février 2023, de trop nombreuses prescriptions pédiatriques sont encore réalisées dans le cadre d'un usage hors-AMM. Ces prescriptions sont la preuve que de nombreux médicaments manquent encore d'une ou plusieurs indications pédiatriques approuvées. C'est une problématique à laquelle les prescripteurs et patients pédiatriques font face tous les jours.

De plus, la commission de transparence montre l'importance de disposer rapidement de médicaments autorisés en pédiatrie avec des développements cliniques spécifiques et robustes, des posologies et des formulations galéniques adaptées aux différentes tranches d'âge.

Nous allons voir quels sont les enjeux de la recherche clinique en pédiatrie et les particularités de la population pédiatrique. □36□

2.1 La population pédiatrique et ses particularités

2.1.1 Épidémiologie de la population pédiatrique [371 ; 381]

La population pédiatrique en France se réfère à l'ensemble des enfants âgés de 0 à 18 ans. Selon les données démographiques disponibles jusqu'en 2021, la population pédiatrique dans notre pays était d'environ 15,5 millions d'enfants. Cependant, ces chiffres peuvent varier légèrement chaque année en raison des naissances, des décès et des mouvements de population.

D'après les premiers chiffres présentés dans la figure 1, au 1 janvier 2023, la population française compte environ 68 000 000 habitants dont environ 15 000 000 sont mineurs. La population pédiatrique représente 22% de la population totale. On peut également noter que la population âgée de 15 ans et moins représente à elle seule 17,5% de la population française.

Au sein de l'Union Européenne, la population pédiatrique varie d'un pays à l'autre, cependant elle reste importante sur l'ensemble du continent. En effet, entre 2018 et 2022, elle représente aux alentours de 15% de la population totale.

Développer des médicaments adaptés à cette part non négligeable de la population est donc indispensable.



Figure 1: Pyramide des âges de la population française en 2023 [37]

Comme nous allons le voir, il existe au sein même de la population pédiatrique **différentes classes d'âges.**

2.1.2 Les différentes classes d'âge □ 39 □

Des classes d'âges ont été définies au sein de la population pédiatrique afin de permettre des prescriptions adaptées aux changements physiologiques qui ont lieu lors de la croissance. Ces quatre classes, présentées dans le tableau V, sont également utilisées pour le développement des nouveaux médicaments notamment lors des essais cliniques car comme nous allons le voir un nouveau-né n'a pas du tout la même physiologie qu'un adolescent.

Tableau V : Tableau des différentes classes de la population pédiatrique.

Population pédiatrique	Classe d'âge
Nouveau-nés à terme Prématurés	0 - 27 jours < 37 semaines d'aménorrhée
Nourrissons	28 jours - 23 mois
Enfants	2 - 11 ans
<i>Adolescents</i>	<i>12 - 17 ans</i>

2.1.3 Les différences physiologiques adultes/enfants [39] ; [42]

On pourrait penser que réaliser des essais cliniques sur les adultes nous permettent d'obtenir toutes les informations nécessaires sur la molécule : doses, effets indésirables, posologies, efficacité, pharmacocinétique, pharmacodynamie... Toutefois, cela n'est valable que pour les molécules destinées à traiter une population adulte.

En effet, les enfants n'ont pas le même métabolisme que les adultes, leurs organes tels que le foie, l'estomac ou encore les reins n'éliminent pas les médicaments comme ceux des adultes.

Cette variation du métabolisme est également due à l'âge et surtout au poids de l'enfant. Il est donc nécessaire de réaliser des essais cliniques sur la population pédiatrique afin de définir des doses pédiatriques et de comprendre le devenir et les effets du médicament dans et sur l'organisme humain de façon plus précise.

De plus, certaines pathologies touchent uniquement la population pédiatrique, par conséquent évaluer les candidats médicaments sur la population adulte ne fait aucun sens dans ce cas.

Enfin, la formulation des médicaments destiné aux adultes n'est pas du tout adaptée aux enfants.

2.1.3.1 Les différences de Pharmacocinétique (PK) [41] ; [42] ; [43]

La pharmacocinétique correspond à l'action de l'organisme sur le médicament. Ce phénomène est divisé en quatre étapes : l'absorption du médicament, sa distribution dans l'organisme, sa métabolisation et enfin son élimination du corps humain. Cela s'appelle : les principes ADME (Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination), illustrés dans la figure 2.

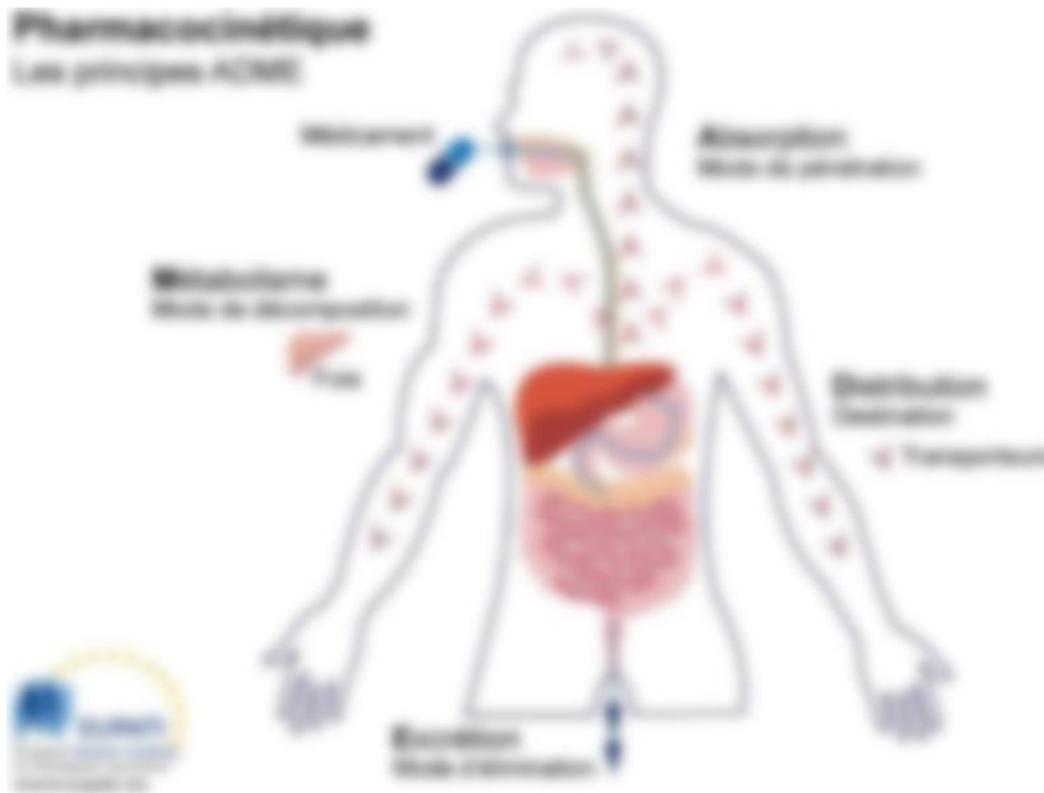


Figure 2 : Schéma des principes AMDE, [46]

L'absorption :

C'est la première étape, celle où le médicament va passer du site d'administration à la circulation sanguine. La voie d'administration est le paramètre qui influence le plus l'absorption. Elle va déterminer la quantité de substance active qui sera disponible dans le sang.

Cette voie d'administration diffère souvent chez l'enfant de chez l'adulte et cela entraîne une modification de l'absorption de la molécule.

Par exemple, la peau des enfants est plus perméable que celle des adultes, ce qui **entraîne, lors d'une administration par voie cutanée**, un passage dans le sang plus important que chez une personne adulte. Autre exemple, **lors d'une administration par voie orale**, le médicament restera bien plus longtemps dans le système digestif avant de passer dans la circulation sanguine car le transit est plus lent chez les enfants que chez les adultes.

La distribution :

Durant cette étape, la substance active va se diffuser grâce à la circulation sanguine dans l'ensemble de l'organisme. La distribution dépend du caractère lipophile/hydrophile du médicament. Plus il est lipophile, plus le médicament pénétrera facilement dans les cellules.

La principale différence entre la population pédiatrique et celle adulte pour cette étape est la composition du corps humain. En effet, l'organisme d'un nouveau-né est constitué de 80% d'eau alors que celui d'un adulte possède 55 à 60% d'eau. Les médicaments hydrosolubles se distribueront donc plus facilement chez les enfants, mais cela seulement jusqu'à 2 ans, car à partir de cet âge la proportion d'eau dans le corps des enfants rejoint celle des adultes.

Une autre différence importante est la présence de graisse dans le corps. Les enfants possèdent une moins grande quantité de tissus graisseux qu'un adulte, ainsi les médicaments lipophiles seront moins bien absorbés chez l'enfant et resteront dans le sang ce qui entraîne un risque de surdosage.

Enfin, les nouveau-nés et nourrissons possèdent peu de protéines plasmatiques. Or c'est sur ces dernières que les médicaments se fixent dans le sang. La proportion de médicament libre donc actif est plus importante pour cette population, ce qui peut entraîner des surdosages.

La métabolisation :

La métabolisation correspond à la modification du médicament par l'organisme, dans le but de l'éliminer. Le foie est le principal acteur de la métabolisation des médicaments.

Cependant, le foie des enfants n'est pas mature, ses enzymes ne sont pas toutes fonctionnelles et ne peuvent donc pas provoquer de réactions enzymatiques pour transformer les médicaments lipophiles en molécules hydrosolubles éliminables par le corps.

Cela peut impacter l'efficacité du médicament. En effet, la métabolisation active certains médicaments. L'élimination peut également être perturbée.

L'élimination :

Les molécules, une fois métabolisées sont généralement éliminées dans les urines, par les reins. Elles subissent alors la filtration glomérulaire puis la sécrétion tubulaire. Cependant, ces deux phénomènes ne sont pas aboutis chez les enfants car les reins sont encore immatures. Cela entraîne une augmentation des effets indésirables pour certains médicaments.

D'autres voies d'élimination existent : voie pulmonaire, voie salivaire ou encore cutanée.

Pour connaître la capacité de l'organisme à éliminer une molécule, on utilise la notion de « demi-vie », cela correspond au temps nécessaire pour que la concentration du médicament dans la circulation sanguine soit diminuée de moitié.

On peut voir dans le tableau VI que la demi-vie peut être différente entre un nouveau-né et un adulte pour la même molécule médicamenteuse.

Tableau VI : : Tableau indiquant la demi-vie de médicament chez un nouveau-né et chez un adulte [42]

Demi-vie de médicaments		
	Nouveau-né	Adulte
Méthotrexate	12-18h	10-12h

2.1.3.2 Les différences de Pharmacodynamie (PD) [43]

La pharmacodynamie correspond à l'effet du médicament sur l'organisme. L'administration d'un médicament entraîne une réponse du corps humain et notamment de l'organe cible. Or chez la population pédiatrique, de nombreux organes ne sont pas encore matures et cela entraîne des variations de la réponse pharmacologique.

Par exemple, les reins sont matures lorsque l'enfant a 1 an, les poumons lorsqu'il a 2 ans. Il faut attendre l'âge de 12 ans pour avoir un système immunitaire mature et même l'âge adulte pour que le système nerveux soit similaire à celui des adultes.

Pour ces organes ainsi que pour d'autres, du fait de leur immaturité, la réponse pharmacologique ne sera pas la même que pour les adultes. On peut alors observer l'apparition d'effets indésirables et une modification de l'efficacité et/ou des effets du médicament.

C'est donc pour cette raison qu'il est indispensable de réaliser des essais cliniques sur la population pédiatrique. Il peut y avoir des effets indésirables exclusifs à cette population.

Il est également important de noter qu'au sein même de la population pédiatrique de grandes différences existent au niveau pharmacodynamie. En effet, la maturation des organes d'un nouveau-né est différente d'un enfant de 5 ans et encore plus d'un adolescent. Les essais cliniques doivent donc comprendre les tranches d'âges ciblées pour la commercialisation du médicament.

2.1.3.3 Maladie touchant uniquement la population pédiatrique [44]

Quand il existe une pathologie équivalente chez les adultes et les enfants, la règle de base est d'attendre l'obtention des premiers résultats des recherches chez l'adulte en termes de pharmacocinétique, de tolérance voire d'efficacité pour débiter une recherche chez un mineur.

Le tableau VII ci-dessous, montre les recommandations européennes concernant la démarche à suivre pour le déroulé des essais cliniques selon la pathologie et sa population :

Tableau VII : Tableau indiquant quand débiter les études pédiatriques selon l'indication du candidat médicament.

Pathologie	Condition préalable à l'essai	Phase de début des essais pédiatriques
Maladie sans aucune correspondance en médecine adulte	Pas de nécessité d'étude préalable chez l'adulte ; après démonstration de la sécurité dans les études précliniques	Phase I pédiatrique
Maladie : affectant essentiellement les enfants ou particulièrement graves chez l'enfant ou ayant une histoire naturelle différente	Après démonstration de la sécurité dans les études précliniques et démonstration d'efficacité chez l'adulte	Phase I ou II pédiatrique
Maladie affectant les enfants et les adultes, sans traitement connu Ou dont les traitements connus sont peu efficaces	Après démonstration de la sécurité dans les études précliniques et démonstration d'efficacité chez l'adulte	Phase I ou II pédiatrique
Maladie affectant les enfants et les adultes avec des traitements établis	Démonstration d'efficacité (phase III) chez l'adulte requise	Phase I, II ou III pédiatrique

2.1.3.4 Les formes médicamenteuses pour un usage pédiatrique [451]

Les formes médicamenteuses destinées aux adultes ne sont pas toujours adaptées aux enfants, par exemple un enfant peut rencontrer des difficultés à avaler un comprimé. Il est donc préférable de lui proposer des formes médicamenteuses adaptées à lui telles que des sirops, des sachets, des comprimés à dissoudre, des gels, des pommades...

Avant 6 ans, les formes liquides telles que : les sirops, les sachets, les comprimés à dissoudre, les gouttes buvables, les gels, les pommades ou encore les formes injectables sont privilégiées. Toutes ces formulations ont un point commun : faciliter la dose en fonction du poids de l'enfant. De plus, avant 6 ans les enfants rencontrent généralement des difficultés à avaler un comprimé ou une gélule.

Après 6 ans, l'utilisation des comprimés et des gélules est plus répandue, ces deux formes ont l'avantage de pouvoir administrer une dose prédéfinie et précise de substance active. De plus, le goût est neutre et le conditionnement permet un transport plus aisé que des formes liquides.

La composition du médicament est un autre point important en pédiatrie, cela inclut la substance active et les excipients. Dans un médicament destiné aux enfants et aux adolescents la quantité et la nature des excipients présents doivent satisfaire les recommandations en vigueur publiées par l'EMA.

2.1.4 L'éthique de la recherche pédiatrique [61 ; [461 ; [471

L'éthique des essais cliniques pédiatriques est une question complexe et délicate.

L'un des principaux principes éthiques dans les essais cliniques pédiatriques est le consentement éclairé. Les enfants ne sont pas capables de donner leur consentement par eux-mêmes, celui-ci est obtenu auprès de leurs parents ou tuteurs légaux. Cependant, l'enfant est inclus dans le processus de décision de façon adapté à son âge et sa capacité à comprendre. Les enfants plus âgés peuvent donner leur

assentiment, ce qui signifie qu'ils doivent être informés du processus de recherche et donner leur accord avant de participer à l'essai.

Un autre aspect important de l'éthique des essais cliniques pédiatriques est l'évaluation des bénéfices et des risques. Les enfants sont une population vulnérable et nécessitent une attention particulière afin de garantir leur bien-être et leur sécurité. Les bénéfices que la recherche entraînera doivent être supérieurs aux risques encourus et les rendre acceptables.

En France, les CPP jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de l'éthique des essais cliniques pédiatriques. Les professionnels de la santé, scientifiques et membres de la communauté, qui les composent examinent les protocoles de recherche et s'assurent du bon respect des principes éthiques et des normes de protection des enfants.

Enfin, la transparence et la divulgation des résultats sont également des éléments essentiels de l'éthique des essais cliniques pédiatriques. Les résultats sont rendus publics, ce qui permet d'informer la communauté médicale et les décideurs politiques des nouvelles connaissances et des meilleures pratiques en matière de soins de santé pour les enfants.

L'éthique des essais cliniques pédiatriques nécessite donc une approche prudente et réfléchie pour garantir la protection des enfants participants, le respect du consentement éclairé et une évaluation équilibrée des bénéfices et des risques. Les comités d'éthique de la recherche jouent un rôle crucial dans ce processus en examinant et en supervisant les protocoles de recherche pour s'assurer qu'ils répondent aux normes éthiques les plus élevées.

Toutes ces particularités liées à la population pédiatrique ont entraîné un retard dans le développement des médicaments adaptés aux enfants. Nous allons voir maintenant pourquoi il est nécessaire de réaliser plus d'études cliniques pédiatriques.

2.2 La nécessité de réaliser des essais cliniques pédiatriques

2.2.1 La mauvaise utilisation des médicaments sur la population pédiatrique [49]

En pédiatrie, la mauvaise utilisation, notamment hors indication, des médicaments entraînent de nombreux risques pour les enfants et les adolescents.

Cela comprend le mésusage et les erreurs médicamenteuse. En pratique cela se traduit par une erreur dans le dosage du médicament, la durée du traitement, le mode d'administration, un nom respect de l'AMM où des recommandations scientifiques.

Une mauvaise utilisation d'un médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou une perturbation de l'efficacité du médicament.

Les essais cliniques sur la population pédiatrique sont une solution pour éviter au maximum une mauvaise utilisation des médicaments. En obtenant une AMM pédiatrique, les conditions d'utilisation, de dosage, de durée pour chaque classe d'âge sont bien définies et permettent une utilisation éclairée du médicament.

Cependant, comme nous allons le voir un certain nombre de médicaments sont utilisés hors AMM sur la population pédiatrique.

2.2.2 La prescription hors-AMM [47] ; [49] ; [50] ; [51] ; [52]

La prescription de médicaments pédiatriques en France est parmi la plus élevée au monde. Pour un certain nombre d'entre elles, les prescriptions se font en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Cela est parfois nécessaire lorsque les options de traitement approuvées ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas aux enfants.

En 2018, 80% des prescriptions hors AMM avaient lieu dans un cadre pédiatrique. De plus, les résultats publiés le 14 décembre 2022 d'une étude portant sur les prescriptions hors-AMM en pédiatrie montre que cette pratique est toujours courante.

La cause principale est le manque de recherche, les médicaments disponibles sur le marché n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les enfants, il n'existe donc pas d'indication, de posologie ou de données de sécurité adaptées à cette population.

D'après l'article L.5121-12-1 du CSP, la prescription hors AMM est autorisée dans deux situations :

- en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée,
- et sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

En 2022, l'ANSM a publié des recommandations générales aux parents et aux prescripteurs afin de favoriser le bon usage du médicament chez les enfants et adolescents. L'Agence rappelle notamment qu'il est important :

- d'adapter la dose et la forme pharmaceutique en fonction de l'âge et du poids, - de faire attention au médicament devant être administré avec un protocole spécifique de prescription et de posologie,
- de s'assurer qu'il n'y ait pas de confusion entre milligramme et millilitre, et que l'utilisation des dispositifs d'administrations soit maîtrisée,
- d'informer les parents de l'importance de respecter la posologie et la durée de prescription,
- d'informer les parents qu'un médicament prescrit hors AMM n'est pas pris en charge.

Les médecins ont la liberté de prescription, ils peuvent donc si la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins en dépendent, prescrire un médicament hors du cadre de son AMM. Mais cela doit toujours être réalisé dans l'intérêt du patient car notamment pour la population pédiatrique les risques encourus sont importants et peu maîtrisés.

Ce type de prescription doit être réalisée avec prudence et en tenant compte des bénéfices potentiels et des risques associés à l'utilisation du médicament chez l'enfant.

Les médecins doivent prendre en considération plusieurs facteurs, tels que l'âge de l'enfant, la gravité de la maladie, les traitements alternatifs disponibles et les données de sécurité et d'efficacité disponibles.

Il est recommandé aux médecins de consulter les recommandations nationales ou internationales, les lignes directrices cliniques et de discuter avec des experts pédiatriques pour guider leurs décisions lors de la prescription de médicaments hors AMM chez les enfants.

Pour ce type de prescription, la responsabilité du médecin est engagée, il doit pouvoir se justifier de l'utilisation de ce médicament en dehors des indications autorisées.

2.2.3 Le marché des médicaments pédiatriques et ses enjeux [40] ; [54]

La place des médicaments pédiatriques sur le marché est une question importante. Historiquement, le nombre de médicaments pédiatriques disponibles sur le marché est bien moindre que celui des thérapeutiques pour adulte. Cela s'explique notamment par la complexité et les nombreux défis qu'implique la recherche clinique pédiatrique.

Cependant, ces dernières années, des efforts ont été faits pour améliorer la disponibilité des médicaments pédiatriques sur le marché. Le règlement n°1901/2006 a été mis en place pour encourager les études cliniques chez les enfants, et des incitations financières sont offertes aux entreprises pharmaceutiques pour développer des médicaments spécifiques aux enfants. Des initiatives internationales, telles que la Pediatric Trials Network et la Pediatric Formulation Initiative, ont également été lancées pour faciliter la recherche et le développement de médicaments pédiatriques.

Ces initiatives visent à garantir que les enfants aient accès à des médicaments efficaces et sûrs, spécifiquement adaptés à leurs besoins. Cependant, il reste encore des défis à surmonter pour améliorer davantage l'accessibilité des médicaments pédiatriques et pour répondre pleinement aux besoins médicaux des enfants.

Si nous abordons un aspect plus géographique du marché des médicaments pédiatriques, comme présenté dans la figure 3, nous nous apercevons que c'est l'Amérique du Nord qui le domine. Cela pour plusieurs raisons :

- une population pédiatrique importante qui souffre de divers troubles,
- le lancement de nouveaux produits par des acteurs clés de la région pour les patients pédiatriques,
- l'augmentation des initiatives gouvernementales pour sensibiliser les gens aux médicaments pédiatriques,
- les approbations précoces avec l'initiative d'approbation accélérée des médicaments.

Tous ces points, souvent réglementaires amènent les États-Unis à être plus favorable au développement des médicaments pédiatriques que l'Europe.



Figure 3 : Planisphère montrant la taille du marché des médicaments pédiatriques dans les différentes régions du monde [40]

Nous avons appréhendé les particularités de la population pédiatrique ainsi que la nécessité de réaliser plus d'études cliniques pédiatriques. Nous allons maintenant discuter du règlement n°1901/2006 et des nouveautés qu'il a apporté dans le développement des médicaments pédiatriques.

2.3 Réglementation européenne, le règlement (CE) n°1901/2006 et le Plan d'Investigation Pédiatrique : un booster pour les études cliniques pédiatriques

2.3.1 Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen [53] ; [56]

Le règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen du 12 décembre 2006 est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Il est un complément à la directive européenne 2001/20/CE et oblige les industriels à déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique auprès du Comité Pédiatrique de l'EMA, le PDCO, pour toutes nouvelles molécules visant à obtenir une AMM.

Ce texte détermine les règles liées au développement de médicament à usage humain pour la population pédiatrique. En effet, il est important de répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques de cette population, sans pour autant infliger aux enfants des essais cliniques ou autres contraintes inutiles.

2.3.1.1 Définitions

Le règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen du 12 décembre 2006 définit les notions suivantes :

Population pédiatrique : partie de la population à partir de la naissance jusqu'à dix-huit ans.

Médicament autorisé avec une indication pédiatrique : médicament dont l'utilisation est autorisée sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et pour lequel des informations détaillées concernant l'indication autorisée figurent dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 11 de la directive 2001/83/CE ; 4).

Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique : autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait pas l'objet d'un certificat complémentaire de protection conformément au règlement (CE) n°768/92, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, et couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration appropriée du produit concerné.

2.3.1.2 Que dit le règlement ? □ 53 □

Ce règlement européen doit permettre de développer les essais cliniques pédiatriques, afin d'éviter que des médicaments sans AMM pédiatrique soit utilisés sur les enfants et les adolescents.

Ces principaux objectifs sont :

- de faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments pédiatriques,
- d'assurer un haut degré de qualité des médicaments à usage pédiatrique aussi bien lors des étapes de recherche, d'évaluation et de mise sur le marché,
- d'améliorer la mise à disposition des informations sur l'utilisation des médicaments pédiatriques.

Il a permis la mise en place des Plans d'Investigations Pédiatriques, programmes de développement pédiatrique qu'il est désormais obligatoire de soumettre au comité pédiatrique de l'EMA pour obtenir une AMM.

Ce texte a également permis le développement de

- l'European Paediatric Network, un réseau d'investigation clinique spécialisé dans les médicaments pédiatriques à l'échelle européenne, ainsi que la mise en place,
- du Paediatric worksharing, procédure permettant de partager l'évaluation d'une AMM pédiatrique entre plusieurs états membres,

- du CMDh : Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human.

Enfin, l'accès aux informations sur les thérapeutiques en pédiatrie a été facilité par :

- l'incorporation dans la base européenne des essais cliniques : EudraCT, des informations concernant tous les essais cliniques pédiatriques faisant partie d'un PIP et/ou en vertu du règlement,
- la création d'une base de données des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe. Cela dans le but d'améliorer l'accès aux informations sur les solutions thérapeutiques pédiatriques.

2.3.2 Le PDCO [53] ; [56]

À la suite de la mise en application du règlement n°1901/2006, un comité pédiatrique est créé au sein de l'Agence européenne des médicaments. Le PDCO « Paediatric Committee » soutient le développement des médicaments pédiatriques au sein de l'Union Européenne grâce à son expertise pédiatrique et en identifiant les besoins des enfants âgés de 0 à 17 ans.

2.3.2.1 *Composition*

Ce comité pédiatrique est composé d'un total de douze membres avec chacun un suppléant.

Les cinq premiers membres sont nommés par le comité des médicaments à usage humain pour faire partie du PDCO.

En plus de ces cinq membres, chaque état membre de l'Agence européenne des médicaments désigne un membre supplémentaire (dans le cas où l'autorité nationale n'est pas déjà représentée par les membres préalablement désignés par le comité des médicaments à usage humain).

La Commission Européenne nomme au total six membres, tous à partir d'un appel public et après avis du Parlement européen. Trois d'entre eux ont pour rôle de représenter les professionnels de santé, les trois autres représentent les associations de patients.

Le directeur exécutif de l'Agence s'assure que ces membres couvrent les domaines scientifiques pertinents pour les médicaments pédiatriques à savoir :

- le développement pharmaceutique,
- la médecine pédiatrique,
- les médecins généralistes,
- la pharmacie pédiatrique,
- la pharmacologie pédiatrique,
- la recherche pédiatrique,
- la pharmacovigilance,
- l'éthique,
- la santé publique.

Les membres du comité pédiatriques sont nommés pour un mandat de trois ans renouvelable. Le président lui est élu parmi les membres du comité pédiatrique pour un mandat de trois ans renouvelable qu'une seule fois.

2.3.2.2 Fonctionnement

Le comité pédiatrique rend des avis notamment sur les Plans d'Investigations Pédiatriques. Avant de rendre un avis, les membres du comité doivent parvenir à un consensus scientifique. Dans le cas où cela n'est pas possible, l'avis adopté reflètera alors la position de la majorité des membres. Il devra cependant mentionner les points de divergences et leurs motifs.

C'est le comité pédiatrique lui-même qui définit son règlement intérieur dans le but d'assurer l'accomplissement de ses tâches. Il doit obtenir l'avis favorable du conseil d'administration de l'agence et de la commission pour entrer en vigueur.

Certains représentants de la commission ainsi que le directeur exécutif de l'agence ou ses représentants peuvent participer aux réunions du comité pédiatrique.

2.3.2.3 Missions du comité pédiatrique

Le comité pédiatrique évalue le contenu des Plans d'Investigations Pédiatriques qui lui sont soumis. Il doit également étudier les demandes d'exonération et les demandes de report et de modification de PIP.

Le comité évalue également :

- la conformité des demandes d'AMM par rapport au PIP approuvé correspondant,
- toutes données recueillies conformément à un PIP approuvé.

De plus, le comité a un rôle de conseiller notamment :

- envers les états membres concernant la collecte des données pédiatriques, en mettant en place des enquêtes sur les usages des médicaments en pédiatrie, - pour permettre le développement du Réseau Européen de Recherche Pédiatrique de l'Agence Européenne du Médicament,
- envers l'Agence en ce qui concerne la communication des mesures disponibles pour la réalisation de recherche sur les médicaments pédiatriques,
- en cas de questions de la part du directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission à propos des médicaments pédiatriques demandés.

Le PDCO peut aussi donner son avis sur la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité des médicaments pédiatriques si le CHMP ou tout autre autorité compétente d'un des états membres le lui demande.

Enfin, il tient à jour un inventaire des besoins de la médecine pédiatrique.

Le tableau VIII, nous montre le nombre d'évaluations et de révisions de PIP qu'a réalisé le PDCO lors de ses réunions mensuelles au cours des années 2022 et 2023. De plus, on peut voir les évaluations de conformité des demandes d'AMM par rapport au PIP approuvé correspondant.

Nous pouvons voir que de nombreux laboratoires pharmaceutiques modifient leur PIP, nous pouvons donc en conclure que le passage de la théorie : le PIP à la pratique : la mise en place des études cliniques, s'avère souvent compliquée.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif du nombre d'avis rendus par le PDCO en 2022 et 2023, selon les comptes rendu des réunions mensuelles.

	2022			2023		
	PIP évalués	PIP révisés	Conformités au PIP	PIP évalués	PIP révisés	Conformités au PIP
Janvier	30	31	3	19	27	5
Février	21	28	6	16	30	7
Mars	23	20	4	21	31	6
Avril	14	17	4	23	21	3
Mai	21	22	6	22	20	3
Juin	29	40	9			
Juillet	24	39	1			
Août						
Septembre	25	35	6			
Octobre	24	21	10			
Novembre	28	24	8			
Décembre	27	26	7			
Moyenne	24.18	27.5	5.8	19.75	27.25	5.25

2.3.3 Le Plan d'Investigation Pédiatrique [53] ; [55] ; [57] ; [56]

Un Plan d'investigation Pédiatrique est défini dans le règlement européen n°1901/2006 comme « un programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique. ».

Ce dossier est rédigé par le futur demandeur d'AMM. Son contenu est le suivant :

- âge de la population ciblée par les futures études cliniques, ainsi que la justification,
- les conditions dans lesquelles seront conduites les études cliniques (moyen, méthode d'évaluation, caractéristiques du protocole),
- la forme galénique du médicament expérimental, et son adaptation à la population pédiatrique.

C'est donc un dossier très complet, qui regroupe énormément d'information sur la molécule et son développement pédiatrique.

C'est un document à remplir obligatoirement pour pouvoir obtenir une AMM. Même si aucune étude pédiatrique n'est réalisée dans le futur pour le médicament, il faut malgré tout remplir les parties dédiées à la dérogation ou au report de PIP.

La demande d'approbation d'un PIP doit être déposée « au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes ». Cela correspond à la fin des études cliniques de phase I chez l'adulte, soit une démarche très en amont du développement.

Cette échéance permet de s'assurer que l'avis du PDCO sur l'utilisation pédiatrique du médicament, pourra être rendu assez tôt pour ne pas retarder l'obtention de l'AMM pour la population adulte.

Afin que le Plan d'Investigation Pédiatrique soumis soit le plus adapté au développement clinique pédiatrique du médicament, l'industriel doit se poser certaines questions telles que :

- est-ce que mon candidat médicament a une place dans la stratégie thérapeutique de la population pédiatrique ?
- quelles sont les indications et les modalités d'utilisation de mon médicament dans la population pédiatrique ?
- est-ce que je dois adapter la formulation du médicament aux différentes classes d'âges pédiatriques ?
- quelles études cliniques serait-il judicieux de réaliser ?

En répondant à l'ensemble de ces questions, le demandeur d'AMM déterminera s'il doit faire une demande de dérogation ou de report. Il définira les indications pour lesquelles il souhaite demander un PIP et pour quelle tranche de la population pédiatrique, il est nécessaire d'adapter la formulation. Enfin, il déterminera quelles sont les études à réaliser.

2.3.4 Structure d'un Plan d'Investigation Pédiatrique □ 56 □

Le Plan d'Investigation Pédiatrique est constitué de plusieurs parties, qui ensemble donnent toutes les informations liées à la qualité, la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament sur la population pédiatrique.

Les différentes parties d'un PIP sont :

Partie A : renseignements administratifs et informations sur le médicament,

Partie B : développement général du médicament,

Partie C : demandes de dérogation spécifiques à un produit,

Partie D : plan d'investigation pédiatrique proposé,

Partie E : demande de report,

Partie F : annexes.

2.3.4.1 *Partie A*

La partie A contient toutes les informations administratives, notamment les coordonnées du demandeur et de la personne de référence. De plus, on y trouvera également le nom de la substance active, son mécanisme d'action, la classe pharmacothérapeutique du médicament, l'Anatomical Therapeutic Chemical-code (code ATC) ainsi que toutes les informations galéniques : dosage, formes, voie d'administration, formulation...

2.3.4.2 *Partie B*

La partie B porte sur le développement pharmaceutique général du médicament à l'étude. Plus précisément :

- mesures prises pour respecter le règlement européen n°191854165,
- population et sous-population visée,
- pathologie pédiatrique visée,
- méthodes de diagnostic existantes,
- traitement habituel, pour cette pathologie dans la population visée, - bénéfice(s) escompté(s).

2.3.4.3 *Partie C*

La partie C concerne les demandes de dérogation, celles-ci doivent être justifiées par des observations sur des modèles non cliniques ou par des articles scientifiques.

2.3.4.4 *Partie D*

La partie D traite du développement du médicament dans la population pédiatrique.

Les points suivant y sont abordés :

- une description de l'indication pour laquelle le PIP est demandé,
- les classes d'âge choisies pour l'étude ainsi que la justification de ce choix,
- des informations concernant les médicaments actuellement sur le marché,

- résultats des études cliniques sur les adultes,
- résumé du développement non clinique et conclusion des experts.

Le demandeur doit également inclure dans cette partie, des données sur la population pédiatrique, en discutant de celles disponibles dans la littérature médicale, dans les rapports d'utilisation hors-AMM, des effets de classes...

De plus, la réflexion concernant la forme galénique doit figurer dans cette partie D. Si celle-ci doit être adaptée, cela doit être fait en accord avec la *Guideline for pharmaceutical development of medicines for paediatric use*.

Enfin, il convient de décrire ici les recherches non cliniques spécifiques qui permettent d'obtenir les données nécessaires pour démontrer la pharmacologie et la toxicologie du médicament dans le cadre d'un usage pédiatrique.

2.3.4.5 Partie E

La partie E est utilisée si le demandeur pense ne pas avoir en sa possession les résultats d'essais cliniques, ou autres mesures du PIP non initiées ou inachevées lors de sa demande d'AMM. Dans ce cas, il peut demander un report s'il le justifie en fournissant les données suffisantes.

2.3.4.6 Partie F

La partie F du PIP est réservée pour les annexes : références de données de la littérature, brochure investigateur, protocole d'étude, dernier plan de gestion des risques, copie de requête scientifique déposée à l'EMA.

2.3.5 Procédure d'évaluation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique □ 56 □ ; [53]

L'évaluation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique a une durée de 9 à 10 mois. Ce délai débute au moment de la soumission et se termine au rendu de la décision.

Dès qu'un « demandeur » dépose un PIP, un « rapporteur » et un « relecteur » sont nommés par le PDCO. Ils ont la charge de l'évaluation du PIP et doivent communiquer leur conclusion au PDCO.

Comme le montre le figure 4, une procédure complète est divisée en plusieurs étapes

- : - le demandeur donne à l'EMA son intention de dépôt 30 à 40 jours avant le dépôt,
- une fois le PIP déposé, l'agence dispose de 30 jours pour la valider ou non,
- l'EMA transmet un résumé du rapport au PDCO, cela marque le premier jour de l'évaluation qui durera 60 jours,
- aux 30^{ème} et 60^{ème} jour, le PDCO se réunit, une discussion a lieu. Au 60^{ème} jour cette discussion peut s'ouvrir sur une validation du PIP ou des demandes de modifications,
- en cas de demande de modification, le PIP et le résumé du rapport sont mis à jour, ce qui marque le 61^{ème} jour et le début de la 2^{ème} évaluation,
- au 90^{ème} jour une nouvelle discussion a lieu entre les membres du PDCO,
- au 120^{ème} jour de l'évaluation, l'opinion finale est adoptée,
- l'EMA a alors entre 30 et 40 jours pour rendre sa décision finale.

Figure 4 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique [57]



2.3.5.1 Informer de l'intention de soumettre un PIP

La première étape du processus de soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique est d'envoyer une demande « d'intention de soumettre un PIP ».

Le demandeur doit faire parvenir cette demande au plus tard à la fin des études pharmacocinétiques humaines, cela correspond à la fin des études de phase 1 ou au début des études de phase 2. L'EMA a mis en place un calendrier précis des dates de soumissions (ANNEXE 4). Le demandeur doit s'assurer que sa demande soit déposée avant la date limite de la soumission ciblée, il doit également avoir accès à eSubmission et Eudralink.

Pour cela, il utilise la passerelle eSubmission. La soumission électronique est obligatoire pour toutes les demandes pédiatriques, y compris les nouvelles soumissions et les mises à jour.

Avant la soumission, un fichier de livraison XML doit être créé et inclus dans le dossier. Il est important que les instructions soient suivies étape par étape.

Cette étape est le point de départ du processus de soumission du PIP, dans les 30 jours suivant la réception de la demande, l'EMA transmettra au demandeur :

- le numéro unique d'identification de la molécule,
- le numéro de procédure,
- les noms du rapporteur et du relecteur, personnes référentes pour ce PIP au sein du PDCO.

2.3.5.2 Soumission du PIP

La deuxième étape est la soumission du PIP. Elle se fait 30 à 40 jours après la demande de PIP.

Le demandeur soumet une demande d'approbation de son PIP à l'EMA via l'adresse la passerelle eSubmission citée dans la partie 2.3.7.1.

Dans les 30 jours suivants cette soumission, l'EMA doit indiquer si elle accepte de recevoir et de valider le dossier pour que le PDCO puisse commencer son évaluation.

Pour cela, elle vérifie que le dossier est valide et rédige un rapport à l'intention du comité pédiatrique.

Le début de la procédure d'évaluation du PIP par le PDCO débute à la date de réception du rapport écrit par l'EMA. La demande d'évaluation du PIP validée ainsi que le PIP lui-même sont alors transmis aux membres du PDCO.

2.3.5.3 Evaluation du PIP par le PDCO

Le PDCO a la charge d'évaluer le PIP. Il ne rend pas un avis décisionnel, c'est l'EMA qui prendra la décision finale. Cependant, l'examen des études cliniques pédiatriques prévues dans le PIP par le PDCO est primordiale. Il se positionne sur celles-ci et donne également son avis sur les éventuelles demandes de dérogation et de report.

Le comité pédiatrique a 60 jours pour évaluer le PIP et lister les éventuels problèmes. Le J1 correspond au jour de réception de la proposition de Plan d'Investigation Pédiatrique valide.

Au 30^{ème} jour, une première discussion a lieu entre les membres du PDCO. Un deuxième entretien a lieu au 60^{ème} jour. Ces deux rencontres permettent de réaliser une première évaluation du PIP et de discuter des études pédiatriques proposées.

Au terme de cette période, le PDCO peut prendre plusieurs décisions :

- il peut donner un avis favorable et valider le Plan d'Investigation Pédiatrique,
- il peut demander une ou plusieurs modifications du Plan d'Investigation Pédiatrique.

Dans le second cas, une discussion s'ouvre entre le comité et le demandeur. Celle-ci peut avoir une durée maximale de 90 jours, le demandeur peut alors modifier son PIP. Ces 90 jours sont vus comme une pause et ne sont pas comptabilisés. Au 90^{ème} jour, une discussion a lieu entre les membres du PDCO. Le résumé du rapport est mis à jour, cette mise à jour détermine la date du 61^{ème} jour. L'EMA a publié une liste des éléments contraignants (ANNEXE 5), pouvant aider les laboratoires pharmaceutiques à anticiper les questions/modifications de l'EMA.

Débutent alors une nouvelle période de 60 jours durant laquelle le PDCO va réévaluer le PIP. A J30 après la mise à jour du rapport, donc au 90^{ème} jour une 3^{ème} discussion a lieu entre les membres du PDCO. Enfin, au 120^{ème} jour le comité pédiatrique rend son avis sur les modifications effectuées, le PIP est finalisé et validé.

C'est maintenant à l'EMA de valider ou non le plan final en se référant aux informations communiquées par le comité pédiatrique.

2.3.6 Réglementation du PIP [53] ; [56] ; [55]

Le Plan d'Investigation Pédiatrique est un programme de recherche et de développement. Il a pour objectif de garantir la collecte des données nécessaires à la détermination des conditions dans lesquelles un médicament pourra être autorisé pour traiter la population pédiatrique

2.3.6.1 Reports et dérogations

Comme nous l'avons vu précédemment, le règlement 1901/2006 oblige les industriels à soumettre un PIP pour tout développement d'une nouvelle molécule. Cela dans le but d'augmenter le nombre de solutions thérapeutiques pour la population pédiatrique. Il existe cependant deux exceptions à cette obligation.

Elles sont à remplir dans le dossier du PIP en lui-même. La partie E est dédiée au report, tandis que la partie C est réservée pour les demandes de dérogation.

Le report :

Le report est la première exception prévue par le règlement. L'industriel peut demander un report de commencement ou d'achèvement du PIP. Pour cela, il doit communiquer les raisons scientifiques, techniques ou liées à la santé publique qui le poussent à faire cette demande. Ce report peut concerner le plan dans son intégralité ou seulement une partie.

Les raisons justifiant un report sont :

- la nécessité d'obtenir des données chez l'adulte en réalisant d'abord des essais cliniques sur la population adulte,
- la nécessité d'avoir davantage de données non cliniques,
- une durée trop longue des études pédiatriques qui pourrait retarder l'obtention de l'AMM pour la population adulte,
- la formulation qui serait impactée par un problème de qualité.

Faire un report consiste à décaler la réalisation d'au moins une étude prévue dans le PIP après la demande d'AMM chez l'adulte. Le PDCO autorisera ce report s'il lui semble nécessaire de réaliser des études cliniques sur la population adulte avant d'effectuer celle sur les enfants et adolescents ou si les études pédiatriques durent plus longtemps que celle sur les adultes.

Quand un report est autorisé, des délais pour le commencement ou l'achèvement des mesures sont déterminés par le comité.

La dérogation :

La dérogation correspond à la deuxième exception prévue par le règlement. Obtenir une dérogation permet d'être exempté des obligations du PIP, elle peut être :

- totale : le demandeur n'a pas besoin de présenter un PIP,
- partielle : le demandeur doit présenter un PIP, mais il portera uniquement sur une tranche d'âge de la population pédiatrique.

C'est au demandeur de réaliser une demande de dérogation, cependant le PDCO peut également prendre l'initiative d'en proposer une.

Une demande de dérogation ne sera acceptée que si elle est correctement justifiée et documentée et que le médicament correspond à un des cas suivants :

- le médicament ou la classe de médicament spécifique n'est probablement pas efficace sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique,
- la maladie ou l'affection à laquelle le médicament ou la classe de médicaments concernés est destinée n'existe que chez les populations adultes,

- le médicament concerné ne présente pas de bénéfice thérapeutique important par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

L'EMA tient à jour la liste récapitulative des dispenses de classe (ANNEXE 6), les médicaments appartenant aux classes thérapeutiques y figurant peuvent d'office bénéficier d'une dérogation.

2.3.6.2 Modification d'un Plan d'Investigation pédiatrique approuvé

En cas de difficultés dans la mise en œuvre d'un PIP, il est autorisé de modifier un PIP déjà approuvé par l'EMA. Cela est même obligatoire si les éléments clés du PIP sont irréalisables ou ne sont plus appropriés. Cette demande doit être faite *via* la passerelle eSubmission, toujours en accord avec les dates limites de soumissions (ANNEXE 4).

Pour cela, le demandeur remplit une demande de modification de PIP (ANNEXE 7). Il doit également compléter les sections concernées selon la même structure qu'un dossier de PIP initial et faire un résumé de cette demande de maximum 500 caractères.

Le demandeur doit alors justifier l'écart entre le PIP et ce qui va être réalisé, il doit détailler le problème rencontré et préciser si cela va être réglé grâce à un report, une dérogation ou une modification.

Si la modification a une influence sur la nature ou le calendrier d'achèvement d'un des éléments clés du PIP, alors elle sera particulièrement importante.

D'après les chiffres du Tableau VIII p54, nous pouvons voir que les modifications de PIP sont nombreuses. Cela peut être dû à la difficulté de mettre en place les demandes prévues par le PIP, ou à la modification d'informations clés.

2.3.6.3 Conformité au PIP et AMM

L'objectif de tout promoteur est d'obtenir une AMM pour son candidat médicament. Comme nous l'avons vu, il est désormais indispensable de réaliser un PIP avant de se voir délivrer cette autorisation, même si la molécule n'est pas développée sur la population pédiatrique, il faudra alors demander une dérogation.

Le PIP regroupe toutes les études pédiatriques prévues ainsi que le calendrier prévisionnel de développement. Les autorités compétentes nationales ainsi que l'EMA vérifient donc à différentes étapes que le développement du médicament est bien conforme au PIP.

Cette vérification dure 30 à 60 jours et a lieu avant la demande d'AMM. Dans tous les cas, aucune demande d'AMM ne peut être validée sans la vérification de cette conformité.

Si, au cours du développement de son médicament, le promoteur observe un écart avec le PIP, il peut le rectifier si cela est réalisable ou demander une modification du PIP. Son intérêt étant de vérifier régulièrement cette conformité.

Le comité pédiatrique a également son avis à donner, bien qu'il soit consultatif sur cette compliance. Il ne peut pas y avoir de négociation, les éléments clés du PIP ainsi que le calendrier doivent être respectés.

Si une non-conformité est détectée, le médicament ne pourra pas obtenir d'AMM et ne bénéficiera pas des récompenses et des incitations prévues par le règlement n°1901/2006 (voir paragraphe 2.3.6.4).

Cela a lieu lors de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le marché, mais également lors de l'ajout d'une extension, ou d'une modification.

2.3.6.4 Récompenses et incitations

Lors de sa mise en place, le règlement n°1901/2006 avait pour objectif de promouvoir la recherche clinique en pédiatrie. Dans ce but, et afin de toujours plus encourager les industriels à réaliser des études cliniques notamment sur des médicaments déjà commercialisés, des récompenses et incitations sont décrites dans les articles 36, 37 et 38 du règlement.

L'obtention de ces récompenses est conditionnée par la catégorie du médicament, il en existe trois différentes.

La première catégorie comprend les médicaments ayant une AMM mais dont le brevet n'est plus protégé. Ces médicaments ont la possibilité d'obtenir une nouvelle période d'exclusivité de 10 ans, celle-ci sera valable uniquement pour la nouvelle indication.

La seconde catégorie comprend les médicaments pas encore autorisés sur le marché et les médicaments autorisés et encore sous couvert de droits de propriété intellectuelle. Ils peuvent bénéficier d'une prolongation de leur protection de 6 mois supplémentaires.

La dernière catégorie correspond aux médicaments orphelins. Ces derniers possèdent une exclusivité commerciale de 10 ans lors de leur mise sur marché. Avec ce règlement, elle peut être portée à 12 ans.

Pour toutes ces catégories, la récompense est conditionnée par le fait que :

- la conduite des essais cliniques soit qualifiée de conforme au PIP,
- les résultats des études menées soient ajoutés à la notice du médicament,
- le médicament soit autorisé dans tous les Etats membres.

Après avoir appréhendé la complexité des études cliniques pédiatriques, compris leur réglementation et le déroulement d'un PIP, nous allons aborder une facette plus opérationnelle qu'est la mise en place d'un essai clinique pédiatrique, l'étude M14-658.

3 Suivi de l'étude M14-658, mise en place sous PIP, dans le développement de l'upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur Janus kinases (JAK) 1 sélectif, déjà autorisé dans plusieurs indications sur la population adulte. Comme le règlement n°1901/2006 l'oblige un Plan d'Investigation Pédiatrique pour l'indication de la rectocolite hémorragique a été soumis à l'EMA validé.

À la suite de cette validation, l'essai clinique M14 -658 va être mis en place dans le monde entier, avec comme objectif d'obtenir une AMM pédiatrique pour Rinvoq®. Nous allons voir à quels défis sont confrontés les équipes pour mettre en place une étude clinique pédiatrique sous PIP.

3.1 L'upadacitinib en pédiatrie

3.1.1 L'upadacitinib [58] ; [59] ; [60]

L'upadacitinib de sa Dénomination Commune Internationale (DCI) ou Rinvoq® de son nom commercial est un inhibiteur sélectif et réversible de Janus kinases, fabriqué et commercialisé par le laboratoire Abbvie.

Cette molécule fait partie de la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs. Son code ATC est : L04AA44.

Ce médicament possède actuellement 7 indications chez les adultes. C'est le 22 avril 2020 que Rinvoq® reçoit sa première AMM dans la Polyarthrite rhumatoïde, ensuite suivront les indications suivantes :

- rhumatisme psoriasique,
- spondyloarthrite ankylosante,
- spondyloarthrite axiale non radiographique,
- dermatite atopique,
- rectocolite hémorragique,
- maladie de Crohn.

Rinvoq[®] possède donc des indications en rhumatologie, en dermatologie et en gastroentérologie.

3.1.2 Mécanisme d'action [59]

L'upadacitinib est donc un inhibiteur sélectif et réversible de Janus kinases.

Qu'est-ce que les JAK ?

Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux provenant de cytokines ou de facteurs de croissance.

Ces enzymes jouent un rôle important dans de nombreux processus cellulaires, elles sont impliquées dans :

- les réponses inflammatoires,
- l'hématopoïèse,
- la surveillance immunitaire.

Il existe quatre types d'enzymes différentes dans la famille des JAK :

- JAK1,
- JAK2,
- JAK3,
- TYK2.

Ces membres fonctionnent par paires, elles phosphorylent puis activent des transducteurs de signal et activateurs de transcription. Cela entraîne une modulation de l'expression de gènes et de la fonction cellulaire.

- JAK1 est important dans la signalisation des cytokines inflammatoires,
- JAK2 est important pour la maturation des globules rouges,
- JAK3 joue un rôle dans la surveillance immunitaire et la fonction des lymphocytes.

Inhibition par l'upadacitinib :

Lors des tests pré-cliniques sur cellules humaines, il a été observé que l'upadacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par JAK1 ou JAK1/3 avec une sélectivité fonctionnelle par rapport aux récepteurs de cytokine qui effectuent une signalisation *via* des paires de JAK2.

C'est cette sélectivité qui confère à l'upadacitinib son efficacité. En effet, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires transduisent des signaux *via* la voie JAK1.

Par exemple, dans le cas de la dermatite atopique ce sont les cytokines pro-inflammatoires : Interleukine (IL)-4, IL-13, IL-22, Thymic Stromal Lymphopietin (TSLP), IL-31 et Interferon (IFN)- γ .

Par exemple, dans la pathologie des maladies inflammatoires de l'intestin ce sont les cytokines pro-inflammatoires : IL-6, IL-7, IL-15 et IFN- γ .

L'inhibition de JAK1 par l'upadacitinib module la signalisation des cytokines JAK-dépendantes à l'origine de l'inflammation, des signes et symptômes des maladies inflammatoires de l'intestin.

Selon le même mécanisme, dans le cas de la dermatite atopique, on observe une réduction des symptômes tels que les lésions cutanées eczémateuses et le prurit.

3.1.3 Formulation □ 59 □

L'upadacitinib est actuellement disponible sur le marché sous forme de comprimé à libération prolongée de 15, 30 et 45 mg.

Contenu du comprimé :

- cellulose microcristalline,
- hypromellose,
- mannitol,
- acide tartrique,

- silice colloïdale anhydre,
- stéarate de magnésium.

Pelliculage :

- alcool polyvinylique,
- macrogol,
- talc,
- dioxyde de titane (E171),
- oxyde de fer noir (E172) (dosage 15 mg uniquement),
- oxyde de fer rouge (E172),
- oxyde de fer jaune (E172) (dosage 45 mg uniquement).

3.1.4 Contre-Indications □61□

Les études cliniques de l'upadacitinib sur la population pédiatrique viennent tout juste de débuter. Les contre-indications spécifiques à cette population ne sont pas encore visibles dans le Résumé Caractéristique du Produit (RCP). Cependant, les contre-indications pour la prise de l'upadacitinib chez les adultes sont déjà répertoriées dans le RCP.

Un patient susceptible d'avoir une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la sous partie 3.1.3 ne doit pas se voir administrer d'upadacitinib.

Dans le cas où le patient est atteint de tuberculose (TB) active ou d'une infection grave active il est important de prendre en compte que :

- Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant de l'upadacitinib. Il ne faut donc pas instaurer ce traitement chez un patient ayant une infection grave active, même si elle est localisée.
- Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier un traitement par l'upadacitinib chez les patients ayant une infection

chronique ou récurrente, ayant été exposés à la tuberculose, ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste, ayant des affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à une infection ou ayant résidé ou voyagé dans des zones de tuberculose endémique ou de mycoses endémiques.

- Il est nécessaire de surveiller le patient pendant et après son traitement pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection. En cas d'infection grave ou opportuniste, le traitement doit être interrompu et le patient doit être soumis rapidement à des tests de diagnostic complets et appropriés à un patient immunodéprimé. Le traitement par l'upadacitinib peut être repris une fois l'infection contrôlée.
- De plus, avant de commencer un traitement par l'upadacitinib. Il est nécessaire de réaliser un dépistage de la TB. Si le patient souffre d'une TB active, il ne doit pas être traité par l'upadacitinib.

De plus, l'Upadacitinib ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Concernant la grossesse les recommandations sont les suivantes :

- Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines suivant la dernière dose.
- Lors des essais cliniques pédiatriques, les patientes et leurs représentants légaux doivent contacter leur médecin traitant dès la première menstruation chez la patiente en cours de traitement.
- Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'upadacitinib chez la femme enceinte, mais lors d'expérimentations effectuées sur les animaux, une toxicité sur la reproduction a été observée. Si une patiente tombe enceinte alors qu'elle prend de l'upadacitinib, les futurs parents doivent être

informés du risque pour le fœtus. Concernant l'allaitement, l'existence d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

3.1.5 Effets indésirables □ 59 □

Lors des essais cliniques, les effets indésirables sont caractérisés. Ils sont ensuite répertoriés dans le RCP, nous pouvons en retrouver un récapitulatif dans le tableau IX.

3.1.5.1 *Effets indésirables graves*

Les effets indésirables graves observés lors des essais cliniques sont :

- Un risque d'infection telle qu'un zona ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques (*Herpes zoster*). C'est un effet indésirable fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10.
- Un risque de pneumonie pouvant provoquer un essoufflement, de la fièvre et une toux avec du mucus. C'est un effet indésirable fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10.
- Un risque d'infection de septicémie. C'est un effet indésirable peu fréquent, qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100.
- Un risque de réaction allergique, caractérisé par une oppression thoracique, une respiration sifflante, un gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge et/ou de l'urticaire. C'est un effet indésirable peu fréquent, qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100.

3.1.5.2 *Autres effets secondaires*

Les effets indésirables les plus rapportés lors des différents essais cliniques chez les adultes en rhumatologie sont :

- les infections des voies respiratoires (>2%),
- l'augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang (>8.6%),
- l'augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %),
- les bronchites (3,9 %),

- les nausées (3,5 %),
- la neutropénie (2,8 %),
- la toux (2,2 %),
- l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %),
- l'hypercholestérolémie (2,2 %).

Les effets indésirables les plus rapportés lors des différents essais cliniques chez les adultes en dermatologie sont :

- les infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %),
- l'acné (15,1 %),
- l'herpès (8,4 %),
- les céphalées (6,3 %),
- l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (5,5 %),
- la toux (3,2 %),
- la folliculite (3,2 %),
- les douleurs abdominales (2,9 %),
- les nausées (2,7 %),
- la neutropénie (2,3 %),
- la pyrexie (2,1 %),
- la grippe (2,1 %).

Les effets indésirables les plus rapportés lors des différents essais cliniques chez les adultes en gastrologie sont :

- les infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %),
- la pyrexie (8,7 %),
- l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %),
- l'anémie (7,4 %),
- les céphalées (6,6 %),
- l'acné (6,3 %),
- le zona (6,1 %),
- la neutropénie (6,0 %),
- le rash (5,2 %),
- la pneumonie (4,1 %),

- l'hypercholestérolémie (4,0 %),
- la bronchite (3,9 %),
- l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (3,9 %),
- la fatigue (3,9 %),
- la folliculite (3,6 %),
- l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3,5 %),
- l'herpès (3,2 %),
- la grippe (3,2 %).

Les effets indésirables sont classés en trois catégories, qui correspondent chacune à une fréquence d'apparition de ces effets :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Concernant la population pédiatrique, les résultats des essais cliniques de phase 3, avec exposition d'adolescents âgés de 12 à 17 ans, atteints de dermatite atopique, à une dose de 15 mg ont pour l'instant permis d'observer un profil de tolérance similaire à celui chez les adultes.

Cependant, l'investigation pédiatrique pour cette indication ainsi que pour les autres n'est pas terminée et nous ne disposons pas encore de toutes les données nécessaires pour caractériser avec précision la tolérance et l'efficacité de l'upadacitinib sur la population pédiatrique.

Tableau IX : Tableau récapitulatif des effets indésirables de l'upadacitinib [59]

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieur&	Bronchite" Zona' Herpès' Folliculite Grippe Infection des voies urinaires Pneumonie"	Candidose buccale Diverticulite Septicémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Cancer cutané non mélanome ^c	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie' Neutropénie' Lymphopénie	
Affections du système immunitaire		Urticaire ^c	Réactions d'hypersensibilité graves'
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie" Hyperlipidémie ^h	Hypertriglycéridémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales" Nausées	Perforation gastro-intestinale'
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné" ^g	Rash'	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Pyrexie	
Investigations		Augmentation de la CPK dans le sang Augmentation de l'ALAT ^p Augmentation de l' ASAD Augmentation du poids'	

Affections du système nerveux		Céphalées'	
-------------------------------	--	------------	--

^lPrésentées par terme groupé

^h Dans les essais sur la dermatite atopique, le nombre de bronchite, d'hypercholestérolémie, d'hyperlipidémie, «augmentation de l'ALAT et d'augmentation de FASAT e été « peu fréquent ». '
Dans les essais sur les maladies rhumatismales, le nombre a été « fréquent » pour l'acné et « peu fréquent » pour l'urticaire.

^c Dans les essais sur la rectocolite hémorragique, la fréquence a été définie comme « fréquent » pour l'acné ; les douleurs abdominales ont été moins fréquentes avec l'upadacitinib qu'avec le placebo. '
Réactions d'hypersensibilité graves comprenant réaction anaphylactique et angioedème
La plupart des événements rapportés sont des carcinomes basocellulaires et des carcinomes épidermoïdes cutanés

Dans la maladie de Crohn, la fréquence a été définie comme « fréquent » pour l'acné et « peu fréquent » pour l'urticaire et l'augmentation du poids.

^h La pneumonie était fréquente dans la maladie de Crohn et peu fréquente dans les autres indications. '
La fréquence est basée sur les essais cliniques dans la maladie de Crohn.

3.1.6 Upadacitinib et Rectocolite Hémorragique □60□

C'est le 4 janvier 2023, que la Commission de la transparence donne son avis favorable à l'ajout de la Rectocolite Hémorragique (RCH) comme nouvelle indication pour l'upadacitinib, ou Rinvoq® en 15 mg, 30 mg et 45 mg chez les patients adultes.

L'indication exacte est la suivante : « traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) à au moins un anti-TNF α et au védolizumab ».

La rectocolite hémorragique RCH fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). La RCH est une maladie inflammatoire chronique, avec une alternance de périodes de poussée et de rémission. Elle se caractérise par une inflammation et l'ulcération de la muqueuse du rectum et/ou du gros intestin ainsi que de la sous-muqueuse du colon. Cela entraîne des épisodes de diarrhées sanglantes, une impériosité fécale et des contractions anales.

Le SMR est défini comme important pour cette indication, mais l'ASMR est de classe V, Rinvoq® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez l'adulte.

L'upadacitinib n'a pas la place de première intention ou de traitement de première ligne dans la stratégie thérapeutique de la RCH.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sont que le traitement de la RCH par l'upadacitinib est réservé aux patients adultes qui en réponse aux thérapeutiques conventionnelles, c'est-à-dire à un antiTNF α et au védolizumab, ont eu :

- une réponse inadéquate
- ou
- une perte de réponse
- ou
- une intolérance.

Rinvoq® est contre-indiqué avec une grossesse. De plus, il ne peut être prescrit chez les adultes de plus de 65 ans et les fumeurs, que si aucune autre alternative thérapeutique existe, et cela à cause des nombreux risques cardiovasculaires que les anti-JAK 1 peuvent entraîner. Il est également important de prendre en compte les facteurs de risques de thrombo-embolies veineuses.

Cependant, il est l'anti-JAK1 à utiliser en première intention. Il est donc remboursé à 65% dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un antiTNF α et au védolizumab.

Au vu des résultats des études chez l'adulte, l'upadacitinib a démontré un profil d'efficacité et d'innocuité positif. Il paraît donc important de le développer chez les enfants et adolescents atteints de RCH afin de leur proposer cette nouvelle solution thérapeutique. Ces études vont permettre d'adapter le traitement aux besoins spécifiques des enfants, d'en garantir une utilisation sûre et efficace et enfin de proposer une nouvelle option thérapeutique à la partie de la population pédiatrique en échec thérapeutique.

Pour cela, le laboratoire pharmaceutique Abbvie a lancé l'étude M14-658 dans de nombreux pays dont la France.

Nous allons maintenant voir les caractéristiques de cette étude et les difficultés opérationnelles rencontrées pour assurer sa bonne réalisation.

3.2 Étude clinique pédiatrique M14-658 61

3.2.1 Présentation de l'étude

L'étude M14-658 est une étude de phase 3, multicentrique qui vise à évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'upadacitinib dans l'indication de rectocolite hémorragique dans la population pédiatrique. Sa référence EudraCT est : 2022-501788-41-00.

Elle comprend :

- une phase d'induction en ouvert,
- une phase de maintenance randomisée en double aveugle,
- une phase d'extension à long terme en ouvert.

Cette étude est menée chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans atteints d'une RCH active modérée à sévère et ayant présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou des contre-indications aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et/ou aux biothérapies.

Pour cette étude interventionnelle, 110 participants sont attendus dans le monde, dans 25 pays différents, avec 5 centres français sélectionnés.

Les participants recevront des comprimés oraux d'upadacitinib une fois par jour ou une solution buvable deux fois par jour à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture. Les participants seront suivis pendant 30 jours après chaque phase et uniquement si le participant ne passe pas à la phase suivante.

3.2.2 La rectocolite hémorragique chez l'enfant

La RCH pédiatrique est similaire à la RCH chez l'adulte. Cependant l'évolution vers une extension proximale est plus probable chez l'enfant. L'apparition d'une pancolite du côlon entier et des manifestations extra-intestinales sont également plus fréquentes pour la population pédiatrique.

Le traitement habituel de la RCH est surtout symptomatique, et il a pour but d'induire et de conserver la rémission. Les patients adultes où pédiatriques sont souvent victimes d'une dépendance aux corticoïdes. Ce dernier point pose problème pour les enfants, car une corticothérapie à long terme a un impact délétère sur la croissance et la minéralisation osseuse.

L'upadacitinib ayant été autorisé dans le traitement de la RCH modérée à sévère chez les adultes, il est intéressant de développer cette molécule chez les enfants, afin de leur offrir de nouvelles options thérapeutiques et une chance de garder la rémission.

En résumé, la réalisation de cette étude pédiatrique avec l'upadacitinib dans le traitement de la RCH est nécessaire pour évaluer son efficacité, sa sécurité et sa posologie appropriée chez les enfants.

3.2.3 Objectif primaire de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que l'upadacitinib a une efficacité supérieure au placebo dans l'obtention d'une rémission clinique selon le score Mayo adapté à la semaine 8 dans la population pédiatrique. D'autant que les répondeurs à la semaine 8 obtiennent une rémission clinique selon l'Adaptated Score Mayo (AMS) (défini en 3.2.6.1) à la semaine 52.

3.2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

3.2.4.1 *Les critères d'inclusion*

Les participants doivent être masculins ou féminins, âgés de 2 ans à 17 ans lors de la visite d'inclusion. Les enfants et les adolescents doivent être atteints de RCH modérée à sévère, avec un score AMS de 5 à 9 points et un sous score endoscopique de 2 ou 3.

De plus, il doit être avéré qu'une réponse inadéquate, une perte de réponse, une intolérance ou des contre-indications aux corticoïdes aux immunosuppresseurs et/ou biothérapie aient été observées.

3.2.4.2 *Les critères d'exclusion*

Les patients ayant déjà été exposés à des inhibiteurs de JAK sont exclus de l'étude, tout comme, les femmes enceintes, allaitantes ou envisageant de débuter une grossesse pendant l'étude et pendant environ 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

3.2.5 Design de l'étude

L'étude M14-658 est divisée en deux périodes de traitement.

- La période 1 (ANNEXE 8) comprend deux phases : une phase d'induction en ouvert de 8 semaines, suivie d'une phase d'entretien en double aveugle de 44 semaines.
- La période 2 (ANNEXE 9), qui est une extension de la période 1, mais cette fois en ouvert sur une durée de 260 semaines.

3.2.5.1 Période de screening

La période de screening s'étend de la visite de sélection à la visite d'inclusion. Elle permet au médecin investigateur du centre de vérifier que le participant à l'étude remplit tous les critères d'inclusion et ne présente aucun critère d'exclusion.

Durant cette période, un certain nombre d'examens, cliniques, d'imageries ou encore biologiques sont prévus afin de vérifier que le patient screené satisfait à toutes les exigences du protocole et peut alors être randomisé lors de la visite d'inclusion.

3.2.5.2 Période 1 : phase d'induction, en ouvert

La phase d'induction de la période 1 (ANNEXE 8) dure 8 semaines. Pendant ce laps de temps, tous les enfants et adolescents inclus, recevront une dose d'upadacitinib équivalente à une dose adulte de X mg selon leur poids corporel. La forme administrée sera adaptée au participant, des comprimés ou une solution buvable sont disponibles.

C'est une phase d'induction en ouvert, c'est à dire que le médecin, les parents et l'enfant ou l'adolescent savent que ce dernier prend de l'upadacitinib.

A l'issue de ces 8 semaines, les patients répondeurs cliniques selon le score AMS poursuivront l'essai en participant à la phase de traitement de la période 1.

Les patients non répondeurs quant à eux, auront la possibilité d'être transférés à la période 2 offrant une phase de traitement d'induction prolongée de 8 semaines.

3.2.5.3 Période 1 : phase de traitement, maintenance en double aveugle

Tous les participants répondeurs lors de la phase d'induction en ouvert de la période 1 (ANNEXE 8) seront randomisés pour une phase d'entretien en double aveugle. Durant ces 44 semaines, les participants recevront selon le bras dans lequel ils ont été randomisés, une dose d'upadacitinib de Y mg ou de P mg.

Cette phase étant en double aveugle, ni le patient, ni le médecin ne connaîtront la dose d'upadacitinib administré. Comme lors de la phase d'induction, la dose d'upadacitinib sera équivalente à une dose adulte de X ou Y mg selon le poids corporel du participant. La forme administrée sera toujours adaptée au participant, des comprimés ou une solution buvable étant disponibles.

3.2.5.4 Période 2 de traitement : phase d'extension à long terme, en ouvert

Cette période 2 (ANNEXE 9) est une phase de traitement à long terme en ouvert. Le médecin et le patient connaissent le traitement et la dose administrée. Elle dure 260 semaines, le but de cette période est de suivre les participants afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'upadacitinib à long terme.

Pour cette période de l'essai, les participants sont répartis en trois bras différents : A, B et C :

- BRAS A

Les participants qui n'ont pas répondu au traitement lors de la phase d'induction de la période 1 et vivant en dehors des États-Unis seront inclus dans ce bras. Ils recevront une dose quotidienne d'upadacitinib équivalente à une dose adulte de X mg selon leur poids corporel. Cette phase durera 8 semaines. A l'issue de ces 8 semaines, si le participant est répondeur au traitement, il recevra toujours en ouvert une dose équivalente à une dose adulte de Y mg selon son poids corporel durant les 252 semaines restante de la période 2.

- BRAS B

Les participants qui n'ont pas répondu au traitement lors de la phase d'induction de la période 1 ou qui ont répondu mais ont subi une perte de réponses lors de la phase d'entretien et vivant aux États-Unis seront inclus dans ce bras. Ils recevront une dose quotidienne d'upadacitinib équivalente à une dose adulte de Y mg selon leur poids corporel durant les 260 semaines de cette période 2.

- BRAS C

Les participants, répondeurs cliniques venant d'achever la période 1 de 52 semaines seront inclus dans ce bras. Ils recevront une dose quotidienne d'upadacitinib équivalente à une dose adulte de P mg selon leur poids corporel durant les 260 semaines de cette période 2.

3.2.6 Examens et questionnaires de suivi – Critères de jugement

Les deux principaux critères de jugement utilisés dans cette étude seront :

- le pourcentage de participants atteignant la rémission clinique du score Mayo adapté à la semaine 8,
- le pourcentage de participants obtenant une rémission clinique du score mayo adapté parmi les répondeurs de la semaine 8 à la semaine 52.

En plus de ces deux critères, plusieurs critères de jugement secondaires vont être mesurés lors de la semaine 8 :

- pourcentage de participants réalisant une amélioration endoscopique,
- pourcentage de participants obtenant une rémission clinique partielle du score Mayo,
- pourcentage de participants obtenant une réponse clinique du score Mayo adapté,
- pourcentage de participants obtenant une amélioration endoscopique parmi les répondeurs de la semaine 8 par le score Mayo adapté,
- pourcentage de participants obtenant une rémission clinique du syndrome prémenstruel parmi les répondants à la semaine 8 par le score mayo adapté, -
- pourcentage de participants obtenant une réponse clinique AMS parmi les répondeurs de la semaine 8 par le score mayo adapté,
- pourcentage de participants obtenant une réponse clinique au SPM parmi les répondeurs cliniques de la semaine 8 par le score mayo adapté,
- pourcentage de participants obtenant une rémission clinique d'AMS sans corticostéroïde parmi les répondeurs de la semaine 8 par le score mayo adapté,

- pourcentage de participants obtenant une rémission clinique de l'AMS parmi les émetteurs de la semaine 8 par le score mayo adapté.

3.2.6.1 Le score Mayo [62] ; [63]

Le score Mayo est un score endoscopique permettant d'évaluer la sévérité de la RCH. Le médecin selon les informations données par le patient et les résultats de l'endoscopie répond à ce questionnaire. Selon le score obtenu, il peut conclure sur la sévérité de la maladie comme présenté dans le tableau X :

Tableau X : Tableau reliant le score Mayo obtenu et la sévérité de la maladie.

Score	Sévérité
<2	Maladie inactive
Entre 3 et 5	Activité faible
Entre 6 et 10	Activité modéré
>11	Activité sévère

Comme nous pouvons le voir dans l'Annexe 10, les questions portent sur la fréquence des selles, la présence de sang dans les selles, l'appréciation globale de la gravité et l'évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques.

À la suite de différentes études, il a été prouvé qu'un traitement efficace des MICI, dont fait partie la RCH amène à une cicatrisation des muqueuses. L'objectif principal des essais cliniques est d'évaluer l'efficacité du candidat médicament et donc dans le cas de la RCH d'obtenir une cicatrisation muqueuse endoscopique.

Dans ce contexte, l'utilisation systématique d'un score endoscopique relève de la bonne pratique. L'utilisation systématique d'un score endoscopique doit permettre une meilleure évaluation de l'activité et de la sévérité de la RCH.

Le score endoscopique nous permet de suivre l'évolution de la RCH et il nous donne plusieurs informations capitales telles que :

- la nécessité ou non d'optimiser le traitement médical,

- la définition de l'échec du traitement médical,
- le pronostic de la MICI,
- la possibilité ou non de pouvoir arrêter un traitement immunosuppresseur.

Lors de la réalisation de cette étude, les équipes françaises ont rencontré certaines difficultés, que nous allons voir maintenant.

3.3 Difficultés et défis rencontrés

Un essai clinique pédiatrique peut être très complexe à mener, c'est malheureusement pour cela que le développement de médicament pédiatrique peut être négligé par les laboratoires pharmaceutiques. Mais depuis la mise en place du règlement n°1901/2006, les études pédiatriques sont désormais obligatoires pour toute nouvelle molécule. Si le laboratoire pharmaceutique n'en fait pas il doit le justifier dans son PIP.

Cependant, sur le terrain de nombreuses difficultés sont toujours présentes, nous allons voir celles auxquelles la filiale France du laboratoire Abbvie a été confrontée.

3.3.1 Consentements pédiatriques et les documents patients

3.3.1.1 Le consentement libre et éclairé □45□

Le consentement en pédiatrie est un point très sensible, encore plus dans le contexte d'un essai clinique. En effet, il faut obtenir le consentement du patient : ici l'enfant ou l'adolescent, mais également celui de ses deux parents ou représentants légaux. C'est le consentement de ces derniers qui légalement permet à l'enfant de participer à l'étude, mais il est obligatoire d'obtenir un assentiment de la part de l'enfant.

Pour cela, le médecin investigateur doit expliquer l'essai, ses modalités pratiques de déroulement ainsi que les éventuelles contraintes et effets indésirables attendus aux parents et à l'enfant ou à l'adolescent. Ses explications seront complétées par un document écrit.

Ce dernier comprend tous les éléments importants sur l'essai. Les parents devront le lire entièrement. Ils ont la possibilité de poser toutes leurs questions à l'investigateur,

de prendre un temps de réflexion avant de décider si oui ou non leur enfant participera à l'essai et de signer le document. Il est important de souligner que les deux parents ou représentants légaux doivent signer la notice de consentement. La signature de cette notice atteste de la compréhension de l'engagement et de l'accord à participer à l'essai, un volontaire ne peut pas commencer un essai si la notice n'est pas signée.

Dans certaines situations, les deux parents ne peuvent pas être présents lors du rendez-vous avec l'investigateur, cela peut être bloquant. Dans ce cas précis, il faut que le parent présent ait en sa possession la notice de consentement signé par l'autre parent.

Il est également indispensable de recueillir le consentement de l'enfant. En effet, le refus de consentement de l'enfant interdit sa participation à l'essai.

Une fois le consentement donné et recueilli, il est toujours possible de se retirer d'un essai clinique.

Pour l'étude M14-658, notre population comprend des enfants âgés de 2 ans à 17 ans, il faut donc s'adapter à la capacité de compréhension de chaque classe d'âge et rédiger plusieurs consentements :

- consentement adulte pour les parents/représentants légaux,
- consentement enfant pour la classe d'âge allant de 2 à 6 ans (ANNEXE 11),
- consentement enfant pour la classe d'âge allant de 7 à 11 ans (ANNEXE 12),
- consentement pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (ANNEXE 13).

Comme nous pouvons le voir dans les modèles présentés en annexe les informations sont de plus en plus détaillées en fonction que l'enfant grandit.

Cette multiplicité des notices de consentement à rédiger peut-être un réel défi pour l'équipe, et une lourde charge de travail. De plus, il faut faire preuve de créativité, car les notices de consentement doivent être adaptées et attractives pour les enfants. Elles doivent leur permettre de comprendre ce qu'il va se passer et éventuellement les amener à poser des questions.

De plus, les notices de consentement sont soumises au CPP, c'est lui qui doit valider tous les documents dit « patient » c'est-à-dire les documents qui seront transmis au patient. Aucun document non accepté par le CPP ne peut être donné aux patients.

Tous les CPP n'ont pas les mêmes exigences, pour réaliser une notice de consentement de bonne qualité, il peut être intéressant de contacter des associations de patients. En effet, ces associations sont proches des patients. Elles possèdent de nombreuses informations sur la pathologie et sont habituées à communiquer avec eux, notamment à expliquer aux enfants à l'aide de schéma ou de dessin appropriés leur pathologie. Les impliquer est un avantage pour obtenir une validation des notices de consentement, et cela peut également simplifier le travail de l'équipe.

3.3.1.2 Les documents patients

Pour la bonne réalisation d'un essai clinique, il peut être utile d'utiliser des documents patients tels que des cartes patients, cahier d'observance, notice de prise de médicament... Ces documents doivent également être validés par le CPP avant le début de l'essai et en cas de modification en cours d'étude. La préparation de ces documents peut être fastidieuse lors d'un essai clinique pédiatrique car ils doivent être adaptés à toute la population, ici encore l'implication des associations de patients peut être utile.

Pour l'étude M14-658, nous n'avons pas fait appel aux associations de patients. Mais cette pratique devrait être développée davantage car elle permet la réalisation de documents patients toujours plus adaptés à la population cible.

3.3.2 Formulation : comprimé et solution buvable

Comme nous l'avons abordé dans la partie 2.1.3.4, toutes les formulations ne conviennent pas pour administrer un médicament aux enfants. L'upadacitinib étant actuellement commercialisé sous forme de comprimé à libération prolongée de 15, 30 et 45 mg, la problématique de l'administration s'est posée.

En effet, un enfant de 2 ans n'est pas capable d'ingérer un comprimé, la forme pharmaceutique n'est donc pas adaptée. L'upadacitinib a donc été développé sous forme de solution buvable, plus facile à administrer aux enfants. De plus, cette formulation permet d'adapter la dose en fonction du poids de l'enfant.

Pour la M14-658, les participants se verront administrer la solution buvable ou les comprimés. Le choix entre les deux formes pharmaceutiques se fait selon un tableau d'équivalence avec les doses adultes, selon le poids de l'enfant ou de l'adolescent.

Si un enfant n'est pas capable d'avaler un comprimé, il sera toujours possible de lui administrer le médicament sous forme de solution buvable, c'est à l'investigateur de s'assurer que la forme pharmaceutique proposée est adaptée au participant.

Avoir deux formes pour l'étude ajoute de la complexité notamment dans la phase de double aveugle où deux types de placebos doivent être disponibles.

3.3.3 Choix des centres investigateurs

Le choix des centres investigateurs peut se révéler être un défi lors de la mise en place d'une étude pédiatrique.

Pour l'étude M14-658, le défi principal était de trouver des pédiatres-gastroentérologues. La sélection des investigateurs a été une étape très importante pour la réussite de l'étude. Elle a duré plusieurs semaines. Nous avons l'habitude de travailler en gastroentérologie mais du fait que l'étude soit pédiatrique il a fallu être vigilant concernant les points suivants :

- Lorsqu'au cours de l'étude, un adolescent passe à l'âge adulte, il est nécessaire que la continuité dans les soins soit assurée, même si le participant n'est plus considéré comme appartenant à la population pédiatrique. C'est une problématique à considérer dès la sélection des centres, la première solution est que le centre puisse prendre en charge lui-même le suivi une fois le participant, adulte. La deuxième solution est que le centre soit en collaboration

avec un autre centre qui lui, peut prendre en charge la population adulte. Dans ce cas il faudra soit ouvrir un centre adulte ou soit le considérer comme un centre ancillaire ou annexe.

- L'environnement au sein duquel le patient va évoluer est important, celui-ci doit favoriser le bon déroulement de l'étude pour l'enfant. Il est par exemple important que les parents puissent rester auprès de l'enfant, lors des différentes visites. L'existence d'une maison parentale ou de convention entre l'hôpital et un hôtel sont des atouts importants si l'étude nécessite, par exemple, une hospitalisation sur plusieurs jours.
- L'accessibilité du centre est un autre point sensible. Notamment pour l'étude M14-658, où les investigateurs doivent être spécialisés en gastroentérologie pédiatrique. Ce type de médecins spécialistes se trouvent principalement dans les grandes villes, c'est à dire que leur répartition sur le territoire français n'est pas homogène. Cependant, ce n'est pas le cas de la population pédiatrique qui se trouve être répartie de manière homogène en France. S'assurer que les centres d'investigations soient accessibles pour les futurs participants était donc essentiel, ce fut un critère dans le choix de nos centres.
- La population pédiatrique bien que non négligeable en France reste une population où le potentiel de recrutement est moindre que chez les adultes. Il est donc important que nos centres d'investigations aient une bonne communication pour assurer l'attractivité de la recherche clinique.
- Un autre point important, est le nombre de centres à sélectionner afin de recruter le nombre de participants désiré. Il y a donc un équilibre à trouver entre la complexité d'ouvrir un grand nombre de centres et la garantie d'intégrer assez de patients dans l'étude. Les associations de patients peuvent être d'une grande aide sur ce point. En effet, elles ont connaissance des différents médecins spécialistes du pays et également de l'épidémiologie de la maladie.

3.3.4 Données collectées [64] ; [65]

Lors d'essais cliniques pédiatriques, il peut être nécessaire de collecter des données personnelles sur les participants. En France, le traitement de données de santé mis en œuvre à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé est encadré par les dispositions du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés modifiée. C'est la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) qui s'assure du respect de la loi en matière d'informations personnelles.

La CNIL a été créée en 1978 par la loi Informatique et Liberté. Son rôle est de veiller à la protection des données personnelles contenues dans les fichiers et traitements informatiques ou papiers, aussi bien publics que privés. A ce titre, elle veille à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques.

La CNIL est un organisme public qui agit au nom de l'Etat, mais elle n'est pas placée sous l'autorité du gouvernement ou d'un ministre. Elle est composée de 18 membres élus ou nommés et s'appuie sur des services. Elle alerte, conseille et informe le public mais elle peut également contrôler et sanctionner.

Lorsqu'un essai clinique est réalisé en France, c'est à cet organisme que le laboratoire pharmaceutique peut s'adresser s'il a des questions concernant la collecte d'une donnée sensible.

Par exemple, une donnée telle que la date de naissance est une donnée sensible.

Comme nous l'avons vu précédemment, la pharmacocinétique d'un médicament évolue énormément avec l'âge des enfants. Connaître la date de naissance des participants est donc important pour l'évaluation des données récoltées en pharmacocinétique.

Cependant, en France cela n'est pas autorisé dans la Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018, portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel, mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 il est indiqué que :

« En application de l'article 5, paragraphe 1, point c, du RGPD, les données traitées doivent être pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées (minimisation des données). A cet égard, le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. Dès lors, chacune des catégories de données ne peut être collectée que si leur traitement est justifié scientifiquement dans le protocole de recherche

Les seules catégories de données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à la recherche pouvant faire l'objet du traitement sont les suivantes : [..]

- âge ou date de naissance (mois et année de naissance, voire jour de naissance si ce dernier est nécessaire à la réalisation d'une recherche impliquant des personnes âgées de moins de deux ans ; [..] »

Mais des alternatives existent, car comme cela est expliqué dans l'article ci-dessus, la collecte de la date de naissance entière n'est pas autorisée mais sa collecte partielle l'est. Il est donc possible par exemple de collecter simplement le mois et l'année.

Dans un cas comme celui-là, où le laboratoire aurait besoin de collecter la date de naissance entière, il peut discuter avec la CNIL et ensemble trouver une solution qui permettra de protéger les données des participants tout en permettant de collecter les informations nécessaires à la recherche.

3.3.5 Contraception pour les adolescents

La contraception est une question délicate dans de nombreux essais cliniques et d'autant plus pour ceux incluant des patients pédiatriques. L'upadacitinib étant contre-indiqué pendant la grossesse, chez les femmes enceintes, allaitantes ou envisageant de débiter une grossesse, il est donc important d'exclure ces patientes de l'étude M14-658.

Afin de prévenir tout risque de grossesse, les protocoles recommandent, pour la plupart, aux femmes en âge de procréer de réaliser des tests de grossesse sériques et/ou urinaires, avant la première prise du traitement, puis régulièrement au cours de l'étude.

En plus de ces tests, un moyen de contraception est souvent obligatoire pour pouvoir participer à l'essai.

Lors d'essai pédiatrique incluant des adolescentes comme l'étude M14-658, potentiellement en âge de procréer, la question de la contraception peut être un sujet problématique. En effet, le principal investigateur doit aborder le sujet avec l'adolescente et ses parents, sujet qui peut être tabou au sein d'une famille. De plus, les parents ou l'adolescente peuvent refuser la prise d'un moyen contraceptif, ce qui entraînerait une exclusion de l'étude.

3.3.6 Examen de suivi /invasif

Afin d'obtenir les résultats d'un essai et de conclure sur l'efficacité d'un candidat médicament, il est nécessaire de collecter des données tout au long de l'étude. La collecte de ces dernières passe par la réalisation d'examens de suivis plus ou moins invasifs.

Tous les examens prévus dans les protocoles de recherche sont encadrés, et le sont encore plus quand il s'agit d'essais pédiatriques. Les autorités européennes revoient le programme de développement clinique pédiatrique et notamment les examens puis valident le PIP.

Tous les examens doivent être réalisés uniquement si nécessaire afin de limiter au maximum la gêne du patient et la douleur qui peut y être associée (prélèvements par exemple). Ainsi, lors de prélèvements :

- Le sang prélevé sur une période de 8 semaines ne doit pas excéder 10 % du volume sanguin total de l'enfant,
- Le sang prélevé sur une période de 24 heures ne doit pas excéder 5 % du volume sanguin total de l'enfant.

Le design de l'étude doit être adapté à ces contraintes, tout particulièrement si l'on cherche à caractériser les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule puisque de nombreux prélèvements sanguins sont alors requis.

Dans le cadre de pathologie gastroentérologique telle que la RCH, des endoscopies sont nécessaires afin d'évaluer l'évolution de la maladie. Cet examen invasif peut s'avérer être un frein à la participation à l'étude, aussi bien pour l'enfant que pour les parents. Si le protocole prévoit trop d'endoscopies, les autorités européennes pourraient ne pas donner son autorisation pour la réalisation de l'étude.

De plus, des patients ayant un grade modéré de la pathologie ou des enfants trop jeunes pourraient décider de ne pas participer à l'étude par manque de bénéfice et trop de contraintes. Cela risquerait de biaiser ou de fausser les résultats, l'âge des participants et le grade de la pathologie n'étant pas uniforme au sein de l'échantillon issu de la population.

Conclusion

Au cours de l'histoire, le développement clinique des médicaments a été encadré par de nombreux textes, chacun ayant pour objectif d'améliorer la recherche clinique.

En 2007, le règlement 1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, entre en vigueur en Europe. Ce règlement se concentre sur les enjeux et les particularités du développement des médicaments destinés à la population pédiatrique en créant le PIP.

Le Plan d'Investigation Pédiatrique oblige désormais les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments adaptés à cette population, ce qui a favorisé un élargissement de l'offre sur le marché de l'Union Européenne. Les récompenses et avantages prévus par le règlement incitent les industriels à développer des indications pédiatriques pour les thérapeutiques déjà existantes. Grâce aux bases de données et à la création du comité pédiatrique, une meilleure diffusion des informations en pédiatrie est permise.

Cependant, certaines difficultés et défis persistent lors de la mise en place opérationnelles des études cliniques pédiatriques. En effet, comme décrit dans l'étude de cas portant sur l'upadacitinib, les Plans d'Investigations Pédiatriques montrent leurs limites face à la réalité du terrain.

La formulation spécifique des médicaments pédiatriques, la nécessité de collecter des données personnelles parfois sensibles, les nombreuses exigences que doivent remplir les centres investigateurs pour être sélectionnés, les répercussions des problématiques éthiques sur le consentement et les examens de suivi ou encore la question de la contraception sont autant de défis que les équipes opérationnelles doivent affronter au quotidien.

Une simplification de ces procédures, notamment du PIP, pourrait accélérer les délais d'obtention des autorisations d'études et faciliter la réalisation des études pédiatriques

sur le terrain. Tout cela conduirait à des AMM plus précoces. L'accès aux nouvelles thérapeutiques pour les mineurs n'en serait que plus rapide.

Dans ce sens, le Cercle Ethique en Recherche Pédiatrique (CERPeD) a indiqué dans ses recommandations aux Comités de Protection des Personnes pour l'examen d'un protocole de recherche concernant les mineurs, mis à jour en mai 2022, que des chercheurs en pédiatrie « souhaiteraient pouvoir inclure des adolescents de 12 à 17 ans concomitamment aux adultes dans des protocoles de recherche « mixtes » ».

Dans le cas, où une pathologie équivalente existe chez l'adulte et l'enfant, les mineurs pourraient être inclus dans les études cliniques sans attendre l'obtention des premiers résultats chez l'adulte.

Ce type d'étude pourrait être une solution pour permettre aux adolescents un accès plus rapide aux nouvelles thérapeutiques. Néanmoins, les CPP français, tout comme les comités d'éthiques européens restent prudents, en raison de la protection des participants mineurs. □45□

Ce type d'avancée soulève la question de l'éthique, qui est la raison principale de la complexité opérationnelle des essais cliniques pédiatriques.

Avoir accès à un maximum de thérapeutiques représente un intérêt certain pour la population pédiatrique. Cependant, cela l'expose également à des risques qui ne doivent pas mettre à mal la protection et le bien-être des participants mineurs. Les enfants resteront toujours plus vulnérables que les adultes à cause de leur développement physique, émotionnel et cognitif.

Même si cela freine le développement pédiatrique des médicaments, et complique leur mise en place opérationnelle, il est primordial que l'éthique prime sur la réalisation d'un essai clinique.

Bibliographie

- 1) Jaillon P. L'essai clinique contrôlé randomisé. [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/](https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-contrrole-randomise/)
- 2) Ponlot S. L'essor de la recherche pédiatrique [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.technoflex.net/actualites/flexmag/flexmag-n13/lessor-de-la-recherche-pediatrique/>
- 3) Ministère de la Santé et de la Prévention. Les médicaments pédiatriques [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
- 4) European Medicines Agency. Paediatric medicines: Overview [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview>
- 5) Légifrance. Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12) [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/#LEGISCTA000025457387
- 6) Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (UE) N o 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [cité 19 février 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
- 7) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Learn About Clinical Studies [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>

- 8) Notre Recherche Clinique. Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament? [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
- 9) Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Essai clinique: les différentes phases | Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/essais-cliniques/essai-clinique-differentes-phases>
- 10) Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, INSERM. essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
- 11) INSERM. Être volontaire à un essai clinique [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/etre-volontaire-essai-clinique/>
- 12) Santé.fr. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
- 13) Notre Recherche Clinique. Définition Promoteur [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/promoteur/>
- 14) Renou N. Règlement EU N°536/2014, quelles nouveautés pour les essais cliniques? [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.caduceum.fr/2022/07/22/reglement-eu-n536-2014-quelles-nouveautes-pour-les-essais-cliniques/>

- 15) ANSM. Avis de l'ANSM aux promoteurs : essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (rec) [Internet]. [cité 05 mai 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/01/aap-partie-ii-demande-aec-debut-aec-doc035-v01.pdf>
- 16) Halioua B. Le Code de Nuremberg. In: Halioua B. éditeurs. Le procès des médecins de Nuremberg. Toulouse, France : Érès; 2017. p 141-190.
- 17) Amiel P, Violla F. La vérité perdue du « code de Nuremberg»: réception et déformations du « code de Nuremberg» en France. RDSS. 2009;4:673-87.
- 18) Amiel P. « “Code de Nuremberg” : texte original en anglais, traductions et adaptations en français », Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice. Paris, France : Belles Lettres, 2011.
- 19) Poisson D. Un texte fondateur, une autorité de fait : Poisson D. éditeurs. Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ?. Laennec. 2002 ;50(1):44-52.
- 20) World Medical Association, WMA. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
- 21) WMA. Déclaration de Manille, Directives Internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains [Internet]. [cité 3 mars 2023] Disponible sur :

<https://www.espace-ethique.org/ressources/charte-declaration-position/declaration-de-manille>

- 22) Légifrance. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. [Internet]. [cité 27 février 2023] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831&dateTexte=20190907>
- 23) Journal Officiel de l'Union européenne. Directive 2001/20/ce du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [Internet]. [cité 9 mars 2023] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES>
- 24) Légifrance. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JOFR n°185 du 11 août 2004. [Internet]. [cité 27 février 2023] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/>
- 25) HERON M. La loi Jardé en 4 minutes [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
- 26) European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
- 27) Légifrance. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [Internet]. [cité 27 février 2023] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256>

- 28) European Medicines Agency. Good clinical practice [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice>
- 29) Die Redaktion. Introduction aux bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice). [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2009.06847>
- 30) ANSM. L'ANSM en bref [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
- 31) ANSM. Nos missions [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
- 32) Agence régionale de Santé Île-de-France. Comités de protection des personnes (CPP) [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>
- 33) European Medicines Agency. How the committees work [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work>
- 34) European Medicines Agency. What we do [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
- 35) European Medicines Agency. History of EMA [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
- 36) Haute Autorité de Santé, HAS. Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement [Internet]. [cité 15 mars 2023] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf

- 37) Insee. Pyramide des âges [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472#graphique-figure1>
- 38) Eurostat. Statistics [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_R_D2JAN_custom_6333902/default/table?lang=en
- 39) Leem, d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament ce que les parents doivent savoir [Internet]. [cité 4 juin 2023] Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Essai_Clinique_Enfant.pdf
- 40) Mordor Intelligence. marché des médicaments pédiatriques – croissance, tendances, impact du covid-19 et prévisions (2023-2028) [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/pediatric-drugs-market>
- 41) Le J. Revue générale de la pharmacocinétique [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique>
- 42) Inserm. Reboul Salze F. La recherche clinique en pédiatrie. [Internet]. [cité 6 avril 2023] Disponible sur : https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10044/SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_DossierComplet.pdf?sequence=11
- 43) Collège National de Pharmacologie Médicale. Les sources de variabilité de la réponse au médicament : populations physiologiques (normales) particulières [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/105-populations-physiologiques-normales-particulieres>

- 44) CERPed. Recommandations aux comités de protection des personnes pour l'examen d'un protocole de recherche concernant les mineurs, mise à jour Mai 2022 [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur : <http://www.cerped.fr/wp-content/uploads/2023/06/230522-Recommandations-CPP-vf.pdf>
- 45) ANSM. Formes de médicaments utilisés chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/formes-de-medicaments-utilises-chez-lenfant-et-ladolescent>
- 46) EUPATI. Comités d'éthique de recherche (comités de protection de la personne) [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-dethique-de-recherche-comites-de-protection-de-la-personne/?lang=fr>
- 47) ANSM. Recommandations générales aux parents et aux prescripteurs [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/recommandations-generales-aux-parents-et-aux-prescripteurs>
- 48) HAS, Commission de la Transparence Avis 22 avril 2020 upadacitinib Rinvoq 15mg, comprimé à libération prolongée Première évaluation. [Internet]. [cité 7 juin 2023] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18181_RINVOQ_PIC_INS_AvisDef_CT18181.pdf
- 49) ANSM. Risques liés à une mauvaise utilisation des médicaments en pédiatrie [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/risques-lies-a-une-mauvaise-utilisation-des-medicaments-en-pediatrie>
- 50) Le Nguyen MH, Jeannin M, Limat S, Clairet AL. État des lieux des prescriptions hors AMM en pédiatrie. Le Pharmacien Clinicien. déc 2022;57(4):e53.

- 51) Dumery S. Pédiatrie: les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15099-pediatrie-les-prescriptions-hors-amm-une-realite-persistante-en-france-etude.html>
- 52) European Medicines Agency. Pharmaceutical development of medicines for paediatric use - Scientific guideline [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use-scientific-guideline>
- 53) Journal officiel de l'Union européenne. Règlement 1901/2006 ce) du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (cee) no 1768/92, les directives 2001/20/ce et 2001/83/ce ainsi que le règlement (ce) no 726/2004 [Internet][cité 25 mai 2023]. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1901-20190128&from=EN>
- 54) ANSM. Recherche et développement de médicaments en pédiatrie [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/recherche-et-developpement-de-medicaments-en-pediatrie?fbclid=IwAR2MyFNoDyr7wOLkFrPzjnw7tug37qxaz7UM3p_0TvpqMX4vuOIFlu34kw
- 55) ANSM. Plan d'investigation pédiatrique [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/plan-dinvestigation-pediatrique>

- 56) Journal Officiel de l'Union Européenne. Commission européenne.
communication de la commission : lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et des demandes de dérogation ou de report, à la mise en œuvre de la vérification de conformité ainsi qu'aux critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées [Internet][cité le 25 mai 2023] Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0927\(01\)&from=MT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0927(01)&from=MT)
- 57) EUPATI. Médicament pédiatrique: plan d'investigation pédiatrique [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr>
- 58) Haute Autorité de Santé. RINVOQ (upadacitinib) [Internet]. cité 4 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182936/fr/rinvoq-upadacitinib`](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182936/fr/rinvoq-upadacitinib)
- 59) European Medicines Agency. Annexe 1 résumé des caractéristiques du produit, [internet]. [cité le 14 mai 2023] Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf
- 60) HAS. Avis sur les médicaments : upadacitinib Rinvoq 15 mg, 30 mg, 45 mg comprimés à libération prolongée Nouvelle(s) indication(s) Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023 [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19881_RINVOQ_RCH_PIC_EI_AvisDef_CT19881.pdf

- 61) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Study to Assess Adverse Events, Change in Disease Activity, and How Oral Upadacitinib Moves Through the Body of Pediatric Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05782907>
- 62) RCH, score de Mayo score UC-DAI (Ulcerative Colitis Activity Index)» SNFCP [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.snfc.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/rch-score-de-mayo-score-uc-dai-ulcerative-colitis-activity-index/>
- 63) SNFCP. Scores endoscopiques des MICI [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/scores-endoscopiques-des-mici/
- 64) Légifrance. Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187386>
- 65) Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL. C'est quoi? [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/la-cnil-cest-quoi>

Table de abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMS : Adapted Mayo Score

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

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical-code

BI : Brochure Investigateur

BPC : Bonnes pratiques Cliniques

CAT: Committee for Advances Therapies

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CIOMS : Council for International Organisations of Médical Sciences

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

CPK : Créatine PhosphoKinase

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de Santé Publique

CTIS : Clinical Trial Information System

CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products

DCI : Dénomination Commune Internationale

EIG : Evènement Indésirable Grave

EMA : European Medical Agency

EMC : Etat Membre Concerné

EMR : Etat Membre Rapporteur

EUCT : European Union Clinical Trial

GCP : Good Clinical Practice

HAS : Haute Autorité de Santé

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

ICH : International Conference on Harmonization

IFN : Interferon

IL : Interleukine

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

JAK : Janus Kinase

JO : Journal Officiel

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAESS : Post Authorization Efficacy & Safety studies

PASS : Post Authorization Safety Study

PD : Pharmacodynamie

PDCO : Paediatric Committee

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PK : Pharmacocinétique

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RCH : Recto-Colite Hémorragique

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RFI : Request For Information

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

RIPH1 : Recherches Impliquant la Personne Humaine de catégorie 1

RIPH2 : Recherches Impliquant la Personne Humaine de catégorie 2

RIPH3 : Recherches Impliquant la Personne Humaine de catégorie 3

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SMR : Service Médical Rendu

TB : Tuberculose

UE : Union Européenne

WMA : World Medical Association

Annexe 1 : Le code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg - 1947

Le Code de Nuremberg identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit avoir la capacité légale totale pour consentir quelle doit être laissée libre de décider sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus, et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qu'elle ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens. Elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de recherche. Elle doit être justifiée par les résultats attendus de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit l'arrêter en sorte d'écarter du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le médecin chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du 7MA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*. Neustadt. Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

Annexe 2 : La déclaration d'Helsinki

DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM - PRINCIPES ÉTHIQUES APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES ÊTRES HUMAINS

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les
 29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 1975
 35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Italie, Octobre 1983
 41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989
 48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West Afrique du Sud, Octobre 1996
 52e Assemblée générale de l'AMM, Édimbourg, Écosse, Octobre 2000
 53e Assemblée générale de l'AMM Washington OC, États-Unis d'Amérique, Octobre 2002 (atout d'une note de clarification)
 55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 2004 (atout d'une note de clarification)
 59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, République de Corée, Octobre 2008
 64e Assemblée générale de l'AMM, FOI/Olnt, &FUI, Octobre 2013

PRÉAMBULE

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins de l'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations et le Code International d'Éthique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne.

4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.

5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains

6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.

7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.

8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.

9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé, et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées

dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

11 La recherche médicale devrait être conduite de sorte quelle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement,

12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.

13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.

14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de son objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Le protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Da lm angor. te praos.» dod flitlemett tes deppiacien tiptacOofn pneeset pan
/ au M intemeon mye min feus <Mme

Connais d'éthique de la recherche

L. palma letelered ilr• tata* ad teMiteMelial O4 la teMetle lefelnd Inde th/Maint'
Celivitallavet cesteld M OPPrObalon net pore maman Ppe teimenvd• Glaie ddil
deest lMbwrwtw Mn Indeptiredes, dletelleen du perandut *Ma dan Seo Meg*
ed etami ipeallé 1 dee *flet*» daulleddreedian bu el reple•Pardedate dodo des laya dû 1.0
MOS M Paha Chn Sa Sang ISM« et -atlaseMa. ar.a tas. M alma poilptainalse
die antlietie Or adent Nine dee prOtalleeneeneent Ne Y paner« Olawand. es
lidneseserelidulet dont Leman

te cance hr1 ne un den de tao Mn let rechertrot en met te [Ken hea Coche(*anisai de*
renninee. t'y:gammaré :OnMM ma Merda «Hut ade tW None ouwalaaton
pet tuf aunes or pesos lent deeltelon et *erobeen* pie le tore! • Là en de M,w rce.
~Men dote« tondre eu coma. un uppon 4y tenni, un antan dei Olsetren Ort (capon
h /44/0

Vie privée et cenflidendallte

Ji TOM % dramemt amont leo pend, *peu* Maire la es *pave.* el to *teuldtiebae*••
paons' conteenoa Mt pertonnes onneduan dey te maman

COMPHIST/Iftt éclairé

15 ta prestemecu a poncent' sua» Cie arme es orentemeni alaire e ira resletra ~cadet
Poe un oie maman berr qu'OMM line OpMellei M COMini In MOTOM de la fast os lot
retperneen de la corna:cut& ma pensera tapai. OR Oteen w, ttaterdemad Plan ne peul
atm tropiques da a msnerete tant mot sort *ler.* Crient/mn len et «lett

16 deus là mono M *manas nerepant On po nen capatin* Or dans. un comonempœt dama
Iole M'Oeta Plages asereatemers eue mataf* Ort Inn tamstement arisa *dei* allefflen dei
nalhoden matualowteentbe
t hetteene. dm illene.MM/ et dei meurt enonort Mt/d/Mn rte thn
Mieremet O•A
„pompe.amen cpit tetudy rem *nem é !nu.* one. CIO IM ne.,ale.. 'pinnenlMla tenneMe
te rente MM./ potemellarete n.. -masos don., mono sdoit M edam.* da sen

Mell de adula **es eines**« OMIMM Iellair à tout ntnimnd *van orne.*•t. Ian.aOMpOllite.
Pa etre acte ara yen deneme
galsoliolemed Me wydeluée *clins la* mestenty am murette, tantes pe:s fan Mn
mlanuCests Longue le ondes., ou *iâne &an pont...nu pull*» po 4 mange a là nen *oui* ta
penne content • comps edermeent d MI Man net per non[omentemere are et ex ore de p.
élmerse *per* let Y cerneriemert ne pou paie donne pe be se talweg venni non ette êze
lointaterent demerenet en penne fun auge
nain do peigne, ettetMuen dent d« tec.matet watinart diane(one le Man Min «Menin dos
• knedn 'remet et des *talon de (Fane

11 lemdue bayes te contentement alma pinereo pour te penvalleobtom maman le
matait^ dell dire pandaternen. Manet tommy tele Odet die den tee naine dependarn
pwail fibino• ben neetneemi aM. Cala Cd tep tonvnumere Si. tapa
Po und *pas une* quart entamaient el tonalderinie• **WEENSARN** dr tenu maton

15 tek*¹¹ le 'erert^{es}o wplaN aM anses euAllelde *de* dame tao tontonomere gare y medeon dei
toison 'sema.' douas mengelleatall Miel III pariant ensemble, N ^{dama}pet ee
n ouas den ...ne memane pop ma adora Cedent de bd MM bénéfique Mut st <Ses testa amas dr I.
lava rit. **vagis** do non eetellenerni, made ne gava pet •yer *antrae* — dm pemonstm cabotas de
dama comenisintre leen el qu'elle ne Coerçorte M Mn noise et On sliMeeentrib Man

/I tom/a encan Conudeee tonere empale dr 40m .u, inmereent Klan *OP se nova Or Orner*
ers itioreenea Sen arion te peurapaten a ta roche *d. Y ni100en* ^{Me} MIVaf<n Mententint M I
Onetenent O. comentemen de for tereMetent flet t• •enn de le perleras potes' poteneeleenent
tee "taque. ee devait hm nets

/O te ^{re<f.nM} 4Meitaleit Ma pennenn OM/tem salement enopean de *are line
tentent...no. gals *nandle* dm patent, mena tien *ma h.* nwesei, uretparnen • Mut Mem.
ou fñentil rapeanin de OMM un tOredMinten Men al tee caret@ ni que néerldidiel e.
/pape ne lequél pets am mannes

D-. de Ses coronyeas le tien do/ tallitile M *rarseereum* Odinn& ●g●●●●●●●● la tatars nen reprint w/ enfle retherthe na put an Mn reterdee.cerle er peel Ive Sole leen le traitent Pleut Drs or ut le arelenal da roLOtedoe lleareenernes In ses opineras *rivrellear den pt.ww* Oen Oeta In rima Morlipeale● te tenir—bV resenteenetri San or la nasale ● tee *Pr PSI prr s Cerne itYclequelle la r atm erthe Waal *lira cosleirnWerrol Me ewwvla* pendis es pesta an t. nranfrettriell tete

Il te reddettet de« lotes dinedepieutern corners sapes« s. la nature dernantleo ais rias se ta mea dan patate de *panade* I Lese renifle ou t+ démine Wen titrer ne dol pays mina la t— pollen *neelege*

106.● là *recherche n'édita vernal* On Mon eu dei tante. dorera humant S. pain nelents Ovate* suons des in trcturos en ape41.●●●●●●●● n empire aises telle lier i 1110.●●●●●●●●●●4 wlrw t'aide -11WI relatas% 0 peul le peson rat iretanol enapiewnen Y I escepriberner ocre reyeate● tub .M enefeel●IIMI. Ce% d● %an whset. Y lipthen●●● pin tin i●e●fewla lek''.0164411 sel tsars n alapecteursOu Ses tenque Inhe●Ch● (Onan.

Utilisation de placebo

Il Ln Salta let noya on senne mn sor que aime Pure *resta* inenreere deys ère laies* *tcapal cab* enorasibes immergera .4. W ben b orconsuntet seasemee sine amant pas inaturrecan ana Me/axe Y gametY b tendants. ●● *aertepalipkb*. tir Impie peur Si renom sa aleuxbabre eroneumableb 11 beriallaquernel tom*, hailemai a *rouir* ●●●●●●●●●●*con sont* *aune ger I●se penne* t salsas glom placera eu la rentoila NOMS. Mat a d14 rallieetwa ou la %eue ai

te mena leo palan nase●●●●●●●●Wrtatiel nue tacs este sans 44●●●●●●●● bon platabo, w le* nonellersara!OP ne moine pante nerast u.r.pamante.resde ilreaara% pSas³⁴à ●tederlillee^{te} 6.4 n enr on envia mellleureelserepspr

du pat sonder eue sent 4e eh.rr lw1 ton le cres ripas

Conditions de Carrés à l'intervention testée après Cessai clinique

legItt r entent des retherCheS, publication et dissémination des reiuttats

-●● naines' an Ion Suess ace Os enerrninhr dan une papa* de Oses anon ae r● me recruter la penne pensa ...00cyte dam Y rieef de«

Je Lin car (hetet. Plion.dr' gr envierai, ●érlétl st el Poen% *cri ro.* % as obtiens «Sas coreament etiorceen One Clei.Pernaller● ret.Jtel d● n reheera tri onvneUlli Ont le dise ar ente àlà elneseos M pan(In sons er nal @tchenha erpd..ee de, ●●●●●●●● leurown Mn pros És y sessile^o. rues On ●ereern rusas e pane h ~Med u tminre. mn antes *acre.*% ●● ItOwIte IX●-● tie '●4●●●●●' .WPOelt 1●1 ●●●●.481●1 Sind dei *n●serth* e 466.9 (s'yenigüe

nom Inn, mn pa.uitrani usyeu tt eaduation outrera...wu boubou/en

- Le. or .roon ne esse on fere Preget pers

Poteseper Interventions non autre." dans la Nations clinique

●; - o. pas, les der/esses sen nt rate dense« am nisersen e Tels nen es unité In renne *d waren% e rom* Y ronyintemert nue du potinai f..-● FIPPeat'e t ..āpī e ane ●●●●●●" ee- ●"-●` ●●●●●●⁶⁶.I.1.1●●●●

● L typographie● On paragraphe% 26 et 12 ont ne corriger% par te sec reter!●I de !AMM le 27 juin 2014. D'autres typographie. dans la déclaration ont été

corrigées par le secrétariat le 4 décembre 2014.

Annexe 3 : La déclaration de Manille

Déclaration de Manille

A propos de la recherche impliquant la participation de sujet humains

OMS et ElabIS. 1981

Cite a pans des pages 309-314 de Mrsen birmane!. renender Paulette /MU Espars muer orants dei nomme et Franques soignantes restes ru reference 1948-2001. Pans. Dom 'Assistance pub que hôpitaux de Pans 2001 xxn. 390 p

/p 309/
Pentue:iule

Toute innovation dans /a pratique maltait suppose une bonne oomprehension des processus physiologiques et pathobniques en cause et doit nécessairement are essayer pour la première Joas sur des sujets humains Cest en ce sens qu'est utiliser l'expression 'recherche impliquant la participation de sujet hurnauts -

Le champ de ces recherches est vaste putsqui couvrir

— les ondes d'un processus physiologique. biechchuraque ou pathologique ai dr la réponse a une intention donner — physique. chimique ou psychologique — cher les sujets sains ou des malades sous traitement .

— des essais contrôlés a faudite prospective de mesures diagnostiques. prrphylacttques ou thérapeutiques dans des groupes plus important de malades en tue de mettre en (valence use réponse damée. sur un arnéreplan de fluctuations Indigner' indanduelles

Dans le cadre des presentes directives_ la recherche impliquant la parhapation de nu«, humains peut donc se dem, de la marre amante

— toute étude impliquant la participation de sujet humains et diriger tien le propres des connaissances boarmedicales qui ne peut are considérer comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la sarde publique ensilat et qui implique . - soit une intervention ou tate évaluation physique ou psychologique. — soit kt génération_ la mise en mémoire et l'analyse de dossiers contenant des nervations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planerez soi des sujets humazns. mais des recherches dans lesquelles des facteurs envronnentessa sont manipules d'une manne pouvant constituer un nique pour des individus exposes Jornaternernt

Les présentes directares cotaient les études de terrœn portait sur des organismes pathogènes et sur des substances charniers tangles eapbries à des fins rnedicales Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectes. niais la recherche non médicale nerdre pas dans le œcbe de ce document

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite earlustvement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues conformément à un protocole exposant tisonnent le but de la recherche les misons pour lesquelles d est proposé de l'effectuer sur des sujets humains . la nature et le degre des nsques connus les soins auxquelles d est propose de recruter les sagas . a les moyens entaches pour fan en sorte que leur consentement sort Miment encre.

Le protocole devra are tordue sur le double plan scientifique et [thèque par un organisent /p 310/ &emmenai:lon canbenablement constitue et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées inaprés ne contiennent nen qui ne soit deja appliqué sais une/ cerne CU SOUS une autre dans certains pays. Dies ont nt spernalement conçues en foruaon des besoins des pays en développement et ont tenu camper des reponses citernes a un questamacre adressé a 43 administrations sanitaires nationales et 91 /exultes de mecten ne de pays ou la recherche medscale impliquant la partiapahon de sujets humains n est encore entreprise que sur une echelle limitée et en l'absence de miens nationaux explicites pair proteger ces sujets Au total 60 pays en développement ont repondu au questanneure.

1. La première déclaration internationale air la recherche impliquant a partirepabon de agas humains est le Code de Nuremberg de 1947. issu du racés des médecins accusés de sine livres a des triairunrraasons cruelles sur des prisonniers et des damas au cars de la Seconde guerre mondiale Le Code met tout partruberement l'accent sur le 'consentement toiontaire (consentement nature est maintenant l'expression habituelle) du sujet. consiclere comme `absolument essentiel'

2. En 1964. l'Association médicale mondiale a adopté lors de la dix Audiernie Assemblée médicale mondiale la Dei:lamina d'Helsinki (Helsmla r) consister par am ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de ia recherche cimier. à des fins thenxpaitiques ou

Annexe 4 : Dates limites de soumissions des Plans

d'Investigations Pédiatriques



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
IINL1 hILDILINIS IIALIILII

22 April 2021
EMA/181226/2021
Human Medicines Division

Submission deadlines for paediatric applications 2021-2024

Submission deadline	Staal / re-start of procedure	PDCO discussion by (D30 / D90) ¹	PDCO discussion by (D60 / D120) ¹
18 January 2021	23 February 2021	26 March 2021	23 April 2021
15 February 2021	23 March 2021	23 April 2021	21 May 2021
22 March 2021	27 April 2021	21 May 2021	25 June 2021
19 April 2021	25 May 2021	25 June 2021	23 July 2021
04 June 2021	12 July 2021	23 July 2021	10 September 2021
12 July 2021	17 August 2021	10 September 2021	15 October 2021
09 August 2021	14 September 2021	15 October 2021	12 November 2021

official address Sciarlattdaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands
Address for sns.ts and dellverben Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send usa question , to www.ema.europa.eu/comact Telephone +31 (0)88 781 6000

An agencyot tee turgacan Unen

e. European Medicines Agency, 2021. Reproduction n authorised provided the source is acknowledg..

Submission deadilms	Start / re-start of procedure	PDCO discussion by (D30 / D90)'	PDCO discussion by (D60 / D120).
13 September 2021	19 October 2021	12 November 2021	17 December 2021
18 October 2021	22 November 2021	17 December 2021	21 January 2022
22 November 2021	04 January 2022	21 January 2022	25 February 2022
20 December 2021	31 January 2022	25 February 2022	25 March 2022
24 January 2022	21 February 2022	25 March 2022	22 April 2022
21 February 2022	21 March 2022	22 April 2022	20 May 2022
21 March 2022	25 April 2022	20 May 2022	24 June 2022
25 April 2022	23 May 2022	24 June 2022	22 July 2022
30 May 2022	11 July 2022	22 July 2022	09 September 2022
04 July 2022	16 August 2022	09 September 2022	14 October 2022 11
08 August 2022	12 September 2022	14 October 2022	November 2022 16
12 September 2022	17 October 2022	11 November 2022	December 2022 20
17 October 2022	21 November 2022	16 December 2022	January 2023 24
21 November 2022	03 January 2023	20 January 2023	February 2023 31
19 December 2022	30 January 2023	24 February 2023	March 2023
23 January 2023	27 February 2023	31 March 2023	26 April 2023

Submission deadline	Start / re-start of procedure	PDCO discussion by (D30 / D90) †	PDCO discussion by (D60 / D120)
20 February 2023	27 March 2023	26 April 2023	26 May 2023
20 March 2023	24 April 2023	26 May 2023	23 June 2023
24 April 2023	22 May 2023	23 June 2023	21 July 2023
30 May 2023	10 July 2023	21 July 2023	08 September 2023
03 July 2023	14 August 2023	08 September 2023	13 October 2023
07 August 2023	11 September 2023	13 October 2023	10 November 2023
11 September 2023	16 October 2023	10 November 2023	15 December 2023
16 October 2023	20 November 2023	15 December 2023	19 January 2024
20 November 2023	03 January 2024	19 January 2024	23 February 2024
18 December 2023	22 January 2024	23 February 2024	22 March 2024
22 January 2024	26 February 2024	22 March 2024	26 April 2024
26 February 2024	02 April 2024	26 April 2024	31 May 2024
25 March 2024	29 April 2024	31 May 2024	28 June 2024
29 April 2024	27 May 2024	28 June 2024	26 July 2024
03 June 2024	08 July 2024	26 July 2024	06 September 2024
08 July 2024	19 August 2024	06 September 2024	18 October 2024

Submission deadline	Start / re-start of procedure	PDCO discussion by (D30 / D90) ²	PDCO discussion by (D60 / D120) ¹
12 August 2024	16 September 2024	18 October 2024	15 November 2024
09 September 2024	14 October 2024	15 November 2024	13 December 2024

¹Last day of POCO meeting, for full dates refer to: [tdn://www.ersc-nitrona.nu/nr/rfrumntc/nthnr/nlrn-mewtlnon-2071.2072-2077-2024_en](https://www.ersc-nitrona.nu/nr/rfrumntc/nthnr/nlrn-mewtlnon-2071.2072-2077-2024_en) «

Annexe 5 : Exemples d'éléments contraignants clés dans les décisions PIP



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2013
EMA/174403/2013
Human medicines **Dawa**: **l**ament and Evaluation

Examples of key binding elements in the PIP decisions

Westferry *Creus* • Cana, Wharf • Isedon (14 413 • Unrted K.ng0om

Yaa .ca (0)20 7418 8400 quart .44 (0)20 7513 7040

84.11 .-f0[peme.europa.eu 811•8•18. •mnr.erna.eonapa.eu

Mç• el Obeheag•an Unon

f ureem s40cres Agency. 2013. Repro:lumen is euthonsed provde0 the muse es ackreenee0901.

Type of request	Description (example)	Comments
General	Development of an age-appropriate pharmaceutical form and/or strength [without specifying details, meaning composition, strengths, etc.]	<p>These requests are very general and do not specify any details of the pharmaceutical form and/or strength to be developed.</p> <p>Such requests could be accompanied by additional request to contact the PDCO when information about the pharmaceutical form to be developed and its composition and/or strength become available.</p> <p>This type of general request may be used in cases of early development when only limited information is available e.g. when even the formulation for adults has not been developed yet.</p>
Development of a particular pharmaceutical form	Development of <multiparticulate (granules)>, <film-coated tablets>, <very small tablets (minitablets)>, <dry powder in a single dose sachet>, <I. V. solution>, <oral liquid>, <oral solution>, <oral suspension>, etc.	<p>These requests are justified when the product is at an advanced stage of development, when most details about the active substance and various development scenarios have already been explored.</p> <p>Such request should be reflected in the opinion either when proposed by the applicant and agreed by the PDCO, or when proposed by the PDCO (and agreed by the applicant).</p>
Development of a particular strength	<p>Development of <xx mg film-coated tablets>, <yy mg/ml oral suspension>, <zz mg/ml oral solution>, <xx iig + yy pg per actuation, pMDI>, <xx ug + yy ug per actuation, DPI>, etc.</p> <p>or</p> <p>Development of a 'via' containing less than 10-fold of the lowest dose for adults</p>	<p>These requests are usually imposed when the dosing regimen is known.</p> <p>In order not to limit the applicant and bind to a particular strength, a range of strengths (e.g. 5 - 10 mg) can be used to define the flexibility level during development.</p>

Development of an alternative route of administration	Development of a pharmaceutical form for <intrathecal use>, <i.v. use>, <oral use>, etc.	
Development or inclusion of a medical device (administration device)	<p>A pre-filled pen <or other device, should be specified> which can deliver doses of <xx mg or . - yy mg>, <specify the dose or the range>, must be made available for paediatric use.</p> <p>or</p> <p>To develop an appropriate measuring device allowing accurate dosing of small volumes (x to y ml) of the <liqu'd formulation>.</p> <p>Of</p> <p>An oral syringe with suitable graduation should be added to the liqu'd formulation to be developed.</p> <p>of</p> <p>Development of an appropriate dispensing device for <film coated very small tablets (minitablets)>, <granules>, <pellets>, etc.</p>	
Compatibility testing	To study the compatibility of <the active substance> with <specify the products (substances) to be tested with>	<p>When requesting compatibility testing with other active substances (or medicinal products), these need to be specified in the request. Compatibility testing should be requested in situations when it is known that the product will be administered concomitantly (Intensive care units, critically ill patients, situations where administration volume is critical, etc.). When requesting compatibility testing, a close collaboration with clinical experts is required to determine which active substances or medicinal products should be used. Although compatibility testing involves pharmaceutical</p>

	<p>Or</p> <p>To study the compatibility/stability of <the active substance>, <pharmaceutical form> with comm^e food and drinks.</p> <p>Or</p> <p>A study on administration of <the active substance or the pharmaceutical form> via nasogastric tube. The dose recovery after extrusion through the feeding tube should be demonstrated using rinsing volumes relevant to the target population. In addition compatibility with the tube should be studied.</p>	<p>clinical aspects.</p> <p>Compatibility with food and drinks should be requested whenever it is foreseen that the product (substance) will be mixed with food or drinks (sprinkling granules or powder on food or mixing them with liquids, etc.).</p> <p>Whenever a product is to be administered via nasogastric tube, it should be demonstrated that this is feasible. Requests to use rinsing volumes relevant to the target population are important and should always be part of the key binding element.</p>
<p>Acceptability or palatability testing</p>	<p>The acceptability, including palatability, of <specify the dosage form, e.g. oral solution, oral suspension, etc.> should be confirmed during the clinical trial with the target population.</p> <p>or (if relevant)</p> <p>Acceptability of <specify the dosage form, e.g. tablets, capsules, etc.> should be tested during the clinical trial with the target population.</p>	<p>Whenever an oral liquid formulation is proposed, it is advisable to include a request for confirmation of acceptability of this formulation during a trial with the target population. In case of liquid formulations, acceptability includes palatability testing (taste, texture, flavour, etc.).</p> <p>In case of tablets, especially when proposed to the younger subsets of paediatric patients (6 - 8 years of age), or when the tablets size is large, their acceptability should be investigated and confirmed. Usually palatability testing for tablets is not needed.</p> <p>Due dates for acceptability (palatability) testing should be aligned with due dates for clinical studies during which the testing takes place. Having different deadlines may result in submission of the data as part of another application (due to compliance check rule).</p>

		Please note that when requesting acceptability (palatability) testing, a close collaboration with clinical experts is required, to ensure that the request is appropriately incorporated in the design of a clinical study. Although acceptability (palatability) testing relates to pharmaceutical aspects, its evaluation can only be performed as part of the clinical program.
Requests notto use (include) certain excipients in the formulation	<p>Preservative free <eye drops>, <oral liquid formulation>, <etc.> must be developed.</p> <p>or</p> <p>To replace <name the colouring agent, e.g. sunset yellow, etc.>, <name the sweetener, e.g. aspartame, etc.>, <name the solvent, e.g. ethanol, etc.> with another <colouring agent>, <sweetener>, <solvent> with better safety characteristics.</p> <p>or</p> <p>To remove <name the colouring agent, e.g. sunset yellow, etc.>, <name the sweetener, e.g. aspartame, etc.>, <name the solvent, e.g. ethanol, etc.> from the formulation.</p>	
Dilution/complex manipulation	To develop <a dosage form> <strength> which requires single dilution prior administration.	

Annexe 6 : Annexe II de la décision de l'EMA sur les dispenses de classe - Liste récapitulative des dispenses de classe sous conditions ou groupe d'affections et classes de médicaments

Annex II - Consolidated list of class waivers on conditions or group of conditions and classes of medicinal products

1. the classes of androgen receptor modulator, of oestrogen receptor modulator, of growth and sex hormone as well as their releasing or inhibiting factors, and of sex hormone-metabolism modulator medicinal products for treatment of breast malignant neoplasms, prostate malignant neoplasms and neuroendocrine malignant neoplasms;
2. the class of first-generation taxoid medicinal products for treatment of breast malignant neoplasms, gynaecological epithelial malignant neoplasms, prostate malignant neoplasms, intestinal malignant neoplasms, pancreatic malignant neoplasms, head and neck epithelial malignant neoplasms as well as lung malignant neoplasms;
3. the class of Ecteinascidin medicinal products for treatment of gynaecological epithelial malignant neoplasms;
4. the class of Her- / epidermal growth factor-receptor antibody medicinal products for treatment of breast malignant neoplasms, intestinal malignant neoplasms and head and neck epithelial malignant neoplasms;
5. the class of thymidylate synthase inhibitor medicinal products for the treatment of intestinal malignant neoplasms and lung malignant neoplasms;
6. the class of Colchicum alkaloids (colchicine and its derivatives) medicinal products for the treatment of primary gout;
7. the class of androgen antagonist medicinal products for treatment of benign prostatic hyperplasia;
8. the class of pyrimidine- and pyrimidine analogue-containing medicinal products for treatment of breast malignant neoplasms, intestinal malignant neoplasms, lung malignant neoplasms, pancreatic malignant neoplasms, head and neck epithelial malignant neoplasms, skin malignant neoplasms and actinic keratosis;
9. the class of first- and second-generation platinum-containing medicinal products for treatment of urinary tract malignant neoplasms, head and neck epithelial malignant neoplasms and lung malignant neoplasms;
10. the class of alkylating-methylating medicinal products for treatment of skin malignant neoplasms;
11. the class of ribonucleotide reductase-beta-2 inhibitor medicinal products for treatment of myeloproliferative neoplasms;
12. the class of primarily alkylating medicinal products for treatment of myeloproliferative neoplasms and mature B, T and NK cell neoplasms;
13. the class of photosensitising medicinal products for treatment of head and neck epithelial malignant neoplasms;
14. the class of retinoic X receptor-activating medicinal products for treatment of mature B, T and NK cell neoplasms;
15. the class of immunomodulatory cytokine medicinal products for treatment of neuroendocrine malignant neoplasms, skin malignant neoplasms, myeloproliferative neoplasms and mature B, T and NK cell neoplasms;

16. the classes of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma modulators, including dual and multiple PPAR modulator (e.g., thiazolidinediones, glitazars, triple modulators) medicinal products for treatment of type II diabetes mellitus;
17. all classes of medicinal products for treatment of primary and secondary osteoarthritis;
18. all classes of medicinal products for treatment of organic amnesic syndrome (excluding amnesic syndrome caused by alcohol and other psychoactive substances);
19. all classes of medicinal products for treatment of age-related macular degeneration and diabetic macular oedema;
20. all classes of medicinal products for treatment of vasomotor symptoms associated with decreased oestrogen levels, as occurring at menopause;
21. all classes of medicinal products for treatment of Alzheimer's disease;
22. all classes of medicinal products for treatment of erectile dysfunction;
23. all classes of medicinal products for 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);
24. all classes of medicinal products for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia.

Canner ts	
Peacliètre Copreiner.	
Rapporteur:	
<i>Peer</i>	
• <harre	Dra ro canent djaatif COI Or tes:.
nroments	
Peerhatrée Caameineter.	
Ileppewleur:	
Pear Reviewen	

Add boum and comment boxes as needed. Usure a separate rov for eacla key bandar4 e:ement follomed by a comment box. In case of cep: study list ail key [h...i'mes](#) 1 ta and add 'Study to be addecr:

Important notes

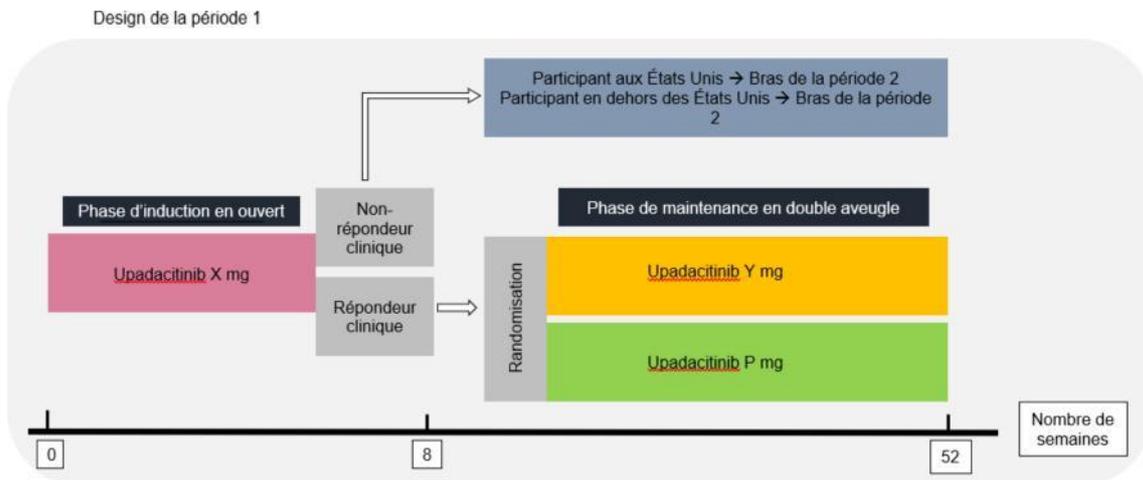
Precco rgrexe-er :.Te atrit agreta P:P *ale° me* Este. inciser rate: areeses nias ,Isted. Mate :Pal d et *na*: passait W modify *an* opece sentes subies: to *an* ongong pecreate w'trOut EMA dcazion).

Ine parade; EMA *Reser, with arrimez ,rtoø .nckallag POCO opeice ara nanan-va rePOETE, as iccerned han :Pa OSA: must foin part a' yomr appicaten. Ar app canal Mal ^{0oes} rot *COMair* :ne pirsdirg IMA arc non mai arrosas s nal admasba.

- Orna claireset ee.eitind *n* tan dort:mer< seri be ectiOned Oy the POCO. Incéaer <tee table pet stuay ana *ieeacn* any b'a'rra °lament that you pet m modify n a se-patata row. Do nef *Lncasela* key °lamenta yrn. Po rat pan to change.

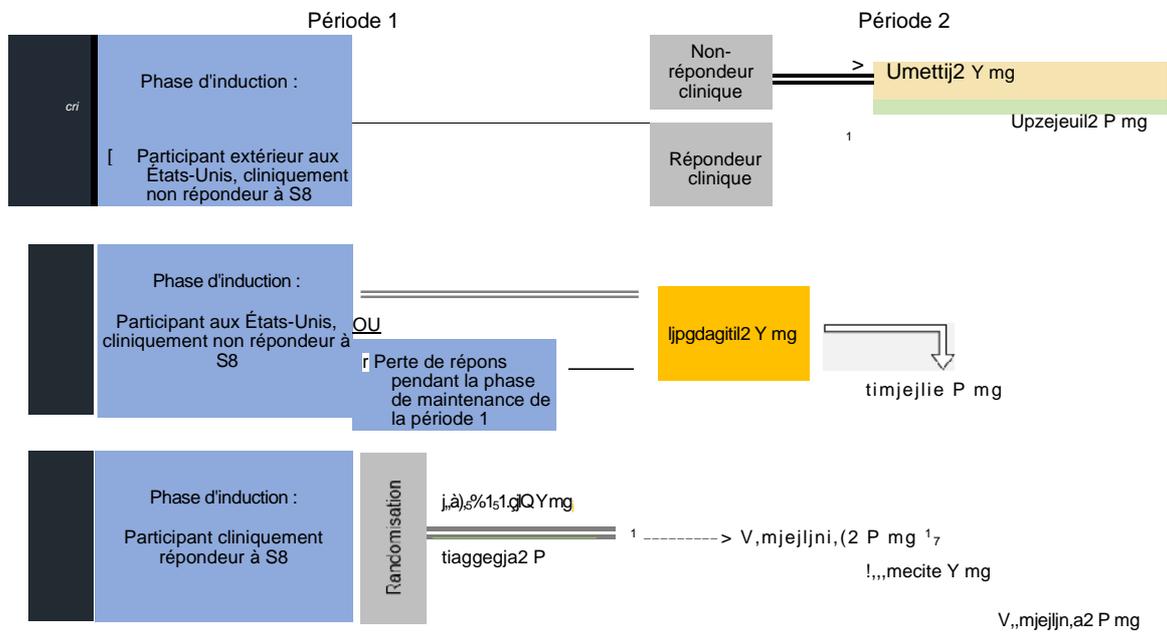
v :t the change 'taenia ma ramoval or «Mien of ma entre stuOy/measun, Iniell 'Sexe, ta be Mare Or 'Staal: ta 0e *comtat*,' Wejetliee with a batdCatiCel.

Annexe 8 : design de l'étude M14-658 Période 1



Annexe 9 : design de l'étude M14-658 Période 2

Design période 2



Annexe 10 : Grille d'évaluation du Score Mayo

ckD SNFCP

RCH, score de Mayo score UC-DAI (Ulcerative Colitis Activity Index)

Accueil / Scores et outils / Maladies inflammatoires

Fréquence des selles	0: normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : >5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0: absent 1 : <50% des émissions 2 : > 50% des émissions
Appréciation globale de la gravité	0: quiescente 1 : activité légère 2 : activité modérée 3 : maladie sévère
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques	0 : normale ou maladie inactive 1 : anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 : anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 3: anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

Score < 2 : maladie inactive
Score compris entre 3 et 5 : activité faible
Score compris entre 6 et 10 : activité modérée
Score >11 : activité sévère

Rutgeerts P, et al. N Eng^o Med 2005;353: 2462-7.

**Annexe 11 : Formulaire de consentement pour les enfants
âgé de moins de 7 ans, utilisé dans le cadre de l'étude M14**

INFORMATION ET ACCORD DE L'ENFANT
DE MOINS DE 7 ANS

Etude d'un médicament appelé *rr* • » chez des enfants
et jeunes adultes atteints de • .



Avec l'accord de *tes* parents, ton médecin te propose d'essayer un nouveau médicament pour soigner ta maladie. Nous demandons à des enfants du monde entier (comme toi) de nous aider à évaluer si ce nouveau médicament peut aider à traiter ta maladie.

Tu as le droit *de* donner ton avis et de poser *des* questions si tu ne comprends pas quelque chose, Si tu ne veux pas prendre *ce* nouveau médicament, tu peux dire non

même si tes parents sont d'accord pour que tu le prennes Tu seras alors soigné avec un autre médicament et personne ne sera fâché. Si tu acceptes de prendre *ce* médicament, ton médecin te demandera de venir plusieurs fois à l'hôpital (environ **XX fois**). Même si tu dis oui maintenant, tu pourras changer d'avis plus tard

Insérer Image
fournie par
association de
patients

Insérer Image
fournie par
association de
patients

A chaque visite, le médecin vérifiera que tout va bien pour toi. Il te posera des questions et tu lui diras comment tu te sens.

!mer< une degrip ion simplifiée des Prim·4min Procéduin •

QU'EST-CE QU'UNE tuDE ?

Les études nous aident à apprendre de nouvelles choses en faisant des tests. Dans cette étude, nous voulons apprendre de nouvelles choses sur un/des médicaments et voir s'il peut aider les enfants.

L'étude que nous voulons faire est expliquée ici. Après avoir appris ce qu'il faut savoir sur l'étude, tu pourras choisir si tu veux y participer ou non. Si tu veux participer à l'étude, tes parents devront aussi dire « oui » et signer un papier. Tu peux poser des questions à tout moment.

QUE DOIS-X FAIRE PENDANT LITUDE ?

Si tu es d'accord pour participer à l'étude, nous te demanderons de faire les choses suivantes

[REDACTED]

BETTE ÉTUDE VA-T-EUE M'AIDER ?

On ne sait pas si ce médicament va t'aider, mais nous espérons apprendre de nouvelles choses qui pourront à l'avenir aider d'autres enfants qui ont comme toi un/une «**Maladie**».

EST-CE QUE PARTICIPERA CETTE ÉTUDE VA ME FAIRE MAL ?

Comme ce médicament est nouveau, on ne le connaît pas encore complètement. Ton médecin et les personnes qui l'aident te surveilleront attentivement et te poseront des questions pour savoir si tu te sens bien pendant cette étude.

cditsérer les infonnetan sur les effets secondaires et les risques issues du Sa adaptées ràtt»

Pendant que tu seras dans l'étude, il faudra que tu préviennes tes parents si tu te sens mal ou si certaines de ces choses t'arrivent. Comme ça, toi ou tes parents pourrez prévenir tout de suite le médecin.

QU'ARRIVERA-T-IL À MES INFORMATIONS ?

Si tu acceptes de participer à l'étude, nous recueillerons certaines informations sur toi en plus des photos ou des vidéos mentionnées plus haut. Nous ne donnerons ces informations à personne, sauf aux gens qui étudient le médicament, et nous retirerons tout ce qui pourrait montrer qui tu es. Des lois protègent ces informations et te donnent certains droits_ Tu peux poser des questions à ton médecin et son équipe si tu veux en savoir plus.

EST-CE QUE JE PEUX DIRE NON ?

Oui ! Tu n'es pas obligé(e) de participer si tu ne le souhaites pas. Tu peux aussi dire oui, et puis changer d'avis plus tard. Personne ne te grondera si tu dis non ou si tu changes d'avis. Si tu veux arrêter l'étude, dis-le au médecin de l'étude ou à tes parents.

QUE FAIRE SUAT D'AUTRES QUESTIONS ?

Si tu as des questions sur l'étude, tu peux les poser au médecin quand tu veux. Tu peux aussi demander à tes parents de poser les questions à ta place.

QUE FAIRE SI JE VEUX ENTRER DANS L'ÉTUDE ?

Si tu **veux bien** entrer dans cette étude, merci d'écrire ton nom ci-dessous. Cela montre que nous avons parlé de l'étude et que tu es d'accord pour participer. N'oublie pas : tu peux dire oui aujourd'hui et changer d'avis plus tard.

Nom de l'enfant (de manière lisible)

Signature de l'enfant

Date

- **QU)• si raccord oral a été obtenu par le médecin de rétude :**

Nom du médecin de l'étude (de manière lisible)

Signature du médecin de l'étude

Date

Discussion sur raccord de l'enfant

tai discuté de cette étude avec l'enfant en utilisant un langage compréhensible et adapté. J'estime que j'ai donné une information complète à l'enfant de la nature de l'étude et de ses risques et bénéfices possibles. Je pense que l'enfant a compris cette explication. J'atteste que l'enfant nommé ci-dessus a eu suffisamment de temps pour réfléchir à ces informations, a eu la possibilité de poser des questions, et a volontairement accepté de participer à cette étude.

Nom du médecin ayant mené la discussion sur raccord (de manière lisible)

Signature du médecin ayant mené la discussion sur l'accord

Date

◆ i10 Noce CEnictut et Accord C reniant - Mann de 7 à II are révolu.- free« vexe pot te 77fler az Ou .114.6914AdA.
bave sui les edrutee toecdcpees à l'élude. verts. Ili du 14A7AIA-AA
}Axent • leu* p••• aresir yr ...nate 'cutané." - huerta 1.1 2 lem nes.. • m.'s fion. • 1 ee 7o es.. AU

Annexe 13 : Formulaire de consentement pour les enfants âgés de 12 à 17 ans, utilisé dans le cadre de l'étude M14- 658

MVM - étude M14-658

Instructions :

- Ne modifier aucun texte, sauf si requis par les Éléments spécifiques à (étude) (Sit)
- **Texte en italique rouge** Instructions destinées à l'auteur de la note d'information et du formulaire d'assentiment pour créer le modèle du pays (texte à supprimer par l'auteur avant la finalisation du document)
- **Texte en italique bleu** - Instructions destinées à l'auteur de la note d'information et du formulaire d'assentiment pour créer le modèle spécifique à l'étude
- Cet assentiment doit être accompagné du « note d'information et formulaire de consentement destiné aux titulaires de l'autorité parentale »
- Ce modèle de note d'information et formulaire d'assentiment est conçu pour être lu dans un langage simple et non-technique recommandé pour les enfants (12 à 17 ans) et est écrit dans une langue simple et non-technique recommandée pour les enfants (12 à 17 ans) et est écrit dans une langue simple et non-technique recommandée pour les enfants (12 à 17 ans)
- **«Ajouter les informations propres au centre et supprimer le surligné au moment de finaliser la finalisation.»**
- **«XXX»** : ajouter les informations propres à l'étude et supprimer le surligné ou le moment de finaliser la finalisation.
- Le texte surligné en bleu doit être complété conformément au SSL
- Effacer cette instruction et toutes les instructions ci-dessus, et retirer le surligné avant la finalisation
- * : Toute modification doit être validée par le service juridique. Effacer * et cette instruction avant la finalisation.

Note d'information et Accord de l'enfant pour une étude Enfants de 12 à 17 ans révolus

Titre de l'étude	«Titre» <i>«don correspondre au protocole»</i>
N° de protocole	«N° de protocole»
EudraCT/UE d'essai :	«Numéro Eudraa/UE d'essai (doit correspondre au protocole)»
Promoteur européen :	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 50 67061 Ludwigshafen <u>A l l e m a g n e</u>
Représentant local du promoteur en France	AbbVie 10 rue d'Arcueil 94528 Rungis France
CONTACT :	
Médecin de l'étude : (Investigateur principal)	«Nom de l'investigateur principal»
Adresse :	«Adresse de l'établissement, l'adresse et le numéro de téléphone de l'établissement»
Téléphone :	«Numéros de téléphone de l'établissement»

S'il y a des mots ou des choses que tu ne comprends pas, n'hésite pas à demander des explications à ton médecin ou aux personnes qui travaillent avec lui ou elle.

Le promoteur est l'entité qui a financé l'étude clinique et qui en assume la responsabilité et le coût (man, cmcni
Mis EU Mole 6 edormaten Accord de restant - (mat Ce III le ans renne" none« oisela Une • a se LI MMM AM& basaewr les
0.011.414011s flta, nevem xa es là UMM MAA
temww • lra en tut et nmewew. >a. *. s***** t) ;ce. ***.n. • nit" a no.... • 1w. inv. Al.11

AbleVie - (tut 1.11XX-XXX)

Pst,

• **POURQUOI SUIS-JE ICI ?**

Ton médecin veut faire des examens pour mieux comprendre comment agit un médicament appelé «Médicament à l'étude», et voir s'il peut aider les enfants qui souffrent de «**Maladie**». C'est ce que Con appelle une étude A. «*le médicament* l'utilisation de ce médicament n'a pas encore été autorisée en France ou dans **d'autres pays.**» «*le médicament* C'est la première fois que ce médicament est testé chez des **enfants.**»

Comme tu as entre 12 et 17 ans révolus et que tu as un(e) «**Maladie**», **ton médecin voudrait** savoir si tu veux participer à cette étude. Tes parents /tuteurs légaux recevront un autre document qui les aidera à comprendre l'étude et ce que tu devras faire si tu y participes.

Si tu acceptes de participer à cette étude, il faudra que tu signes ce document. Tes parents / tuteurs légaux devront aussi être d'accord et ils devront signer l'autre document qui leur est donné. Si tu atteins l'âge de 18 ans pendant cette étude, il te sera demandé de signer un autre formulaire contenant plus d'informations. Cela nous indiquera que tu acceptes de continuer à participer à cette étude une fois adulte.

Toi et tes parents / tuteurs légaux recevrez un exemplaire signé et daté de ce document.

QUI D'AUTRES ENFANTS PARTICIPERONT À CETTE ÉTUDE ?

D'autres enfants âgés de <<insérer la tranche d'âge pour cette étude>> «*st l'étude se déroule dans plusieurs pays, inclure : de X pays différents*» qui présentent) «**Maladie**» ont aussi été invités à participer à cette étude.

QUE DOIS-JE FAIRE PENDANT L'ÉTUDE ?

ries

QUOI RESSEMBLE LE MÉDICAMENT ? COMMENT DOIS-LE PRENDRE LE MÉDICAMENT ?

«*Mode d'administration du médicament (par ex. : une petite pilule que tu devras avaler, ou une perfusion qui sera injectée par un goutte-à-goutte dans ton bras. Cela dure X minutes. ...)* Il est nécessaire de vérifier le mode d'administration avec le médecin de l'étude. Prends compte du poids de l'enfant (par ex. taille d'une pilule ou par un enfant)

CE MÉDICAMENT VA-T-IL AIDER TRAITER MA MALADIE ?

On ne sait pas si le «**Médicament à l'étude**» traitera ton/ta «**Maladie**», ou si ton/ta «**Maladie**» va s'améliorer ou empirer. Grâce aux informations recueillies, les médecins en apprendront plus sur le «Médicament à l'étude» comme traitement de «Maladie», et cela pourra aider d'autres médecins à mettre au point de nouveaux examens ou de nouveaux médicaments qui pourront être utiles à d'autres personnes un jour.

1•111 5L. bott eMpmS.gn n •ICCOM11 OC redira - (eget& III II en rescansertao DOW là Org. • Ou u MMM MAI. tu tee sur bec alenc•IICac MI•Kiguts J méla. VERSE. ira 1.11.M.4•AAAA More • tes pr mrseee•••••••••• floodiscee (*ara, na:cl:au ove..., • se, à a ••••• • lxxe••••••••••

QUE SE PASSERA-T-IL LORS DE MES VISITES CHEZ LE MÉDECIN ?

Voici quelques exemples de ce que le médecin ou son équipe feront ou te demanderont de faire lors de tes visites. Tu pourras leur poser toutes les questions que tu veux sur ce qui se passera lors de chaque visite.



Si tu ne veux faire aucun de ces examens, tu peux dire au médecin ou à son équipe que tu ne souhaites pas entrer dans l'étude.

«le cas échéant, insérer - MALitit\$IFACIIVATY6

Cette étude comprend aussi des examens facultatifs, auxquels tu peux choisir de participer ou non. Ces examens sont tous facultatifs : cela signifie que tu peux dire *non* à ces examens mais participer quand même au reste de l'étude. Tu peux lire la description ci-dessous et poser des questions au médecin si tu en as. »

nigiurelper tes arepsitidctatemis du ail

EST-CE QUE PARTICIPER À CETTE ÉTUDE VA ME FAIRE MAL ?

Comme le «Médicament à l'étude» est un nouveau médicament, on ne le connaît pas encore très bien. Le médicament et les traitements de l'étude peuvent provoquer des effets secondaires que tu pourrais ressentir.

flikiter-3S6Matialt

Tant que tu seras dans l'étude, il faudra que tu préviennes tes parents si tu te sens mal ou si tu ressens certains de ces effets secondaires. Comme ça, toi ou tes parents pourrez prévenir immédiatement le médecin de l'étude.

QU'ARRIVERA-T-IL A MES INFORMATIONS ?

Nous ne dirons à personne d'autre que tu participes à cette étude et nous ne partagerons aucune information te concernant avec des personnes extérieures à l'étude. Les informations te concernant recueillies pendant l'étude seront gardées secrètes et seules les personnes travaillant sur l'étude pourront les voir. Ces informations sont appelées « Données Personnelles », et sont protégées par la loi. Toutes les informations te concernant seront identifiées par un numéro et ton nom n'apparaîtra pas. Seules les personnes qui travaillent sur l'étude sauront quel est le numéro qui te correspond. Ce numéro ne sera transmis ou donné à personne d'autre que les personnes qui conduisent l'étude, ton médecin et les autorités qui surveillent les études et vérifient qu'elles se déroulent dans le respect des règles, ainsi que pour communiquer les résultats de la recherche. Comme mentionnée plus haut, si on te prend en photo ou qu'on te filme, on supprimera tout ce qui pourrait révéler ton identité.

sada a» Net el olormateo el Accord de ferlant- Cidres de 12117 ans çAWt. renon gag la isard* • a & i3OMM &UA. te+. we Yt
&or...dons sol(e un Modo versax1W IlaiddeMAAA
K. .t en", ad eu Ne ne rua eut. Mese. -tao rroorerosA • Dor Praos, 1 AlJen alle

Il y a des lois qui protègent tes informations et qui te donnent certains droits, par exemple voir les informations qui te concernent recueillies dans le cadre de l'étude, demander comment tes informations sont utilisées et partagées, et demander à ce que certaines Données personnelles soient effacées.

Tu peux également t'opposer au recueil et l'utilisation de tes Données personnelles, ou te plaindre de la manière dont tes Données personnelles sont utilisées. Tu peux poser des questions à ton médecin si tu veux plus d'informations.

EST-CE QUE LE FAR DE PARTICIPER À L'ÉTUDE COÛTE DE L'ARGENT ?

Non. Rejoindre rétude ne coûtera rien à toi ou à tes **parents/tuteurs légaux**. le médicament et les examens de rétude te seront fournis gratuitement.

EST-CE QUE JE SERAI PAYÉE) POUR PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ?

Ni toi ni tes parents ne serez payés pour participer à cette étude.

Si tu as des questions sur ce sujet, le médecin de l'étude et les personnes de son équipe pourront en parler avec toi.

EST-CE QUE JE PEUX DIRE NON ?

Tu n'es pas obligé(e) de participer à rétude si tu ne le souhaites pas. Même si tu acceptes de participer à cette étude maintenant, tu pourras changer d'avis plus tard. Personne ne sera contrarié si tu refuses de participer à l'étude ou si tu acceptes et changes d'avis plus tard. Si tu changes d'avis, dis-le le plus rapidement possible au médecin ou à son équipe, et on te fera sortir de l'étude.

QUE FAIRE SI J'AI D'AUTRES QUESTIONS ?

Tu peux poser à ton médecin et aux personnes qui travaillent avec lui/elle toutes les questions que tu as sur rétude. Tu peux poser tes questions maintenant ou à tout moment pendant l'étude. Tu peux aussi demander à tes **parents / tuteurs légaux** de poser les questions à ta place. Toi et tes **parents/tuteurs légaux** pouvez contacter le médecin ou son équipe au numéro qui est écrit sur la première page de ce document.

En Cas d'Urgente, toi ou tes **parents/tuteurs légaux devrez immédiatement appeler un numéro d'urgence (e 18 • pour les urgences médicales ou 18 • pour les pompiers).**

ACCORD POUR PARTICIPER

Si tu **acceptes** de participer à cette étude, nous te remercions de signer cette page ci-dessous.
Souviens-toi : tu peux dire oui maintenant et changer d'avis plus tard sans problème.

Si tu **décides** de participer à cette étude, toi **et tes** parents recevrez un exemplaire de ce document que **vous** emporterez **avec vous**.

- On m'a parlé **du/des** médicaments
- On m'a expliqué ce que je devrais faire pendant l'étude
- On m'a dit que je n'étais pas obligé(e) de prendre **le/les** médicaments si je ne le veux pas
- On m'a dit que je pouvais arrêter l'étude après avoir commencé, si je le veux
- On m'a dit que des informations médicales me concernant seront recueillies pendant l'étude, et on m'a indiqué mes droits sur ces informations
- On m'a dit que je pouvais poser des questions au médecin à propos de l'étude à tout moment

r t e r , d e s u s , I r i e p p l , d i e p u

Coche une des cases pour les Analyses facultatives

EI Oui. Je veux participer aux analyses facultatives.

D Non. Je **ne veux pas** participer aux analyses facultatives.

Nom de l'enfant (de manière lisible)

Signature de l'enfant

Date

OU si l'accord oral a été obtenu par le médecin de l'étude

Nom du médecin de l'étude (**de** manière lisible)

Signature du médecin de l'étude

Date

Discussion sur raccord de l'enfant

J'ai discuté de cette étude avec l'enfant en utilisant un langage compréhensible et adopté. J'estime que j'ai donné une information complète à l'enfant sur la nature de l'étude et ses risques et bénéfices possibles. Je pense que l'enfant a compris cette explication. J'atteste que reniant nommé ci-dessus a eu suffisamment de temps pour réfléchir à ces informations, a eu la possibilité de poser des questions, et a volontairement accepté de participer à cette étude.

Nom du médecin de l'étude ayant mené la discussion sur raccord (de manière lisible)

Signature du médecin de l'étude ayant mené la discussion sur raccord Date

Table des tableaux

TABLEAU I : LES PHASES DE L'ESSAI CLINIQUE [8]	7
TABLEAU II : TABLEAU DES PIÈCES CONSTITUTIVES DE LA DEMANDE D'AEC [15]	15
TABLEAU III : TABLEAU DU CONTENU DE L'EXAMEN SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE LORS D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION DE PRATIQUER UN ESSAI CLINIQUE [15]	18
TABLEAU IV : TABLEAU RECAPITULATIF DES DEMARCHES REGLEMENTAIRES EN FONCTION DU TYPE D'ETUDE CLINIQUE [25]	24
TABLEAU V : TABLEAU DES DIFFERENTES CLASSES DE LA POPULATION PEDIATRIQUE.	34
TABLEAU VI : : TABLEAU INDIQUANT LA DEMI-VIE DE MEDICAMENT CHEZ UN NOUVEAU-NE ET CHEZ UN ADULTE [42]	38
TABLEAU VII : TABLEAU INDIQUANT QUAND DEBUTER LES ETUDES PEDIATRIQUES SELON L'INDICATION DU CANDIDAT MEDICAMENT.	40
TABLEAU VIII : TABLEAU RECAPITULATIF DU NOMBRE D'AVIS RENDUS PAR LE PDCO EN 2022 ET 2023, SELON LES COMPTES RENDU DES REUNIONS MENSUELLES.	52
TABLEAU IX : TABLEAU RECAPITULATIF DES EFFETS INDESIRABLES DE L'UPADACITINIB [59]	73
TABLEAU X : TABLEAU RELIANT LE SCORE MAYO OBTENU ET LA SEVERITE DE LA MALADIE.	82

Table des figures

FIGURE 1: PYRAMIDE DES AGES DE LA POPULATION FRANÇAISE EN 2023 [37]	33
FIGURE 2 : SCHEMA DES PRINCIPES AMDE, [46].....	36
FIGURE 3 : PLANISPHERE MONTRANT LA TAILLE DU MARCHE DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES DANS LES DIFFERENTES REGIONS DU MONDE [40]	46
FIGURE 4 : PROCEDURE D'EVALUATION DU PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE [57]	57

Table des matières

INTRODUCTION [2] ; [3] ; [4] ; [5]	1
1 LES ESSAIS CLINIQUES	4
1.1 Généralités à propos des essais cliniques	4
1.1.1 Définitions et notions essentielles	4
1.1.1.1 Recherche Impliquant la Personne Humaine [6]	4
1.1.1.2 Étude ou essai clinique ? [6] ; [7]	5
1.1.1.3 Les différentes phases des essais cliniques [9] ; [10] ; [11]	7
1.1.1.4 Participants et participants mineurs [9] ; [12]	9
1.1.1.5 Notion de consentement [7] ; [8] ; [11]	11
1.1.1.6 Le traitement expérimental et auxiliaire [7] ; [9]	11
1.1.1.7 Personnes intervenant dans une étude clinique : Investigateur et Promoteur [13] ; [14]	12
1.1.1.8 Autorisation de réaliser un essai clinique : le règlement européen n°536/2014 [6] ; [15]	14
1.2 Réglementation de la recherche clinique en France	19
1.2.1 Historique des textes réglementaires avant le règlement européen n°536/2014	19
1.2.1.1 Le code de Nuremberg [16] ; [17] ; [18]	19
1.2.1.2 Déclaration d'Helsinki [19] ; [20]	20
1.2.1.3 La déclaration de Manille [21]	20
1.2.1.4 La loi Huriet-Sérusclat [22]	21
1.2.1.5 La directive européenne du 4 avril 2001 [23]	21
1.2.1.6 La loi de santé publique de 2004 [24]	22
1.2.1.7 La loi Jardé [25]	24
1.2.1.8 Bonnes Pratiques Cliniques [26] [27] [28] [29]	25
1.2.2 Autorités compétentes de la recherche clinique en France	26
1.2.2.1 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [30] [31]	26
1.2.2.2 Comité de Protection des Personnes [32]	28
1.2.2.3 European Medicines Agency [33] ; [34] ; [35]	29
2 ÉTUDE CLINIQUE PEDIATRIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE	31
2.1 La population pédiatrique et ses particularités	32
2.1.1 Épidémiologie de la population pédiatrique [37] ; [38]	32
2.1.2 Les différentes classes d'âge [39]	34
2.1.3 Les différences physiologiques adultes/enfants [39] ; [42]	35
2.1.3.1 Les différences de Pharmacocinétique (PK) [41] ; [42] ; [43]	35
2.1.3.2 Les différences de Pharmacodynamie (PD) [43]	39
2.1.3.3 Maladie touchant uniquement la population pédiatrique [44]	39
2.1.3.4 Les formes médicamenteuses pour un usage pédiatrique [45]	41
2.1.4 L'éthique de la recherche pédiatrique [6] ; [46] ; [47]	41
2.2 La nécessité de réaliser des essais cliniques pédiatriques	43
2.2.1 La mauvaise utilisation des médicaments sur la population pédiatrique [49]	43
2.2.2 La prescription hors-AMM [47] ; [49] ; [50] ; [51] ; [52]	43
2.2.3 Le marché des médicaments pédiatriques et ses enjeux [40] ; [54]	45

2.3	Réglementation européenne, le règlement (CE) n°1901/2006 et le Plan d'Investigation Pédiatrique : un booster pour les études cliniques pédiatriques	47
2.3.1	Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen [53] ; [56]	47
2.3.1.1	Définitions	47
2.3.1.2	Que dit le règlement ? [53]	48
2.3.2	Le PDCO [53] ; [56]	49
2.3.2.1	Composition	49
2.3.2.2	Fonctionnement	50
2.3.2.3	Missions du comité pédiatrique	51
2.3.3	Le Plan d'Investigation Pédiatrique [53] ; [55] ; [57] ; [56]	53
2.3.4	Structure d'un Plan d'Investigation Pédiatrique [56]	54
2.3.4.1	Partie A	55
2.3.4.2	Partie B	55
2.3.4.3	Partie C	55
2.3.4.4	Partie D	55
2.3.4.5	Partie E	56
2.3.4.6	Partie F	56
2.3.5	Procédure d'évaluation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique [56] ; [53]	56
2.3.5.1	Informé de l'intention de soumettre un PIP	58
2.3.5.2	Soumission du PIP	58
2.3.5.3	Evaluation du PIP par le PDCO	59
2.3.6	Réglementation du PIP [53] ; [56] ; [55]	60
2.3.6.1	Reports et dérogations	60
2.3.6.2	Modification d'un Plan d'Investigation pédiatrique approuvé	62
2.3.6.3	Conformité au PIP et AMM	63
2.3.6.4	Récompenses et incitations	64
3	SUIVI DE L'ETUDE M14-658, MISE EN PLACE SOUS PIP, DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'UPADACITINIB	65
3.1	L'upadacitinib en pédiatrie	65
3.1.1	L'upadacitinib [58] ; [59] ; [60]	65
3.1.2	Mécanisme d'action [59]	66
3.1.3	Formulation [59]	67
3.1.4	Contre-Indications [61]	68
3.1.5	Effets indésirables [59]	70
3.1.5.1	Effets indésirables graves	70
3.1.5.2	Autres effets secondaires	70
3.1.6	Upadacitinib et Rectocolite Hémorragique [60]	74
3.2	Étude clinique pédiatrique M14-658 [61]	76
3.2.1	Présentation de l'étude	76
3.2.2	La rectocolite hémorragique chez l'enfant	77
3.2.3	Objectif primaire de l'étude	77
3.2.4	Critères d'inclusion et d'exclusion	78
3.2.4.1	Les critères d'inclusion	78
3.2.4.2	Les critères d'exclusion	78
3.2.5	Design de l'étude	78
3.2.5.1	Période de screening	79
3.2.5.2	Période 1 : phase d'induction, en ouvert	79
3.2.5.3	Période 1 : phase de traitement, maintenance en double aveugle	79
3.2.5.4	Période 2 de traitement : phase d'extension à long terme, en ouvert	80
3.2.6	Examens et questionnaires de suivi – Critères de jugement	81

3.2.6.1	Le score Mayo [62] ; [63]	82
3.3	Difficultés et défis rencontrés	83
3.3.1	Consentements pédiatriques et les documents patients	83
3.3.1.1	Le consentement libre et éclairé [45]	83
3.3.1.2	Les documents patients	85
3.3.2	Formulation : comprimé et solution buvable	85
3.3.3	Choix des centres investigateurs	86
3.3.4	Données collectées [64] ; [65]	88
3.3.5	Contraception pour les adolescents	90
3.3.6	Examen de suivi /invasif	90
	CONCLUSION	92
	BIBLIOGRAPHIE	94
	TABLE DE ABREVIATIONS	104
	ANNEXE 1 : LE CODE DE NUREMBERG	108
	ANNEXE 2 : LA DECLARATION D'HELSINKI	109
	ANNEXE 3 : LA DECLARATION DE MANILLE	114
	ANNEXE 4 : DATES LIMITES DE SOUMISSIONS DES PLANS D'INVESTIGATIONS PEDIATRIQUES	115
	ANNEXE 5 : EXEMPLES D'ELEMENTS CONTRAIGNANTS CLES DANS LES DECISIONS PIP	119
	ANNEXE 6 : ANNEXE II DE LA DESISION DE L'EMA SUR LES DISPENSES DE CLASSE - LISTE RECAPITULATIVE DES DISPENSES DE CLASSE SOUS CONDITIONS OU GROUPE D'AFFECTIONS ET CLASSES DE MEDICAMENTS	124
	ANNEXE 7 : DEMANDE DE MODIFICATION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE CONVENU	126
	ANNEXE 8 : DESIGN DE L'ETUDE M14-658 PERIODE 1	128
	ANNEXE 9 : DESIGN DE L'ETUDE M14-658 PERIODE 2	129
	ANNEXE 10 : GRILLE D'EVALUATION DU SCORE MAYO	130
	ANNEXE 11 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES ENFANTS AGE DE MOINS DE 7 ANS, UTILISE DANS LE CADRE DE L'ETUDE M14-658	131

ANNEXE 12 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES ENFANTS AGES DE 7 A 11 ANS, UTILISE DANS LE CADRE DE L'ETUDE M14-658	132
ANNEXE 13 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES ENFANTS AGES DE 12 A 17 ANS, UTILISE DANS LE CADRE DE L'ETUDE M14-658	136
TABLE DES TABLEAUX	142
TABLE DES FIGURES	142

PETIT Marie-Elise – Gestion d'un Plan d'Investigation Pédiatrique dans le développement d'un inhibiteur JAK1 sélectif : l'upadacitinib.

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023

RESUME

Depuis le 20ème siècle, les essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments. Ces essais sont majoritairement conduits sur la population adulte. Les résultats obtenus ne tiennent donc pas compte des particularités physiologiques et des besoins spécifiques des enfants et adolescents. Ce défaut d'essais cliniques pédiatriques a conduit à de nombreuses prescriptions hors-AMM, ce qui expose les mineurs à de nombreux risques.

En Europe, l'entrée en vigueur du règlement européen n°1901/2006 (CE) impose aux laboratoires pharmaceutiques le développement d'un Plan d'Investigation Pédiatrique pour chaque nouveau médicament. Cette nouveauté a permis une augmentation significative du nombre d'études cliniques pédiatriques. Cependant, comme nous avons pu l'identifier au cours de l'étude M14-658, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'upadacitinib sur la population pédiatrique atteinte de RCH modérée à sévère, des difficultés et des défis persistent lors la mise en place opérationnelle.

Envisager une simplification de la réglementation et des procédures faciliterait la conduite des essais cliniques pédiatriques. De plus, cela accélérerait l'arrivée de nouvelles solutions thérapeutiques pour les mineurs. Cependant, l'expérimentation de nouveaux médicaments expose cette population vulnérable à de nombreux risques. L'éthique doit rester la priorité même si cela doit freiner le développement des médicaments pédiatriques.

MOTS-CLES

- Pédiatrie
- Essai clinique comme sujet
- Etude clinique
- Upadacitinib

JURY

Président : Mme ANDRY Marie-Christine

Directeur : Mme ELIE Clémence

Assesseur(s) : Mme TAGUETT Sonia