

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE 2014

THESE 2014 / TOU3 / 2036

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MANGOLD JULIE

**PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE :
ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

6 Juin 2014

Directeur de thèse : Houin Georges

JURY

Président : Houin Georges

1er assesseur : Rial-Sebbag Emmanuelle

2ème assesseur : Juillard-Condât Blandine

Remerciements

Georges Houin, je vous adresse mes premiers remerciements car vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse ainsi que mon président de jury. Je vous remercie de m'avoir guidé dans mon travail au cours de cette année. Merci évidemment d'avoir énoncé le sujet des « plans d'investigation pédiatriques » en cours ; je me suis réellement passionnée pour ce sujet.

Emmanuelle Rial-Sebbag et Blandine Juillard-Condat, vos compétences en droit et en éthique m'ont conduit à vous proposer de siéger dans mon jury ; je suis très honorée que vous ayez accepté.

Caroline et Bernard, je souhaite vous remercier pour votre confiance. Grâce à vous je bénéficie d'expériences dans les essais cliniques qui ne me font pas regretter mon choix. Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions.

Maman, Papa, Delphine et Stéphane je tiens également à vous remercier. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé dans mes études. Mon départ de l'Île de la Réunion n'a pas été simple mais vous avez su me soutenir malgré la distance. Au final, un Noël sous la neige c'est si pas mal !

Papa et Maman je souhaite tout particulièrement vous remercier pour le temps que vous avez passé à écouter mes péripéties durant ces 7 années. Merci Papa de t'être penché sur ma thèse ; tes judicieux conseils m'ont été très bénéfiques.

Delphine, nos conversations ne pouvaient pas être très longues et les horaires étaient difficiles à trouver mais j'ai toujours su que tu me soutenais.

Stéphane, ces années sur Toulouse nous ont permis de nous rapprocher et j'en suis plus qu'heureuse. C'est aussi grâce à toi que j'ai pu m'habituer à cette vie en Métropole.

Ben, merci d'avoir toujours été là dans les bons moments comme dans les moins bons. Durant toutes ces années où j'ai privilégié mes études, tu m'as toujours soutenu. Merci pour tes précieux conseils notamment en informatique et pour le temps que tu as consacré à ma thèse ; en même temps une relecture sur la plage de Saint-Jean-de-Luz, il y a pire ! Sans tes commentaires pertinents cette thèse ne serait pas ce qu'elle est.

Sarah, Mayka, Camille, Rodrigue et Jérôme, merci pour tous les supers moments passés ensemble. Ces années d'études ont été géniales avec vous. Le meilleur est à venir...

Sarah, merci d'avoir pris de ton temps pour lire ma thèse : tes compliments m'ont fait très plaisir !

Aurélie ou la meilleure des Bibis, merci pour nos moments partagés ensemble.

Table des matières

Table des figures.....	7
Table des graphiques	7
Table des tableaux.....	7
Abréviations	8
Introduction	9
Partie 1 : Les essais cliniques	11
I. Définitions	11
A. Essai clinique	11
B. Promoteur	11
C. Investigateur.....	11
II. Réglementation et instances réglementaires	12
A. Instances réglementaires	12
1. En Europe	12
1.1 Agence européenne du médicament.....	12
1.2 Comité européen des médicaments à usage humain	13
2. En France	13
2.1 L'Agence nationale de sécurité du médicament	13
2.2 Comité de protection des personnes	14
B. Protection des médicaments.....	15
1. Brevet	15
2. Certificat complémentaire de protection.....	15
C. Bonnes Pratiques Cliniques	16
III. Déroulement d'un essai clinique.....	16
A. En amont	16
1. Autorisation de l'autorité compétente	17
2. Avis du Comité d'éthique	17
B. Conduite d'un essai clinique.....	17
1. Trois phases.....	17
2. Critères de sélection.....	18
3. Amendements	19
4. Survenue d'évènements.....	19
C. Fin de l'essai clinique.....	20
IV. Protection des participants aux essais cliniques	20
V. Essais cliniques chez les mineurs.....	21
A. Population pédiatrique.....	21

1.	Pharmacocinétique : enfants versus adultes	21
1.1	Absorption	21
1.2	Distribution	22
1.3	Métabolisme	22
1.4	Élimination	23
2.	Problématique de l'éthique	23
2.1	Historique	24
2.2	Principes éthiques	26
B.	Difficultés particulières	26
1.	Éthique : une population vulnérable	27
1.1	Sélection	27
1.2	Consentement	27
1.3	Minimisation des risques	28
1.4	Minimisation des souffrances	28
1.5	Utilisation d'un placebo	29
2.	Méthodes techniques	29
3.	Logistique	29
C.	Galénique	30
D.	Mesures spécifiques	30
Partie 2 : L'autorisation de mise sur le marché		32
I.	Qu'est-ce qu'une Autorisation de Mise sur le Marché ?	32
A.	Procédure centralisée	33
1.	Objectifs	33
2.	Champ d'application	33
3.	Modalités de la procédure	33
B.	Procédure de reconnaissance mutuelle	34
1.	Objectifs	34
2.	Champ d'application	34
3.	Modalités de la procédure	35
C.	Procédure décentralisée	36
1.	Objectifs	36
2.	Procédure	36
II.	Procédure	37
A.	Dossier d'autorisation de mise sur le marché	37
B.	Expertise	38
C.	Délais	38
D.	Après l'octroi de l'autorisation	38
1.	Résumé des caractéristiques du produit	38
2.	Surveillance en continu	38
E.	Renouvellement	39

Partie 3 : Développement et accessibilité de médicaments à usage pédiatrique40

I.	Contexte réglementaire	40
II.	Comité pédiatrique.....	41
A.	Définition	41
B.	Composition	42
C.	Rôles et missions	42
D.	Besoins thérapeutiques en pédiatrie	43
1.	Exigences réglementaires.....	43
2.	Enquête européenne sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique	44
2.1	Les attentes de l'enquête	44
2.2	Contenu	44
2.3	Limites de l'analyse	45
3.	Inventaire des besoins thérapeutiques.....	45
3.1	Objectifs.....	45
3.2	Publication.....	46
4.	Médicaments hors-AMM / non autorisés	49
4.1	Définitions	49
4.2	Contexte	49
4.3	Données.....	50
5.	Médicaments non protégés par un brevet	52
5.1	Liste des études prioritaires sur les médicaments pédiatriques hors-brevet.....	52
5.2	Limites	53
III.	Plan d'investigation pédiatrique	54
A.	Définition	54
B.	Procédures.....	54
1.	Demande d'approbation	54
2.	Adoption de l'avis.....	55
3.	Dispositions diverses	55
3.1	Demande de conseil à l'Agence.....	55
3.2	Identification	56
C.	Dérogation, report et modification d'un PIP.....	56
1.	Dérogation.....	56
2.	Modalités de report.....	57
3.	Modifications.....	57
D.	Médicaments concernés	57
E.	Récompenses et incitations.....	58
F.	Sanctions	58
G.	Communication	59
1.	Base de données européenne.....	59
1.1	Définition et objectifs	59

1.2	Modalités.....	59
2.	Réseau européen pour la recherche pédiatrique	60
3.	Liste des entreprises et produits	61
4.	Bilans	61
IV.	Modélisation et simulation	61
A.	Contexte	61
B.	Définitions	62
C.	Modèles	63
D.	Intérêts et rôle des modèles dans les PIP.....	64
V.	Autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'un PIP.....	64
A.	Modalités de demande d'une AMM	64
B.	Exigences après l'autorisation.....	65
1.	Délai de mise sur le marché	65
2.	Suivi de l'efficacité.....	65
3.	Gestion des risques	66
4.	Suspension de l'AMM.....	66
VI.	État des lieux	67
A.	Bilan à 3 ans.....	67
1.	Contexte	67
2.	Méthodes de l'analyse	67
3.	Résultats	68
3.1	Aspects quantitatifs.....	68
3.2	Aspects qualitatifs	70
4.	Conclusion	72
B.	Bilan à 5 ans.....	74
1.	Contexte	74
2.	Résultats	74
2.1	Aspects quantitatifs.....	74
2.2	Aspects qualitatifs	76
3.	Conclusion	78
C.	Exemple du domaine thérapeutique des anti-cancéreux	80
1.	Contexte	80
2.	État des lieux en oncologie.....	80
3.	Exemple du Crizotinib.....	81
4.	Conclusion	82
	Conclusion et Perspectives.....	83
	Bibliographie	87
	Annexe	91

Table des figures

Figure 1 : Extrait de la déclaration d'Helsinki

Table des graphiques

Graphique 1 : Proportion du nombre d'essais cliniques pédiatriques réalisés entre 2005 et 2009 par rapport au nombre total d'essais cliniques (adulte + pédiatrique)

Graphique 2 : Délais des reports accordés par le *PDCO* pour la conduite d'un essai clinique suite au dépôt d'un PIP pour les nouveaux médicaments et pour les médicaments déjà autorisés

Graphique 3 : Les différents types de modèles incluent dans les décisions positives de PIP

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau répertoriant les rapports publiés pour l'évaluation des besoins thérapeutiques pédiatriques, classés par classes thérapeutiques, publiés par l'Agence européenne du médicament

Tableau 2 : Répartition des sous-populations pédiatriques concernées par les PIP proposés et requis par le PDCO

Tableau 3 : Design des études cliniques menées dans le cadre d'un PIP

Tableau 4 : Nombre d'enfants inclus dans une étude clinique, entre 2006 et 2012, en fonction de leur tranche d'âge

Abréviations

ALK : Anaplastic lymphoma linase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPC : Bonnes pratiques cliniques

BPP : Bonnes pratiques de préparation

CCP : Certificat complémentaire de protection

CHMP : Committee for medicinal products for human use

CIOMS : Conseil international des organisations de sciences médicales

CPP : Comité de protection des personnes

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CTD : Common technical document

DMT : Dose maximale tolérée

EMA: European medicines agency

Enpr : European network of paediatric research

EudraCT : European union drug regulating authorities clinical trials

ICH : International conference on harmonisation

PGR : Plan de gestion des risques

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

PK/PD : Pharmacocinétique/pharmacodynamique

PMR : Plan de minimisation des risques

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PUMA : Paediatric use marketing autorisation

R&D : Recherche et développement

RCP : Résumé caractéristique du produit

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

UE : Union européenne

WMA : World medical association

Introduction

De nombreux médicaments sont actuellement utilisés en pédiatrie et n'ont pas été étudiés et autorisés à cet effet. En France et au niveau de l'Union européenne, la population pédiatrique regroupe les personnes âgées de moins de 18 ans, y compris les prématurés (1). En 2010, cette partie de la population représentait 21 % des Européens, soit plus de 100 millions de personnes qui sont restées, jusqu'à ces dernières années, une catégorie de patients délaissée (2). En effet, l'utilisation de médicaments est depuis plusieurs années banalisée alors que le médicament ne doit pas être considéré comme un produit de consommation inoffensif. Il est défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines [...] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques* » (3). Non adapté au patient, le médicament peut être dangereux ; ainsi, dispensé à un enfant, un médicament qui n'a pas été développé à son intention peut avoir des conséquences graves voire fatales.

Pour sa commercialisation, un médicament nécessite une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui garantit sa qualité, sa sécurité et son efficacité (4). En pédiatrie, une grande majorité des médicaments sont prescrits hors-AMM : l'indication, la posologie ou encore la forme galénique n'étant pas précisé dans l'AMM pour une utilisation pédiatrique, cette dernière se fait donc par extrapolation des données disponibles chez l'adulte sans que des essais cliniques aient été conduits chez l'enfant. En 2004, la Commission européenne a ainsi proposé un projet de règlement européen concernant la mise sur le marché des médicaments pédiatriques. L'absence de médicaments adaptés à la population pédiatrique, peut s'avérer préjudiciable pour la santé et la qualité de vie des enfants. Cette absence est responsable (1) :

- d'une augmentation des risques d'effets indésirables, et notamment de décès, suite à un manque d'information sur le dosage,
- d'une inefficacité du traitement due à un sous-dosage,
- d'un recours à des préparations magistrales ou officinales, qui peuvent être de qualité médiocre, car les formulations et modes de délivrance ne sont pas appropriés.

L'élaboration d'un cadre juridique, relatif à l'usage pédiatrique des médicaments, par l'Union européenne est basée sur l'expérience des États-Unis. En 1997, les autorités compétentes américaines ont contraint les industriels à étudier les médicaments chez la population pédiatrique. Pour inciter les firmes à effectuer des études pédiatriques, des mesures ont été mises en place : aide

au développement, exclusivité commerciale ou encore exonération de redevance. Elles ont permis la mise en place de centaines d'études cliniques chez l'enfant (5).

Le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 (entré en vigueur le 26 janvier 2007) a pour but de :

- faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique,
- d'assurer que ces médicaments soient autorisés en vue d'un usage en pédiatrie et qu'ils fassent l'objet de recherches éthiques de qualité,
- ainsi que d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments chez la population pédiatrique.

Bien entendu, ces objectifs doivent être atteints sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés au reste de la population. Il s'applique à l'ensemble des médicaments dont la population pédiatrique a besoin : aussi bien les produits en cours de développement et non encore autorisés, que ceux autorisés et protégés ou non par des droits de propriété intellectuelle. Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit être élaboré décrivant les mesures garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur cette population. La mise en place d'un système associant obligations, récompenses et incitations s'est révélée nécessaire pour atteindre ces objectifs (1).

Après vous avoir rappelé en première partie les aspects réglementaires, scientifiques et éthiques des essais cliniques ainsi que ses spécificités chez l'enfant, la deuxième partie portera sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché. Le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique seront abordés en troisième partie. Pour cela, les procédures et modalités de soumission d'un plan d'investigation pédiatrique seront présentés dans un premier temps. Dans un second temps, un état des lieux de la réglementation sera présenté et son application en oncologie pédiatrique sera abordée.

Partie 1 : Les essais cliniques

I. Définitions

A. Essai clinique

« Toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » (6).

B. Promoteur

« Le promoteur d'un essai clinique est une personne, une entreprise, un institut ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique » (6).

Le promoteur doit être établi dans la Communauté européenne. Au niveau réglementaire, il a la responsabilité de l'ensemble du processus réglementaire. D'une part, il doit obtenir les autorisations du Comité d'éthique et de l'autorité compétente. D'autre part, le promoteur engage sa responsabilité civile ; ainsi il assume l'indemnisation des dommages des participants à l'essai dans le cas où le dommage est imputable à sa faute ou à celle d'un intervenant. Il se voit dans l'obligation de souscrire à une assurance garantissant sa responsabilité civile (7).

C. Investigateur

« L'investigateur d'un essai clinique est un médecin ou une personne exerçant une profession agréée, dans l'État membre, à des travaux d'investigation en raison de ses connaissances scientifiques et de son expérience dans le domaine des soins aux patients. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site » (6).

Autrement dit, l'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche. Il est responsable du recrutement, de la signature du consentement et du suivi (clinique et biologique) des participants (sains et malades). Il doit également s'assurer de la qualité du matériel utilisé, ou encore recueillir les données de l'étude et transmettre les effets indésirables au promoteur.

II. Réglementation et instances réglementaires

A. Instances réglementaires

1. En Europe

1.1 Agence européenne du médicament

L'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency, EMA*) est une agence décentralisée de l'Union européenne, localisée à Londres. Elle est responsable de l'évaluation scientifique de la qualité, sécurité et efficacité des médicaments à usage humain développés par les entreprises pharmaceutiques pour une commercialisation dans l'Union européenne. Cette évaluation se fait conformément à la législation européenne portant sur les médicaments à usage humain.

En collaboration avec les États membres et la Commission européenne, l'Agence fournit de manière indépendante des recommandations scientifiques sur les médicaments, évalue avec transparence et efficacité de nouveaux médicaments destinés à obtenir l'autorisation de mise sur le marché, met en œuvre des mesures pour assurer de manière continue la balance bénéfice/risque des médicaments sur le marché, réunit les différents professionnels de santé pour ses travaux, ou encore développe les meilleures pratiques pour l'évaluation des médicaments et contribue à l'harmonisation des normes réglementaires au niveau international (8).

La réglementation pédiatrique s'est renforcée en 2007 afin d'améliorer la santé des enfants en Europe en facilitant le développement et la disponibilité des médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans inclus. Ces objectifs doivent être atteints à travers une recherche éthique et en s'assurant de la haute qualité de ces médicaments (9).

Au sein de l'Agence européenne du médicament, un réseau est dédié à la recherche pédiatrique : *the European Network of Paediatric Research (Enpr-EMA)* (Partie 3 – III.G.2) (10).

1.2 Comité européen des médicaments à usage humain

Le Comité européen des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) est le comité de l'Agence européenne dont la responsabilité est de donner son avis scientifique sur les questions concernant les médicaments à usage humain, conformément au règlement 726/2004/CE¹.

Il évalue les demandes de procédure centralisée d'AMM et il arbitre, dans les cas de désaccord entre les États membres, les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (Partie 2 – I). Le Comité coopère avec des partenaires internationaux sur l'harmonisation des exigences réglementaires pour les médicaments. Il peut aussi apporter son aide aux entreprises recherchant et développant de nouveaux médicaments, mais également élaborer les lignes directrices scientifiques et réglementaires pour l'industrie pharmaceutique (11).

2. En France

2.1 L'Agence nationale de sécurité du médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps). C'est un Établissement public administratif placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

L'ANSM est chargée d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité de l'ensemble des produits de santé à usage humain (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage, biocides, produits diététiques destinés à des fins spéciales) tout au long de leur cycle de vie – des essais initiaux à la surveillance après la mise sur le marché – par ses activités d'évaluation, d'expertise et de décision (12). Concernant le rôle de l'ANSM dans la délivrance d'une AMM, l'Agence est en charge de l'évaluation, du contrôle, de l'inspection, ainsi que d'une mission de vigilance des produits de santé à usage humain. Par ailleurs, elle mène des activités de contrôle en laboratoire et des inspections sur les sites de fabrication et de recherche (4).

¹ Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

Concernant la prise en charge thérapeutique de la population pédiatrique et la sécurité des médicaments qui lui sont destinés, l'Agence s'engage à évaluer les médicaments au cours des essais cliniques chez l'enfant ainsi que le cadre des plans d'investigation pédiatriques. Elle élabore des avis scientifiques pour aider au développement de ces médicaments, évalue les demandes d'AMM et d'autorisations temporaires d'utilisation, ainsi que les préparations hospitalières à usage pédiatrique. L'ANSM met au point et élabore le bon usage des médicaments chez l'enfant. Enfin, des actions d'accompagnement des industriels et des professionnels de santé dans le développement pédiatrique de médicaments sont également entreprises par l'Agence (13).

Le groupe de travail « pédiatrie » de l'ANSM a été créé en février 2013 pour une durée de 6 ans et regroupe le Groupe de travail des plans d'investigation pédiatriques et le Comité d'orientation pédiatrique. Il a donc pour objectifs premiers de discuter des questions relatives aux plans d'investigation pédiatriques, ainsi que de questions pédiatriques d'ordre général. Il est consulté lorsqu'un dossier nécessite l'avis d'un expert complémentaire à l'évaluation interne. Cela est justifié par le caractère innovant du produit ou par son impact majeur sur la santé publique. Ce groupe est donc chargé de l'évaluation de certains éléments des plans d'investigation pédiatriques et contribue également à l'expertise pédiatrique au cours des demandes ou des modifications d'AMM (14).

2.2 Comité de protection des personnes

En France, les Comités d'éthiques sont appelés Comités de protection des personnes (CPP) et succèdent aux Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale instaurés par la loi Huriet-Sérusclat. Les CPP ont été créés par la loi du 9 août 2004 de Santé Publique suite à la volonté de mettre la législation française en accord avec la directive européenne 2001/20/CE². D'après cette loi du code de la Santé Publique, portant entre autres sur les recherches biomédicales, l'avis des Comités passe d'un caractère consultatif à décisionnel : « *La recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes et autorisation de l'autorité compétente* ».

Les CPP sont compétents dans de nombreux domaines : biomédicale, éthique, sociale, psychologique, juridique. Ils ont également des représentants des associations de malades ou d'usagers du système de santé. Cette diversité leur permet de garantir leur indépendance. Par conséquent, leurs rôles concernent l'aspect scientifique d'un essai (pertinence du projet, adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, qualification des investigateurs), mais aussi sa

² 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.

dimension éthique. Ils veillent à ce qu'une information adaptée sur les risques et les bénéfices soit donnée au participant, ainsi qu'aux modalités de recueil du consentement.

Les quarante CPP sont répartis en 7 inter-régions : Nord-Ouest, Ile-de-France, Ouest, Est, Sud-Est, Sud-Ouest et Outre-Mer, Sud-Méditerranée (15).

B. Protection des médicaments

1. Brevet

Le brevet pharmaceutique est un système de valorisation qui permet la protection de l'innovation pharmaceutique. La phase de recherche et développement (R&D) étant longue, coûteuse et risquée, les industriels sont ainsi protégés de l'effort de R&D par un monopole d'exploitation temporaire de leur nouveau médicament d'une durée de 20 ans. Au-delà du préjudice économique, l'industrie pharmaceutique est un secteur où le risque de contrefaçon est majeur (7).

La demande se fait auprès de l'Institut national de la propriété intellectuelle et doivent respecter les conditions de brevetabilité :

- la nouveauté,
- l'activité inventive,
- et l'application industrielle.

Le brevet est donc un outil juridique assurant un juste retour sur investissement pour l'industriel tout en permettant un meilleur accès aux soins (16).

2. Certificat complémentaire de protection

Le Certificat complémentaire de protection (CCP) des médicaments, prévu dans le règlement 1768/92/CE, est un certificat de prolongation de la durée de protection du brevet. En maintenant cette durée inchangée, le titulaire du brevet se voit accorder, à son expiration, un titre juridique lui conférant les mêmes droits pendant une période supplémentaire. En effet, entre la période s'écoulant entre le dépôt d'une demande de brevet et l'obtention de l'AMM, la protection du nouveau médicament par le brevet est réduite et devient alors insuffisante pour amortir les investissements effectués durant la phase de recherche.

Le CCP a été créé au niveau communautaire afin de pallier à cette insuffisance de protection et d'éviter d'évoluer vers des législations nationales trop hétérogènes. Il peut être délivré à tout médicament breveté dans un État membre de l'Union européenne. La durée de protection est calculée afin que le titulaire d'un brevet et d'un certificat puisse bénéficier au total de 15 années d'exclusivité, au maximum, à partir de la première AMM du médicament (16) (17).

C. Bonnes Pratiques Cliniques

Les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) des recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain constituent un ensemble d'exigences de qualité, reconnues sur plan international, dans les domaines éthique et scientifique (18). Cette approche harmonisée en matière de BPC, a été élaborée par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* qui a rédigé le texte de référence pour les BPC publié en 1996 : *Good Clinical Practice Consolidated Guideline* (19).

Ces règles sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne collaborant à des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Elles ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches (18).

III. Déroulement d'un essai clinique

A. En amont

Pour appuyer la demande d'autorisation pour conduire un essai clinique, le promoteur doit fournir les documents portant sur la qualité et la fabrication du candidat médicament, les essais pharmacologiques et toxicologiques, le protocole et la brochure investigateur³ (6). L'essai ne peut débuter qu'après l'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente – EMA ou ANSM – et l'avis favorable du Comité d'éthique, à condition que le promoteur soit assuré (pour la durée de l'étude et

³ La brochure investigateur décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le produit sur lequel porte la recherche. Elle fournit ainsi aux différents acteurs de la recherche biomédicale des informations leur permettant de comprendre les informations du protocole. Les informations présentées ne doivent pas être promotionnelles afin que l'investigateur puisse effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de la recherche (20).

pour le nombre de participants) et qu'il ait effectué la déclaration du traitement informatique des données nominatives auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)⁴.

1. Autorisation de l'autorité compétente

Avant de commencer un essai clinique, le promoteur doit présenter à l'autorité compétente de l'État membre – l'ANSM en France – une demande d'autorisation en bonne et due forme. En 60 jours, au maximum, cette demande est examinée par l'autorité compétente. Si cette dernière a des objections motivées, le promoteur ne peut modifier qu'une seule fois le contenu de la demande. En cas de non-réponse dans le délai de 60 jours, l'autorité compétente ne peut s'opposer à l'essai (6).

2. Avis du Comité d'éthique

Le promoteur doit également recevoir un avis favorable de la part du Comité d'éthique. Ce dernier dispose d'un délai maximal de 60 jours pour communiquer son avis à l'autorité compétente et au promoteur. En cas de besoin, le Comité d'éthique ne peut émettre qu'une seule demande de renseignements complémentaires. Le calendrier est alors suspendu jusqu'à la réception de ces données.

Lorsqu'un essai clinique multicentrique se déroule au sein d'un seul État membre, un avis unique pour l'État membre est formulé. Si l'essai multicentrique se déroule dans plusieurs États membres, il faut autant d'avis qu'il y a d'États membres (6).

B. Conduite d'un essai clinique

1. Trois phases

Les essais cliniques se déclinent en trois phases :

- La phase I, sur un petit nombre de volontaires sains⁵, a pour but de mesurer la tolérance chez l'Homme et de déterminer la dose maximale tolérée (DMT).

⁴ Afin de protéger les patients participant à une recherche biomédicale, les conditions dans lesquelles peuvent être transmises et exploitées leurs données de santé doivent être définies en amont. Les patients doivent être informés au préalable de leurs droits (21).

⁵ Les phases I s'adressent en général aux volontaires sains mais lorsque la molécule présente un profil de toxicité trop dangereux, cette phase se déroule avec des patients. Ainsi, les thérapeutiques anti-cancéreuses ne sont pas testées chez des volontaires sains.

- La phase II, sur un nombre restreint de malades volontaires, permet de vérifier l'efficacité thérapeutique dans l'indication prévue et de déterminer la dose efficace.
- La phase III, sur un grand nombre de malades, permet de se placer dans les conditions habituelles d'utilisation du médicament. Cette troisième phase a pour but de prouver le gain thérapeutique (comparaison à un placebo) et de déterminer la place dans l'arsenal thérapeutique (comparaison à une molécule de référence).

En aval de l'obtention de l'AMM, il y a les études cliniques de phase IV qui font partie du système de pharmacovigilance et permettent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament.

2. Critères de sélection

Les participants à une recherche biomédicale sont choisis en fonction deS caractéristiques permettant au mieux de mettre en évidence l'effet du traitement étudié. Ces caractéristiques constituent les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Les critères d'inclusion définissent les patients souhaités dans l'essai :

- Les critères démographiques : genre, âge, poids, ethnie ...
- Les critères nosologiques : description précise du diagnostic.
- Les critères de gravité et d'évolutivité de la maladie.
- Les traitements antérieurs : selon la pathologie, l'accès au traitement à l'étude est conditionné par les traitements antérieurs.
- Information et observance : état psychologique, affiliation à un régime de la sécurité sociale.

Les critères de non-inclusion définissent les patients non souhaités dans l'essai ; leur présence risquerait de rendre difficile la mise en évidence des effets du traitement étudié :

- Les formes cliniques sévères de la pathologie.
- Les contre-indications au traitement à l'étude.
- Les contre-indications aux explorations prévues dans le protocole.
- Les pathologies associées induisant des risques particuliers.
- Les traitements associés.

D'une manière générale, ces critères de sélection doivent être précis et non ambigus, et ils doivent permettre de définir des patients représentatifs de la population visée par le traitement car les résultats de l'essai seront ensuite extrapolés à la population.

3. Amendements

Après le début de l'essai clinique, le promoteur peut apporter des modifications au protocole. Si ces modifications ont un impact sur la sécurité des participants ou modifient l'interprétation des résultats scientifiques, le promoteur se voit dans l'obligation de communiquer sur leurs raisons et leur contenu aux autorités compétentes du ou des Etat(s) membre(s) ainsi qu'aux Comités d'éthique. Uniquement en cas d'absence d'objection motivée par les autorités compétentes et d'un avis favorable de la part des Comités d'éthique, l'essai clinique peut se poursuivre en suivant le protocole modifié (6).

4. Survenue d'évènements

La survenue d'un événement au cours d'un essai doit être déclarée. Selon la sévérité et le caractère attendu ou inattendu de l'évènement, les procédures de déclaration diffèrent. La survenue d'un nouvel évènement pouvant porter atteinte à la sécurité des participants entraîne la mise en place de mesures urgentes de sécurité. Les autorités compétentes des États membres doivent immédiatement être informées par le promoteur, de ces faits nouveaux et des mesures prises (6).

Selon la nature, la sévérité, l'imputabilité et le caractère attendu ou inattendu, les évènements se différencient de la manière suivante (22) :

- Évènement indésirable (*adverse event*) : manifestation nocive survenant chez une personne se prêtant à une recherche biomédicale, qu'elle soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Effet indésirable (*Adverse reaction*) : évènement indésirable lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Évènement ou effet indésirable grave (*Serious adverse event* ou *Serious adverse reaction*) : effet indésirable qui, quelle que soit la dose administrée, entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important, se traduit par une

anomalie ou une malformation congénitale, ou médicament significatif selon le jugement médical.

- Effet indésirable inattendu : effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé caractéristique du médicament expérimental, dans la notice d'instruction ou dans la brochure investigateur.
- Effet indésirable grave inattendu (*Suspected unexpected serious adverse reaction*).
- Fait nouveau de sécurité : fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation d'un médicament expérimental, ou de l'essai, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de l'essai.

C. Fin de l'essai clinique

Les autorités compétentes du (ou des) État(s) membre(s) concerné(s) et le Comité d'éthique doivent être informés par le promoteur, dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'essai clinique (6). La date de fin de recherche correspond à la date de la dernière visite du dernier patient. Dans un délai d'un an après la fin de l'étude, le rapport final doit être élaboré et transmis à l'ANSM (18).

IV. Protection des participants aux essais cliniques

Afin de protéger tout participant à un essai thérapeutique, l'essai ne peut commencer que si (6) :

- Le Comité d'éthique et l'ANSM déclarent que les bénéfices attendus justifient les risques encourus.
- Le participant a compris la nature, les objectifs et les conséquences de l'essai, ses risques et les conditions de réalisation de la recherche. Il devra donc donner son consentement éclairé par écrit.
- Le respect de l'intégrité physique et mentale du sujet, le droit à la vie privée et la protection de ses données sont garantis.
- Il lui a été précisé qu'il peut se retirer de l'essai à tout moment sans encourir aucun préjudice en révoquant son consentement éclairé.
- La responsabilité de l'investigateur et du promoteur est couverte par des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnisation.

V. Essais cliniques chez les mineurs

A. Population pédiatrique

Un mineur a un développement physiologique et psychologique différent de celui des adultes. Un enfant n'est pas un adulte miniature ; ainsi le devenir (absorption, distribution, métabolisme, élimination) du médicament dans l'organisme (l'on parle de pharmacocinétique) et l'effet du médicament sur l'organisme d'un enfant (l'on parle de pharmacodynamie) dépendent de son âge.

La prescription hors-AMM chez les enfants se base sur les données obtenues chez les adultes alors que la pharmacocinétique du médicament est différente. De plus, cette population est hétérogène, ce qui impacte le déroulement des études cliniques pédiatriques. Elles doivent se dérouler pour chaque tranche d'âge : prématurés, nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours), nourrissons et petits enfants (de 28 jours à 23 mois), enfants (de 2 à 11 ans), adolescents (de 12 à 17 ans inclus) (5).

1. Pharmacocinétique : enfants versus adultes

1.1 Absorption

L'absorption est l'étape durant laquelle le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. Afin d'arriver dans le sang, le médicament passe une barrière qui le sépare de ce dernier par diffusion passive ou transport actif principalement. Ce processus peut être influencé par les caractéristiques du médicament (pKa, solubilité, taille et morphologie, forme galénique...), et celles liées à l'individu (vitesse de vidange gastrique et mobilité intestinale, pH digestif, nature du repas, âge, prise de médicament, pathologies...). L'absorption est évaluée par la biodisponibilité qui est la fraction de dose administrée qui parvient dans la circulation générale et la vitesse à laquelle elle y parvient (23).

Chez les enfants, les paramètres à considérer par rapport aux adultes sont (24) :

- La surface de la peau : ils ont une surface de peau rapportée à leur poids supérieure à celles des adultes, or le rapport poids/surface de peau est à considérer pour caractériser l'absorption.
- La surface de l'intestin et sa perméabilité : ces deux paramètres sont également plus importants chez les enfants. Une quantité plus importante de médicaments est donc absorbée, mais les

médicaments restent également plus longtemps dans le tractus digestif du fait d'un transit plus lent.

- Le temps de transit dans le système digestif.
- La fonction pancréatique : elle est immature chez les nourrissons et par conséquent les enzymes nécessaires à l'absorption du médicament peuvent être absentes.

1.2 Distribution

Les médicaments se distribuent dans l'organisme après avoir atteint la circulation sanguine. L'étape de distribution dépend des caractéristiques physico-chimiques du médicament et du milieu dans lequel il se distribue.

Sachant qu'un nouveau-né est constitué à 80 % d'eau, les médicaments hydrosolubles seront distribués de manière plus importante chez eux. Assez rapidement, entre 1 an et 2 ans, cette proportion diminue et atteint celle de l'adulte. À l'inverse, l'enfant a moins de tissus graisseux que l'adulte, ce qui entraîne une moindre absorption des médicaments lipophiles ; le risque de surdosage des médicaments lipophiles chez l'enfant est donc augmenté. Un surdosage se produit également chez le nouveau-né si on lui administre un médicament se liant à l'albumine. En effet, les nouveau-nés ont un taux d'albumine bas, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre (fraction active) des médicaments se liant à l'albumine. Cela n'est plus un problème vers l'âge de 3 ans. Toujours chez le nouveau-né, mais également chez le petit enfant, la perméabilité au niveau de la barrière hémato-encéphalique est augmentée (23).

1.3 Métabolisme

Le métabolisme d'un médicament est la transformation de ce dernier en un composé actif ou inactif par une réaction enzymatique. Les sites de cette transformation sont nombreux (foie, rein, peau...), mais c'est au niveau hépatique que se fait la majorité des biotransformations, de par l'importance du flux sanguin passant par le foie et l'arsenal enzymatique hépatique.

Cet arsenal n'est pas entièrement fonctionnel chez l'enfant (23). Cela entraîne différentes conséquences :

- Les médicaments liposolubles ne se transformeront pas en molécules hydrosolubles et ne pourront pas être éliminés par voies urinaire ou biliaire, ce qui entraînera un surdosage.

- À l'inverse, la déficience est protectrice lorsque le métabolisme forme une molécule toxique.
- Enfin, si une molécule nécessite une transformation pour être active, l'enfant subira un sous-dosage de la molécule et un manque d'efficacité thérapeutique.

1.4 Élimination

La dernière étape du devenir du médicament dans l'organisme est l'élimination de ce dernier suite à sa biotransformation en métabolite ou plus simplement son excrétion sous forme inchangée. Cela peut se faire par différentes voies :

- dans la majorité des cas, les médicaments ou leurs métabolites sont éliminés dans les urines par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire ;
- Le passage dans les voies biliaires puis l'élimination dans les fèces se fait suite au passage de la molécule par le foie ;
- à côté de ces deux voies majoritaires, il y a également l'élimination salivaire, pulmonaire, lacrymale, sudorale ou encore la voie lactée.

La capacité de l'organisme à éliminer le médicament est définie par la clairance. La clairance totale est la somme des clairances des organes responsables de l'élimination du médicament.

Les reins des enfants sont immatures ce qui entraîne une clairance rénale pour ces derniers différente de celle des adultes. En effet, le volume de sang épuré par unité de temps par les reins est diminué ce qui entraîne une augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables des médicaments majoritairement éliminés par voie rénale. Dans la même logique, la clairance hépatique qui dépend entre autres de la capacité du foie à métaboliser la molécule, est également modifiée en raison de l'immaturité du foie (23).

2. Problématique de l'éthique

Inclure des personnes mineures dans des protocoles de recherche est le souhait de la législation européenne de 2007 afin d'évaluer les médicaments pédiatriques. La protection éthique de l'enfant est garantie par la soumission du protocole à un CPP compétent en pédiatrie. Comme toute autre recherche biomédicale, le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que l'étude

soit réalisée en conformité avec la loi n° 2004-806 du 9 août 2004⁵, en accord avec les Bonnes pratiques cliniques (Décision du 24 novembre 2006) ainsi qu'avec la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004). Ce Comité est l'aboutissement de la pratique des règles éthiques qui ont été progressivement définies.

2.1 Historique

Au cours du XXe siècle, c'est le Code de Nuremberg qui deviendra le texte précurseur du respect de l'éthique dans la recherche clinique. Ce texte, adopté en 1947, a défini la nécessité préalable du consentement éclairé du volontaire se prêtant à une recherche biomédicale et impose le respect de 10 principes (25). La déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale (*World medical association, WMA*)⁶, énonce les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains (voir ci-dessous). Elle a été adoptée en Finlande, à Helsinki, en juin 1964 et ne cesse d'être amendée depuis cette date. Le dernier amendement en date est celui établi par la 64e Assemblée générale de l'AMM Octobre 2013 à Fortaleza au Brésil (26).

3. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris celles 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 définitive, doit comprendre des études impliquant des êtres humains. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux populations qui y sont sous-représentées.

6. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts.

7. 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 [...].

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

9. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits. Certaines populations faisant l'objet de

⁵ La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique détermine les objectifs de santé publique. Le chapitre II du titre V concerne les recherches biomédicales et correspond à la transposition en droit français de la Directive 2001/20/CE.

⁶ L'Association médicale mondiale a été créée en 1947, suite aux violations de l'éthique médicale jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, afin d'établir des obligations éthiques pour les médecins (26).

recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. Celles-ci incluent les personnes qui, d'elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement [...].

11. Il est du devoir des médecins participant à la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'auto-détermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche.

14. La conception et la conduite de toutes les études impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites dans un protocole de recherche. Ce 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 [...].

15. Le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour évaluation, commentaire, conseil et approbation avant que l'étude ne commence. Ce comité doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue [...].

16. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes scientifiquement qualifiées et expérimentées [...].

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

22. La participation de personnes capables à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné librement son consentement.

27. Lorsque la recherche implique des personnes incapables, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de leur représentant légal.

30. Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis.

Figure 1 : Extrait de la déclaration d'Helsinki (26)

En France, l'Agence du médicament a publié en 1987 un avis destiné aux promoteurs et aux investigateurs concernant les bonnes pratiques cliniques qui sera modifié en 1995 en intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens. Suite à la publication de la Décision du 24 novembre 2006, ces 2 textes ne sont plus d'actualité. La Décision fixe les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain et se définit comme un guide établissant les principes des BPC pour les essais thérapeutiques (25).

Au niveau européen, les Communautés européennes ont publié en 2001 la Directive 2001/20/CE concernant l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (27). À côté de cela, différents textes ont été publiés ces 20 dernières années sur l'éthique de la recherche en général, comme les Directives éthiques internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains établies par le Conseil international des organisations de sciences médicales (CIOMS), adoptées en 1993 et révisées en 2002 (28).

Au niveau international, l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des États-Unis ont harmonisé les recommandations pour le respect des BPC (29).

2.2 Principes éthiques

Voici les principaux principes éthiques à considérer dans le cas de la recherche biomédicale chez l'enfant :

- Bienfaisance : la recherche clinique est faite dans l'intérêt du patient et ne doit en aucun cas avoir pour but de nuire à l'enfant même si des risques sont possibles.
- Non-malfaisance : ne pas effectuer d'extrapolation de données obtenues sur des adultes.
- Autonomie : la participation à une recherche clinique ne peut se faire qu'après avoir donné son accord de manière libre et sans aucune pression. Le consentement est donc libre, mais il doit également être éclairé : l'accord est donné qu'après l'obtention de toutes les informations compréhensibles concernant la recherche. En fonction de son âge, l'enfant peut être autonome pour envisager de participer à un essai ; mais peut-on définir l'âge à partir duquel l'enfant est autonome ?
- Justice : les données obtenues sur les différentes catégories d'âge doivent servir aux autres patients des mêmes tranches d'âge.

B. Difficultés particulières

La population pédiatrique est une population vulnérable. Des mesures spécifiques doivent donc être mises en place afin de protéger les droits des participants aux essais thérapeutiques et de les protéger des risques indus. Une étude clinique doit être bénéfique pour les participants, mais également pour toute la population pédiatrique concernée ; cela implique une conception correcte

de l'étude pour obtenir des données de qualité et intelligibles. Le rôle du Comité d'éthique, compétent en éthique, en clinique et en psychologie pédiatrique, est donc de la première importance au moment de l'évaluation du protocole de recherche (30).

1. Éthique : une population vulnérable

Les enfants doivent être particulièrement protégés de par leur incapacité à effectuer les actes juridiques – comme donner son consentement éclairé pour participer à un essai thérapeutique –, mais également de par la possibilité de les mettre sous l'autorité du juge des tutelles en cas de besoin et de punir avec des circonstances aggravantes les auteurs d'infractions sur mineurs (31).

1.1 Sélection

Lors du recrutement de mineurs pour une étude clinique, aucun acte incitatif ne doit être pratiqué, ni envers les parents ou le représentant légal ni envers l'enfant. De plus, toute compensation doit être examinée par le CPP (30).

1.2 Consentement

Comme précisé précédemment, le participant mineur est légalement incapable de donner son consentement et est donc dépendant de la responsabilité de ses parents ou du représentant légal. Une lettre d'information est mise à la disposition des deux parents ou du représentant légal ; ces derniers autorisent ou non leur enfant à participer à la recherche biomédicale en remplissant le formulaire de consentement (daté et signé par les deux parents ou le représentant légal). Si le consentement est favorable à la participation à l'étude, la démarche à suivre diffère selon l'âge de l'enfant. Les participants ayant une maturité intellectuelle appropriée peuvent signer eux-mêmes et dater soit le formulaire d'assentiment écrit soit le formulaire de consentement éclairé selon l'âge. Autrement, l'investigateur est en charge d'expliquer la lettre d'information illustrée, aidant l'enfant à comprendre les objectifs et le déroulement de l'étude. L'assentiment de l'enfant est ensuite oral. Dans tous les cas, le mineur doit être informé de son droit de décliner la participation ou de se retirer à tout moment de l'étude (30).

1.3 Minimisation des risques

Lors de l'inclusion d'un sujet dans une étude clinique et encore plus lors de celle d'un mineur, la minimisation des risques doit faire partie de l'une des priorités majeures des professionnels mettant en place et participant à l'essai. Tous les efforts doivent être entrepris afin d'anticiper et de réduire les risques connus. Les investigateurs doivent donc être pleinement au courant des données de toxicité précliniques et cliniques du produit à l'étude.

Dans le cas d'une étude pédiatrique, les professionnels encadrant l'essai doivent être correctement formés et avoir les connaissances requises en matière de recherche biomédicale sur la population pédiatrique. Par exemple, lors de l'élaboration d'une telle étude, le calcul du nombre de participants doit aboutir à la minimisation du nombre de mineurs (30).

1.4 Minimisation des souffrances

Les éventuelles souffrances ressenties par les participants à un essai clinique pédiatrique doivent être minimisées ; c'est pour cela que le contenu du protocole doit être rédigé par des professionnels compétents en pédiatrie et que les investigateurs doivent avoir de l'expérience dans le soin et le traitement des mineurs. Un protocole de recherche biomédicale incluant des enfants ne doit pas simplement être réécrit à partir d'une version concernant une étude sur des adultes ; sa conception doit être spécifique à la population pédiatrique. Afin de minimiser l'inconfort et la souffrance d'un participant mineur à une recherche biomédicale, les considérations suivantes sont à prendre en compte (30) :

- personnel compétent et qualifié dans le traitement de la population pédiatrique selon l'âge du participant en matière de relationnel avec l'enfant et d'exécution de procédures (utilisation de patchs anesthésiques, limiter les prélèvements sanguins, coupler la collection des échantillons sanguins prévue pour l'étude à celle faite en routine...) ;
- mise à disposition de locaux adaptés aux enfants selon leur âge : équipements de jeux, activités ;
- si possible, conduite de l'essai dans un environnement connu par l'enfant.

1.5 Utilisation d'un placebo

Au sein d'un essai clinique, l'utilisation d'un placebo est possible lorsqu'un traitement de référence pour la pathologie étudiée n'est pas disponible. Un placebo ne peut pas être utilisé en remplacement d'un traitement efficace ou pour une pathologie grave mettant la vie d'une personne en danger. De plus, il est conseillé de ne pas l'utiliser lorsque la pathologie est une plainte organique ou fonctionnelle ou que le diagnostic n'est pas précisément établi.

L'utilisation d'un placebo chez la population pédiatrique répond aux mêmes critères, mais son utilisation reste plus rare chez les enfants que chez les adultes en raison de l'avis des parents et des investigateurs sur cette forme pharmaceutique. Néanmoins, il ne faut pas considérer un placebo comme une absence de traitement. En effet, c'est un traitement dénué d'action pharmacologique, mais présenté comme efficace ; au sens juridique c'est un médicament. De nombreuses théories expliquent l'action du placebo : réduction de l'anxiété, action psychosomatique, action psychologique, mais également des bases neurologiques (libération d'endorphines) (68). Néanmoins, les mécanismes d'action du placebo chez les enfants sont-ils les mêmes que chez les adultes ?

2. Méthodes techniques

Au cours d'une recherche clinique, les méthodes techniques et les appareils de mesure et/ou de dosage doivent être adaptés à la population pédiatrique. Les techniques de prélèvement veineux diffèrent de celles utilisées chez l'adulte uniquement lorsque l'enfant pèse moins de 9 kg. Dans ce cas, afin d'obtenir un volume de sang adéquat il est conseillé d'effectuer des ponctions jugulaires ou fémorales.

Par ailleurs, le prélèvement veineux entraîne peu de difficultés. Les techniques de biochimie étant de plus en plus perfectionnées, elles permettent d'effectuer des micro-prélèvements (32).

3. Logistique

Un mineur participant à un essai clinique peut être en âge d'avoir une activité scolaire. Ainsi, la logistique de l'étude doit, au maximum, être adaptée aux activités scolaires de l'enfant afin de lui éviter trop d'absence. Dans la mesure du possible, les visites de contrôle ou les examens prévus pour répondre aux critères d'évaluation doivent se dérouler en dehors des horaires scolaires et être les moins nombreux possible.

Il est à noter que le nombre de journées d'absence peut être un critère pour évaluer l'amélioration clinique d'une pathologie : plus les signes cliniques d'une pathologie diminuent, plus l'enfant sera apte à aller à l'école (30).

C. Galénique

La particularité de la population pédiatrique implique un renforcement de la qualité et de la sécurité des médicaments. Le développement des médicaments pédiatriques nécessite une connaissance approfondie de la physiologie en fonction des tranches d'âges en lien avec la biodisponibilité et à terme l'efficacité des produits. L'évaluation des médicaments est donc primordiale, mais elle ne doit pas se faire au détriment de l'innovation galénique et du développement de formes pédiatriques.

Les autorités compétentes requièrent que les recherches sur les excipients soient publiées dans des articles scientifiques faisant office de référence. Les nouveau-nés et les nourrissons sont particulièrement concernés par cela ; les formes qui leur sont administrées sont souvent liquides et nécessitent la mise en œuvre d'excipients dont la sécurité peut être mise en cause. Au sujet des formes orales solides, elles posent le problème de l'acceptabilité et de l'évaluation de la palatabilité⁷. Ainsi les firmes pharmaceutiques doivent collaborer avec des laboratoires d'analyse sensorielle pour que les études de palatabilité soient effectuées scientifiquement selon les règles éthiques (33).

D. Mesures spécifiques

Pour qu'une recherche biomédicale puisse être pratiquée sur les moins de 18 ans elle doit, soit se rapporter directement à la condition clinique dont le mineur souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs.

Les conditions spécifiques à respecter pour pratiquer un essai clinique sur des mineurs sont les suivantes (6) :

- Adoption du protocole par un Comité d'éthique ayant des compétences en pédiatrie.
- Information du mineur par un professionnel pédagogiquement qualifié (selon sa capacité de compréhension) sur l'essai et les risques et bénéfices.

⁷ La palatabilité est la caractéristique d'un aliment qui procure une sensation agréable au palais.

- Obtention du consentement éclairé des deux parents ou du représentant légal exprimant la volonté présumée du mineur.
- Droit au refus du mineur : un mineur capable de se former une opinion peut, par un souhait explicite et après examen par l'investigateur, refuser de participer à l'essai ou s'en retirer à tout moment.
- Absence d'encouragement et d'avantage financier, seules des compensations peuvent être accordées.

Partie 2 : L'autorisation de mise sur le marché

I. Qu'est-ce qu'une Autorisation de Mise sur le Marché ?

Un médicament à usage humain produit industriellement nécessite, pour sa commercialisation, une autorisation de mise sur le marché qui garantit sa qualité, sa sécurité et son efficacité pour une indication donnée (4). Elle ne peut être délivrée, par l'autorité compétente européenne – l'Agence européenne d'évaluation des médicaments – ou nationale – l'ANSM en France –, qu'à un demandeur établi dans la Communauté, conformément à la directive 2001/83/CE⁸.

Le demandeur de l'AMM doit constituer un dossier d'AMM qu'il doit déposer auprès de l'autorité compétente nationale ou européenne. La procédure nationale est de moins en moins utilisée. Si le médicament est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays de l'Union européenne, l'accès au marché communautaire se fait par trois procédures (4) :

- La procédure centralisée définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifiée par le Règlement n°726/2004/CE⁹,
- La procédure de reconnaissance mutuelle prévue dans la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE¹⁰,
- La procédure décentralisée prévue dans la Directive 2004/27/CE.

⁸ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁹ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

¹⁰ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

A. Procédure centralisée

1. Objectifs

Cette procédure a pour but d'harmoniser le bon fonctionnement du marché du secteur pharmaceutique et de permettre l'accès direct à l'ensemble du marché intérieur de l'Union européenne. En assurant un niveau élevé de l'évaluation scientifique des médicaments, elle permet de renforcer la confiance des patients et des professionnels médicaux en cette évaluation (34).

2. Champ d'application

La procédure communautaire centralisée a été instaurée et rendue obligatoire pour les médicaments de haute technologie ; tout particulièrement pour ceux issus de la biotechnologie (thérapie génique, thérapies cellulaires, thérapie somatique xénogénique) afin de maintenir un haut niveau d'évaluation scientifique dans l'Union européenne.

Cette procédure concerne également les médicaments orphelins et tout médicament à usage humain contenant une substance active nouvelle et dont l'indication thérapeutique est le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, du cancer, d'une maladie neurodégénérative ou du diabète (34).

3. Modalités de la procédure

Le Comité européen des médicaments à usage humain est responsable de l'évaluation scientifique (qualité, efficacité, sécurité) du dossier de demande de mise sur le marché d'un médicament à usage humain en suivant la procédure centralisée. Le demandeur de l'autorisation doit être établi dans la Communauté européenne. Le Comité nomme un rapporteur et un co-rapporteur qui sont responsables de l'évaluation de la demande en 210 jours et de l'émission de l'avis. Des renseignements supplémentaires peuvent être demandés; dans ce cas, le calendrier est suspendu jusqu'à ce que ces renseignements soient fournis. Suite à la transmission de l'avis à la Commission européenne, celle-ci octroi l'AMM en 52 jours.

Les principes de la procédure :

- une seule demande à l'Agence européenne du médicament,
- une évaluation scientifique,
- une AMM délivrée par la Commission européenne,
- une information (RCP, notice, étiquetage),
- un nom commercial.

Cette procédure communautaire centralisée fixe les règles à suivre pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments cités précédemment (Partie 2 – I.A.2) mais elle n'affecte pas les compétences des autorités compétentes des États membres concernant la fixation des prix et la possible prise en charge dans les systèmes nationaux d'assurance maladie (34).

B. Procédure de reconnaissance mutuelle

1. Objectifs

La procédure de reconnaissance mutuelle a été élaborée afin d'encourager les États membres de l'Union européenne à adopter une attitude commune concernant l'évaluation scientifique de la qualité, sécurité et efficacité des médicaments lors d'une demande d'octroi d'AMM. La demande de reconnaissance mutuelle d'une autorisation de mise sur le marché est faite par un ou plusieurs Etat(s) membre(s) de la Communauté auprès de l'État membre de référence qui a déjà octroyé l'AMM du médicament concerné (35).

2. Champ d'application

La reconnaissance mutuelle concerne (35) :

- Les extensions d'AMM nationale octroyée par un État membre de référence aux États membres concernés,
- Les médicaments ayant déjà une AMM et destinés à être commercialisés dans plusieurs États membres.

3. Modalités de la procédure

Le titulaire de l'autorisation informe l'État de référence qui commercialise son médicament qu'une demande de reconnaissance mutuelle sera déposée ; ce dernier devra mettre à jour ou élaborer le rapport d'évaluation du médicament. Cela doit se faire dans un délai de 90 jours à compter de la réception de la demande. Le rapport est par la suite transmis aux États membres concernés par la reconnaissance mutuelle. Le titulaire de l'AMM soumet alors une demande d'AMM à l'autorité compétente des États membres concernés ; le contenu du dossier doit être en accord avec celui déposé et accepté par l'État de référence. Dans le cas où le médicament ne présente pas de risque pour la santé publique, chaque État membre reconnaît alors l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de 90 jours suivant la réception de la demande. Dans le cas contraire, l'État membre ayant soulevé un risque, informe le demandeur, l'État de référence, les autres États membres concernés et l'EMA en détaillant son point de vue et les mesures à entreprendre. Si un consensus est trouvé dans le délai imparti et que d'éventuelles explications sont demandées au titulaire, le calendrier peut être suspendu afin de permettre à celui-ci d'y répondre. Une fois l'avis prononcé, l'EMA informe le titulaire (35) :

- Si celui-ci n'est pas favorable (critères scientifiques non satisfaisants, documents à modifier, autorisation sous certaines conditions, autorisation suspendue, modifiée ou retirée), le titulaire à 15 jours à compter de la réception de l'avis pour notifier son intention de former un recours à l'EMA.
- Si l'avis final est favorable, l'EMA le transmet également aux États membres concernés et à la Commission. Cette dernière prépare alors un projet de décision.

Les principes de la procédure :

- une information (RCP, notice et étiquetage),
- autant d'AMM que d'État membre concerné,
- les conditions de prescription, de délivrance et de dénomination sont identiques ou différents.

C. Procédure décentralisée

1. Objectifs

Depuis novembre 2005, la procédure décentralisée s'applique aux médicaments n'ayant pas d'AMM au moment de la demande. Elle permet d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs États membres en même temps (35).

2. Procédure

Tout comme la procédure de reconnaissance mutuelle, un État membre de référence est choisi par le demandeur et les États membres concernés. La procédure se décompose en 3 phases :

- L'État membre de référence rédige en 70 jours un rapport préliminaire d'évaluation.
- La phase européenne d'évaluation dure ensuite 35 jours et concerne les États membres concernés. Dans le cas d'un consensus, l'État membre de référence rédige le rapport final d'évaluation incluant le RCP, la notice et l'étiquetage. Dans le cas contraire, les États ont 3 mois pour trouver un consensus.
- La phase nationale d'octroi de l'AMM par les États concernés dure 30 jours.

Les médicaments enregistrés via cette procédure sont, par la suite, gérés selon les règles de la reconnaissance mutuelle (35).

Les principes de la procédure sont les mêmes que la procédure de reconnaissance mutuelle (Partie 2 – I.B.3).

II. Procédure

A. Dossier d'autorisation de mise sur le marché

Sa structure est harmonisée au niveau international (Europe, États-Unis, Japon) en 5 modules, selon le format standard CTD (*Common technical document*) :

- module 1 : données administratives ;
- module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5, les rapports des experts ;
- module 3 : partie qualité (études chimiques, pharmaceutiques et biologiques sur le principe actif et le produit fini) ;
- module 4 : partie sécurité (études non cliniques de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie) ;
- module 5 : partie efficacité (études cliniques, pharmacologiques et pharmacocinétiques).

Les données scientifiques ci-dessous sont compilées dans le dossier et doivent être établies par des experts possédant les qualifications nécessaires (27) :

- La description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant ;
- Les résultats des essais :
 - physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,
 - toxicologiques et pharmacologiques,
 - cliniques.

L'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur les résultats de ces essais. Dès que de nouvelles informations sont disponibles pour l'évaluation de la qualité, de l'efficacité, et de la sécurité, le rapport doit être mis à jour (34).

Le dépositaire du dossier d'AMM doit également constituer le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et fournir la notice du patient et les informations de l'étiquetage (4).

B. Expertise

Comme indiqué précédemment, des experts qualifiés et compétents établissent les documents répertoriant les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et les résultats des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques du médicament. Les rapports détaillés des expertises sont inclus dans le dossier présenté aux autorités compétentes (34).

C. Délais

La procédure d'octroi de l'AMM débute dès la présentation d'une demande valide et ne doit pas excéder 210 jours. Si le médicament est déjà commercialisé dans un État membre de la Communauté européenne, le demandeur de l'AMM doit demander à l'autorité compétente de l'État membre de lui transmettre le rapport d'évaluation sur les résultats des essais. L'Agence de l'État du demandeur a un délai de 90 jours, suite à la réception de ce rapport, pour approuver la demande (34).

D. Après l'octroi de l'autorisation

1. Résumé des caractéristiques du produit

L'autorité compétente doit approuver le résumé des caractéristiques du produit après que l'autorisation ait été délivrée et en informer le titulaire. Pour cela, les informations contenues dans le RCP doivent être en accord avec celles acceptées lors de l'octroi de l'AMM (35).

2. Surveillance en continu

Une fois commercialisé, le médicament reste sous surveillance pour évaluer, de façon continue, son rapport bénéfice/risque (36). D'un côté, s'il s'avère dangereux pour la santé, le médicament peut voir ses indications se restreindre ou être modifiées, voire être retiré du marché. D'un autre côté, le titulaire de l'AMM peut modifier et améliorer son médicament durant l'intervalle de validité de l'AMM. Certaines modifications ou variations, comme une nouvelle indication, nécessitent une demande d'extension (37).

E. Renouvellement

L'autorisation est délivrée pour 5 ans et renouvelable par périodes de 5 ans. Pour le renouvellement, l'autorité compétente examine le dossier contenant les informations pertinentes de la surveillance du médicament, comme l'état des données de pharmacovigilance (27).

Partie 3 : Développement et accessibilité de médicaments à usage pédiatrique

I. Contexte réglementaire

La résolution du Conseil du 14 décembre 2000 invitait la Commission à proposer diverses mesures, qu'elles soient incitatives ou réglementaires, en matière de recherche clinique garantissant que les médicaments soient adaptés aux besoins spécifiques des enfants. Ces mesures pouvaient concerner les médicaments déjà commercialisés, mais également les nouveaux médicaments pédiatriques (38).

Ainsi, le projet de règlement européen proposé en 2004 par la Commission européenne visait à accroître le développement et l'autorisation de médicaments destinés aux enfants dans les meilleures conditions scientifiques, ainsi qu'à améliorer l'information disponible sur ces médicaments (39). Suite à cette première proposition, 289 amendements ont été déposés par les députés de la Commission environnement et santé du Parlement européen. En effet, elle donnait trop d'importance aux intérêts des industriels par rapport à ceux des enfants. De plus, la pertinence et la qualité de l'évaluation clinique, la pharmacovigilance, la transparence des procédures d'autorisation, ou encore l'information accessible aux parents, étaient des notions importantes qui n'étaient pas assez développées dans cette proposition (1) (38) (40) :

- Elle ne prévoyait pas un programme de recherche pour les médicaments non protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection.
- Les besoins réels des enfants ont été mieux pris en compte en précisant la composition du Comité pédiatrique (Partie 3 – II) qui doit couvrir « *les domaines scientifiques pertinents pour les médicaments pédiatriques, à savoir au moins le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, les médecins généralistes, la pharmacie pédiatrique, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique.* ».
- Des améliorations sur la transparence ont été faites : « *par souci de transparence, des précisions concernant les résultats des études pédiatriques, des dérogations et des reports devraient être incluses dans les informations relatives au produit* ».
- L'obligation est faite de mettre en œuvre un système de gestion des risques : « *s'il existe des motifs de préoccupation particuliers, le demandeur doit pouvoir être invité à présenter et à*

mettre en œuvre un système de gestion des risques ». Cette mesure était une préconisation et est devenue une obligation.

Après amélioration du projet, l'Union européenne a adopté le 12 décembre 2006, le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Les objectifs de ce règlement pédiatrique sont :

- de faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments pédiatriques,
- d'assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches éthiques de qualité,
- et de fournir les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein de l'ensemble des populations pédiatriques.

Ces objectifs doivent être atteints sans pour autant soumettre cette population à des études inutiles, ni retarder l'autorisation des médicaments destinés aux adultes. Pour atteindre ces objectifs, un système organisé autour d'obligations, de récompenses et d'incitations a dû être mis en place (40).

L'entrée en vigueur de ce texte de loi a été étagée entre 2007 et 2009 (40).

II. Comité pédiatrique

A. Définition

Afin de développer et d'évaluer les médicaments destinés aux populations pédiatriques et en application du règlement (CE) n° 1901/2006, le comité pédiatrique (*Paediatric Committee, PDCO*) (41) a été institué au sein de l'Agence européenne de médicaments (1). Ce comité a été créé afin de répondre, au mieux, aux besoins des enfants. Il doit s'assurer que le règlement répond aux besoins réels de ces derniers et que cela reste toujours une priorité (40).

Le règlement (CE) n° 726/2004 définit les dispositions s'appliquant aux comités scientifiques de l'Agence européenne des médicaments et par conséquent celles s'appliquant au Comité pédiatrique. L'EMA apporte un appui scientifique et technique au Comité (1).

B. Composition

Le Comité pédiatrique est composé de (1) :

- 5 membres du *CHMP* et leurs suppléants nommés par le *CHMP*,
- 1 membre et son suppléant désignés par chaque État membre,
- 3 membres et leurs suppléants désignés par la Commission afin de représenter les associations de patients.

Ces membres ne doivent détenir aucun intérêt financier ou de quelque autre nature dans l'industrie pharmaceutique, risquant d'affecter leur impartialité ; mais ils doivent également s'engager à agir dans l'intérêt public en toute indépendance.

Ils sont nommés pour un mandat de 3 ans renouvelable, et leurs noms et qualifications sont rendus publics par l'Agence européenne du médicament.

Le président est élu par le Comité, parmi ses membres, pour un mandat de 3 ans, renouvelable une fois.

Ces membres peuvent être accompagnés d'experts lors des réunions du Comité (1).

C. Rôles et missions

Les industriels se voient dans l'obligation de déposer un plan d'investigation pédiatrique auprès du *PDCO*. Ce dernier est responsable de l'évaluation scientifique du contenu du PIP et de l'élaboration d'un avis à ce sujet, ainsi que des demandes de dérogations et reports (13).

Le comité peut également (1) (41) :

- À la demande du Comité des médicaments à usage humain, d'une autorité compétente ou du demandeur, évaluer la conformité d'une demande d'AMM par rapport au PIP approuvé et émettre un avis à ce sujet.
- À la demande du Comité des médicaments à usage humain ou d'une autorité compétente, émettre un avis sur la qualité, la sécurité, ou l'efficacité de médicaments destinés à une utilisation chez la population pédiatrique suite à l'évaluation des données recueillies conformément au PIP approuvé.

- Conseiller les États membres sur les données à collecter pour les enquêtes concernant l'utilisation des médicaments à usage pédiatrique.
- Conseiller et soutenir le développement du réseau européen *Enpr-EMA* dédié à la recherche pédiatrique de l'Agence européenne du médicament.
- Dresser et mettre à jour régulièrement l'inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie.
- Conseiller l'Agence européenne du médicament concernant la communication des mesures actuelles pour la réalisation de recherches sur les médicaments pédiatriques.

L'ensemble des activités et missions réalisées par le Comité doit tenir compte des notions de « *bénéfice thérapeutique important* » et de « *besoin thérapeutique de la population pédiatrique* ».

Lors de l'élaboration des avis, un consensus scientifique doit être trouvé ; si ce n'est pas le cas, le Comité pédiatrique adopte l'avis de la majorité des membres. Ces positions divergentes et leurs raisons sont à mentionner dans l'avis rendu accessible au public (1).

D. Besoins thérapeutiques en pédiatrie

1. Exigences réglementaires

Afin de dresser l'inventaire des besoins thérapeutiques, le Comité pédiatrique se base d'une part sur les données existantes d'utilisation de médicaments dans la population pédiatrique collectées par les États membres puis communiquées à l'Agence européenne du médicament. Concernant le contenu et le format des données à collecter, le Comité a établi des lignes directrices pour les États membres. Le règlement a limité au 26 janvier 2009 la possibilité de communiquer à l'Agence ces données (1). Le 10 décembre 2010, l'EMA a publié le rapport de l'enquête pour chaque État membre (42). D'autre part, les listes des besoins pédiatriques établies par l'ancien groupe de travail en pédiatrie¹¹ entre 2001 et 2007 servent également de base pour établir cet inventaire.

Le règlement (CE) n° 1901/2006 demande de tenir compte de la prévalence et de la gravité des affections chez les enfants, de la disponibilité des traitements alternatifs pour ces infections en recensant l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements. La notion de « *sécurité propre à la pédiatrie* » doit rester au centre de la réflexion.

¹¹ Le groupe de travail pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments, *the European Medicines Agency's Paediatric Working Party (PEG)* était un groupe d'experts du CHMP créé temporairement par l'EMA en 2001.

2. Enquête européenne sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique

2.1 Les attentes de l'enquête

Cette enquête rétrospective a été menée afin de fournir des statistiques générales sur la fréquence d'usage des différents médicaments chez l'enfant. Sachant que chaque État membre européen a collecté des données au sein de son État, diverses sources d'information et méthodes de collecte de données ont été employées, par conséquent une hétérogénéité de ces données était attendue (42).

2.2 Contenu

Le rapport présente dans sa première partie une description de la méthodologie utilisée (types de médicaments étudiés, collectes des données, durée de l'étude...) pour chaque pays participant. À cette description suit l'analyse des données ; elle est centrée sur l'utilisation des médicaments déjà commercialisés, mais utilisés hors-AMM (*off-label use*), ainsi que sur l'utilisation non autorisée de médicaments (Partie 3 – II.D.4). L'analyse des données conclut à une liste des classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées (médicaments hors-AMM et utilisation non autorisée) (42) :

- anti-arythmiques ;
- antihypertenseurs : bêtabloquants et inhibiteurs du système rénine-angiotensine ;
- inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes du récepteur H2 ;
- antihistaminiques ;
- antidépresseurs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tricycliques ;
- contraceptifs oraux chez les adolescents : fréquence élevée de l'utilisation hors-AMM de cette classe ;
- antibiotiques (macrolides, bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamases, carbapénèmes) : abondante utilisation de ces médicaments chez les très jeunes enfants ;

- corticostéroïdes : utilisation fréquente hors-AMM dans le traitement systémique chez les très jeunes enfants.

De plus, l'analyse des formes galéniques pharmaceutiques montre que les formes orales et parentérales sont utilisées sans autorisation ou hors-AMM, ce qui souligne le manque de dosages pour les différentes tranches d'âge.

2.3 Limites de l'analyse

- Chaque autorité compétente nationale présente les données issues d'une étude rétrospective ; cela entraîne donc une hétérogénéité des données sur l'ensemble des pays européens de par la nature même de l'étude, mais également de par les différences de méthodologie entre chaque pays. Une comparaison au niveau international n'est donc pas possible.
- Certains États membres n'ont pas communiqué de données ; la population pédiatrique ainsi étudiée au cours de cette enquête représentait moins de 50 % de la population pédiatrique de l'Union européenne.
- La définition du statut du médicament (autorisés, non-autorisés, hors-AMM) est sujette à différentes interprétations selon l'État membre. À cela s'ajoute une différence de statut de certains médicaments d'un pays à l'autre ; un médicament autorisé dans un pays peut ne pas être autorisé dans un autre pays.
- Afin d'estimer les besoins thérapeutiques non satisfaits, cette enquête étudie les utilisations hors-AMM et non autorisées de médicaments en particulier chez l'enfant ; l'étude des indications serait plus représentative de ces besoins.

3. Inventaire des besoins thérapeutiques

3.1 Objectifs

L'inventaire a pour but de permettre au(x) (43) :

- Firmes pharmaceutiques d'identifier les opportunités de développement.

- Comité pédiatrique de juger des besoins en médicaments et en études lors de l'évaluation des PIP, de dérogations et de reports.
- Professionnels de santé et aux patients de bénéficier des informations disponibles susceptibles d'éclairer leurs décisions en matière de choix du traitement médicamenteux.

3.2 Publication

Afin de dresser l'inventaire des besoins thérapeutiques, le premier travail a été celui du groupe de travail en pédiatrie. Entre 2001 et 2007, il a établi des rapports répertoriant l'évaluation des besoins pédiatriques par classes thérapeutiques (présentés dans le tableau ci-dessous). Ainsi, entre 2012 et 2013, l'Agence européenne a publié les listes de médicaments regroupés par classe thérapeutique. Chaque liste est ouverte aux commentaires pour une durée de 2 mois après sa publication (43). Actuellement, le seul inventaire publié est celui des médicaments pédiatriques dans le domaine cardiovasculaire.

Le tableau ci-dessous vous présente les documents publiés par l'EMA jusqu'à ce jour :

Therapeutic class	Status	First published
Anaesthesiology		
Assessment of the paediatric needs - Anaesthesiology	Adopted	01/10/2006
Cardiovascular		
Inventory of paediatric medicines - Cardiovascular therapeutic area	Adopted	25/04/2013
Draft inventory of paediatric medicines - Cardiovascular therapeutic area	draft : consultation closed	30/08/2012
Assessment of the paediatric needs - Cardiovascular products	Adopted	01/10/2006
Overview of comments received on list of paediatric needs – Cardiovascular products		10/10/2006

Chemotherapy I (Cytotoxic therapies)		
Assessment of the paediatric needs - Chemotherapy products (Part I)	adopted	01/09/2006
Overview of comments received on list of paediatric needs - Oncology I (Cytotoxic therapy)		01/09/2006
Chemotherapy II (Supportive therapy)		
Assessment of the paediatric needs - Chemotherapy Products (Part II)	adopted	02/06/2006
Diabetes (Types I and II)		
Assessment of the paediatric needs - Diabetes (Types I and II)	adopted	04/07/2008
Epilepsy		
Assessment of the paediatric needs - Epilepsy	adopted	20/09/2006
Overview of comments received on list of paediatric needs - Epilepsy		21/09/2006
Gastroenterology		
Assessment of the paediatric needs - Gastroenterology	adopted	01/10/2007
Immunology		
Assessment of the paediatric needs - Immunology	adopted	01/09/2006
Overview of comments received on list of paediatric needs - Immunology		25/09/2006
Infectious diseases		
Draft inventory of paediatric medicines - Infectious diseases	draft : consultation open	15/05/2013 (last updated : 18/06/2013)
Assessment of the paediatric needs - Anti-infectious therapy with focus on antimycotics, antivirals (except HIV)	adopted	01/10/2006

Migraine		
Assessment of the paediatric needs - Migraine		02/06/2006
Nephrology		
Draft inventory of paediatric therapeutic needs – Nephro- urology	consultation open	12/08/2013
Assessment of the paediatric needs - Nephrology	adopted	01/12/2006
Obstructive lung disease		
Assessment of the paediatric needs - Asthma and other obstructive chronic lung diseases	adopted	01/10/2006
Pain		
Assessment of the paediatric needs - Pain	adopted	23/06/2005
Psychiatry		
Assessment of the paediatric needs - Psychiatry	adopted	27/07/2007
Rheumatology		
Assessment of the paediatric needs - Rheumatology	adopted	02/06/2006
Overview of comments received on list on paediatric needs on rheumatology		02/06/2006

Tableau 1 : Tableau répertoriant les rapports publiés pour l'évaluation des besoins thérapeutiques pédiatriques, classés par classes thérapeutiques, publiés par l'Agence européenne du médicament (43).

4. Médicaments hors-AMM / non autorisés

4.1 Définitions

Afin d'assurer sa qualité, son efficacité et sa sécurité, le médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché. Ainsi un médicament prescrit hors-AMM a reçu une autorisation, mais n'est pas prescrit dans les termes définis de l'AMM ; par exemple pour une indication différente, à une posologie différente, pour un âge non adapté ou encore par une voie d'administration qui diffère.

Un médicament non autorisé, lui, n'a pas été évalué ou approuvé pour obtenir l'AMM par l'autorité compétente du pays dans lequel il est utilisé.

4.2 Contexte

La prescription hors-AMM n'est pas illégale et peut même être appropriée lorsqu'il n'existe pas d'alternative et que les avantages l'emportent sur les risques encourus. Malgré le fait qu'elle puisse être appropriée, elle est toujours associée à des conséquences cliniques, éthiques et financières à prendre en compte lors de l'évaluation de la balance bénéfice/risque. Des documents, études ou enquêtes prouvent que cette utilisation chez la population pédiatrique entraîne des dommages avec augmentation de l'incidence d'effets indésirables graves. Au-delà de ces inconvénients, l'utilisation hors-AMM offre quelques avantages. Elle permet de découvrir de nouvelles utilisations thérapeutiques et de collecter des données d'efficacité et de sécurité chez cette population. L'utilisation hors-AMM ne demande pas de démarches particulières, elle est soumise uniquement au bon jugement des prescripteurs. Mais ces derniers ne sont pas forcément conscients des conséquences ; la faible préoccupation des risques est inquiétante, l'efficacité n'est pas évaluée, et la question du consentement éclairé reste en suspens.

Par contre, les médicaments non autorisés ne peuvent être prescrits qu'après l'obtention du consentement écrit. En pratique, ce consentement n'est pas demandé par les pédiatres ; les parents ne sont parfois même pas informés de la prescription hors-AMM (44).

L'utilisation de ces médicaments malgré un manque d'information sur la façon de les prescrire en toute sécurité est l'une des problématiques ayant entraîné une proposition de mesures

en matière de recherche clinique et de développement de médicaments adaptés aux besoins spécifiques des enfants.

Le règlement (CE) n° 1901/2006 a donc pour but d'améliorer l'information accessible aux prescripteurs et aux familles de patients et par conséquent de réduire l'utilisation hors-AMM des médicaments (43).

En octobre 2004, suite à la requête de la Commission européenne, l'Agence européenne du médicament a publié un rapport sur l'utilisation de médicaments hors-AMM chez les enfants. Ce document a été rédigé grâce au recueil de données dans la littérature et dans la base de données *Eudravigilance*¹² de l'EMA.

4.3 Données

Les données de la littérature

Le taux de déclarations spontanées des médicaments non autorisés est plus bas que ceux concernant les médicaments autorisés. Ainsi, différents biais sont introduits par la sous-déclaration et la déclaration sélective. L'étude menée par Clarkson *et al.* en 2001 a montré que le taux de déclarations d'effets indésirables chez la population pédiatrique est multiplié par deux lorsque les prescripteurs bénéficient de rappels comme une lettre mensuelle (46). En Suède, une étude rétrospective sur les effets indésirables des médicaments et la prescription hors-AMM au cours de l'année 2000 a été menée chez les moins de 16 ans en ambulatoire. La prescription hors-AMM est évaluée selon l'âge de l'enfant, la posologie, l'indication, la formulation, la voie d'administration et la fréquence d'administration. Quant aux effets indésirables, ils ont été classés selon leur cause, leur niveau de gravité et le type de la réaction. L'analyse des données a permis de montrer que 42% des prescriptions se faisaient hors-AMM et qu'elles étaient le plus souvent associées à de graves effets indésirables (par rapport à des effets indésirables non graves) suite à une posologie ou à un âge non adaptés. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient des désordres psychiatriques et des réactions inflammatoires cutanées (47). Suite à l'analyse de plusieurs études, l'EMA a rapporté que la déclaration spontanée sous-estime l'incidence et la sévérité des effets indésirables et ne représente

¹² *Eudravigilance* est une banque de données européenne, en service depuis décembre 2001, permettant de collecter des rapports (déclarations/notifications) d'effets indésirables qui sont soumis électroniquement par les autorités nationales compétentes et les firmes pharmaceutiques. Ce système a pour but d'évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments au cours de leur développement et la sécurité après la mise sur le marché (45).

pas le véritable profil de sécurité. Malgré ces biais, il existe des preuves des dommages causés par l'utilisation de médicaments hors-AMM chez les enfants (48).

À l'inverse des déclarations spontanées, les études prospectives n'introduisent pas les biais cités précédemment, mais leur inconvénient majeur est qu'elles sont quasiment toutes conduites à l'hôpital et, ainsi, ne représentent pas la situation réelle. Ces études menées autour des années 2000 ont montré que l'incidence d'effets indésirables chez les enfants est multipliée par deux si l'on tient compte de paramètres cliniques et biologiques. L'ensemble des publications ne réfère que les conséquences à court terme de l'utilisation des médicaments hors-AMM chez les enfants, mais des effets indésirables à long terme peuvent se produire et ils sont encore plus difficiles à quantifier.

La littérature aborde également une autre problématique posée par l'utilisation des médicaments hors-AMM chez la population pédiatrique : l'absence d'étiquetage précisant la posologie et les interactions du médicament (48). En 2000, Coté *et al.* ont cherché à étudier les facteurs contribuant à la survenue d'effets indésirables suite à la prise de sédatifs. Cent dix-huit déclarations ont été analysées par 4 médecins compétents en pédiatrie ; seules les déclarations pour lesquelles les 4 médecins étaient d'accord, concernant l'implication de facteurs dans la survenue d'effets indésirables, ont été sélectionnées pour l'analyse. Les incidents répertoriés dans les déclarations sont à 54% un décès, à 22% une hospitalisation prolongée, à 9% des lésions neurologiques permanentes et dans 15% des cas il n'y a pas de dommage. La fréquence de survenue de ces effets dépend du fait que l'enfant soit hospitalisé ou non : les patients en ambulatoire ont une fréquence plus élevée de lésions neurologiques et de décès, alors que ceux hospitalisés voient plutôt leur hospitalisation prolongée ou n'ont pas de dommage. Par contre, un facteur de mauvais pronostic commun aux deux milieux est la surveillance inappropriée des paramètres physiologiques. La survenue des effets indésirables lors de l'utilisation de sédatifs chez les enfants est la conséquence d'erreurs de prescription, d'associations de médicaments d'autres classes thérapeutiques aux sédatifs entraînant des interactions médicamenteuses ou de l'association de 3 sédatifs ou plus. L'administration de ces médicaments par des professionnels non compétents sur cette population ou l'administration à domicile sont également source d'événements indésirables (49).

Les données de la base de données Eudravigilance

Au sein de l'Union européenne, 820 cas suspects d'effets indésirables graves ont été rapportés entre décembre 2001 et mars 2004. Ces effets indésirables graves ne sont que des cas suspectés ; il n'y a pas de relation définie entre l'utilisation hors-AMM des médicaments et la

survenue de ces effets indésirables. En raison de la sous-déclaration des effets indésirables graves, ce nombre est sous-estimé par rapport à l'incidence réelle de ces effets indésirables. Malgré cette sous-estimation, ce nombre reste très inférieur aux déclarations chez les adultes qui sont de 39 333 cas. Néanmoins, il n'y a pas d'information disponible sur le nombre d'enfants et d'adultes exposés à une utilisation hors-AMM de médicaments. Les événements les plus fréquemment rapportés sont les anomalies congénitales et les atteintes neuropsychiatriques, mais il y a également 16% de ces déclarations qui sont des décès. Ainsi, une meilleure évaluation scientifique de l'utilisation hors-AMM des médicaments chez l'enfant est nécessaire afin de prévenir la survenue d'effets indésirables graves et de s'assurer que le bénéfice obtenu par le traitement médicamenteux justifie les risques pris (48).

Les preuves de l'utilisation hors-AMM des médicaments dans la population pédiatrique sont rares, mais il existe des preuves suffisantes sur le fait que des dommages se produisent et qu'ils sont sous-estimés. Une surveillance prospective de la survenue d'effets indésirables chez les enfants doit donc être mise en place. La prescription hors-AMM est donc fréquente chez la population pédiatrique et peut être appropriée, mais doit impérativement être évaluée au regard de l'indication, des alternatives médicamenteuses et du rapport bénéfice/risque (44).

5. Médicaments non protégés par un brevet

5.1 Liste des études prioritaires sur les médicaments pédiatriques hors-brevet

Le règlement pédiatrique prévoit d'accorder des fonds aux études sur les médicaments non couverts par un brevet ni par un certificat de protection complémentaire. Ce financement permettant de couvrir le développement de ces médicaments hors-brevet en vue d'une utilisation pédiatrique (AMM pédiatrique) est accordé par le programme-cadre de l'Union européenne pluriannuel.

Afin de répondre au mieux aux besoins de la population pédiatrique, le Comité pédiatrique a dressé l'inventaire des priorités pour les études sur les médicaments pédiatriques hors-brevet (*Revised provisional priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products*¹³). Cette liste a été

¹³ Voir en Annexe.

rendue publique le 11 septembre 2009 (50) et est régulièrement mise à jour (1). La mise à jour datant du 13 janvier 2012 a servi de base pour le *"7th Call of the 7th Framework Programme"* ¹⁴ (septième appel à projets du septième programme-cadre) de la Commission européenne, dans le cadre du *"Work Programme 2013"* (programme de travail 2013). Ce programme s'assure que les fonds soient correctement dirigés vers les besoins les plus élevés de la population pédiatrique pour le développement de médicaments (50). Le 6 juin 2013, une nouvelle liste a été mise à disposition du public ; elle servira de base pour la collecte de fonds dans le cadre du prochain programme-cadre de la Commission européenne (*the Horizon 2020 Programme of the European Commission*) (51).

Actuellement, les études prioritaires à effectuer concernent le développement de formulations adaptées à l'âge du patient, les nouveau-nés et les nourrissons concernés par des cancers ou des syndromes épileptiques réfractaires. Pour l'ensemble des spécialités présentées dans la liste, sont indiquées les données à étudier en priorité. En attendant que l'ensemble des études soit fait sur la substance active, un plan d'investigation pédiatrique doit être soumis pour chaque tranche d'âge. De plus, il est conseillé de soumettre un PIP au Comité pédiatrique afin d'obtenir leur avis avant d'effectuer la demande de fonds (50).

5.2 Limites

Les informations concernant le statut du médicament et les formulations pédiatriques disponibles sont limitées et pas forcément disponibles dans tous les États membres de l'UE.

La méthodologie utilisée pour établir la liste se base sur la médecine fondée sur les preuves : sévérité des maladies, l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles, les sous populations pédiatriques atteintes. De plus, les critères utilisés restent subjectifs et il ne faut pas oublier que les priorités évoluent au cours du temps (50).

¹⁴ Le septième programme-cadre de recherche et de développement technologique (couvrant la période 2007-2013) est le principal instrument de l'Union européenne en matière de financement de la recherche au niveau européen.

III. Plan d'investigation pédiatrique

A. Définition

Le plan d'investigation pédiatrique est un programme axé sur la recherche, le développement et l'autorisation des médicaments pédiatriques. Il concerne aussi bien le dépôt de toute nouvelle demande d'AMM, que de toute demande de modification d'AMM ou des demandes d'AMM en vue d'un usage pédiatrique pour les médicaments déjà autorisés (Partie 3 – V.A) et pour lesquels les droits de brevet sont échus. Ainsi, il permet de s'assurer que les données nécessaires ont été recueillies pour qu'un médicament obtienne l'autorisation pour le traitement de la population pédiatrique. Pour cela, le PIP décrit les mesures garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur cette population. De plus, il précise les sous-ensembles de population à étudier, ainsi que les moyens à mettre en œuvre et les délais à respecter pour ce faire. Au sein d'un tel plan, on peut retrouver les mesures à prendre pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour les différentes sous-populations pédiatriques.

Une telle démarche a pour but de permettre au développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique qu'ils deviennent partie intégrante du développement de médicaments (1).

B. Procédures

1. Demande d'approbation

Le demandeur qui a l'intention d'effectuer une demande d'autorisation de mise sur le marché, se doit d'élaborer un plan d'investigation pédiatrique qu'il soumet à l'Agence européenne du médicament, accompagné d'une demande d'approbation. Un plan d'investigation pédiatrique doit être soumis à un stade précoce du développement du produit afin que les études pédiatriques puissent être conduites avant le dépôt de la demande d'AMM.

Dans les 30 jours suivant la réception de la demande, la validité de la demande est vérifiée et un rapport est rédigé à l'intention du Comité pédiatrique. Si nécessaire, l'Agence peut demander des renseignements et des documents supplémentaires, ce qui suspend le calendrier jusqu'à ce que les informations demandées aient été fournies.

Dans le cas où le plan d'investigation pédiatrique est valide, le Comité pédiatrique nomme un rapporteur qui doit se prononcer en 60 jours sur les questions suivantes :

- Les études envisagées permettent-elles de collecter les données nécessaires pour fixer les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé dans la population pédiatrique (dans son ensemble ou seulement certains sous-ensembles) ?
- Les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient-ils les études envisagées ?

Au cours des 60 jours, le Comité pédiatrique peut soumettre au demandeur des modifications du plan (1).

2. Adoption de l'avis

L'Agence européenne du médicament transmet l'avis du Comité pédiatrique au demandeur dans les 10 jours de sa réception. Le demandeur a alors 30 jours pour saisir l'Agence par demande écrite pour demander un nouvel examen de l'avis. Au-delà des 30 jours, l'avis devient définitif. Dans le cas contraire, le comité pédiatrique désigne alors un nouveau rapporteur. Le deuxième avis formulé est définitif.

Dans les 10 jours suivant la réception de l'avis définitif par l'Agence, cette dernière adopte une décision communiquée au demandeur par écrit avec l'avis définitif du Comité pédiatrique. Les décisions de l'Agence sont rendues publiques après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale (1).

3. Dispositions diverses

3.1 Demande de conseil à l'Agence

Avant la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique ou au cours de sa mise en œuvre, des conseils peuvent être demandés à l'Agence européenne du médicament au sujet de la conception et de la conduite des différentes études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament chez la population pédiatrique. Ces conseils donnés par l'Agence ne donnent lieu à aucun paiement (1).

3.2 Identification

Le règlement n° 1901/2006 (CE) prévoyait qu'un médicament ayant une AMM avec indication pédiatrique devrait porter un symbole sur son étiquette (1). L'objectif de cette démarche est d'un côté de récompenser les médicaments commercialisés en vue d'un usage pédiatrique (Partie 3 – V.A) et d'un autre côté de permettre d'identifier ces médicaments.

Néanmoins, un problème se pose pour le second objectif : est-ce qu'un symbole présent sur le conditionnement d'un médicament inciterait les soignants ou les parents à aller lire la signification de ce symbole sur la notice ? (52)

En 2008, le Comité pédiatrique a conseillé à la Commission de renoncer à signaler les médicaments ayant une indication pédiatrique par un symbole sur le conditionnement. Le Comité le justifie par le fait qu'un tel symbole pourrait être mal compris par les parents ou le personnel soignant (53). En effet, ce symbole serait présent pour tous médicaments ayant une indication pédiatrique quel que soit sa formulation et son dosage. Cela est bien sûr une source d'erreur médicamenteuse. L'objectif de l'identification d'un médicament à usage pédiatrique est trop complexe pour n'y répondre que par un symbole unique (52).

C. Dérogation, report et modification d'un PIP

1. Dérogation

Un système de dérogation a été prévu pour éviter les expérimentations inutiles chez les enfants. En effet, tous les médicaments développés pour des adultes ne sont pas adaptés ou nécessaires pour le traitement des enfants. Une dérogation est donc octroyée si :

- Le médicament n'est pas efficace ou n'est pas sans danger pour la population pédiatrique ou pour certaines sous-populations pédiatriques.
- La pathologie concernée par le médicament touche exclusivement les adultes.
- Le médicament n'a aucun bénéfice thérapeutique par rapport aux traitements disponibles pour la population pédiatrique.

Ainsi le Comité pédiatrique, publie des listes de médicaments ou des catégories de médicaments pour lesquels des dérogations sont émises.

Il est important de noter que, pour des raisons de sécurité, les études sur les enfants sont parfois plus appropriées lorsque le produit a déjà été administré chez l'adulte (54).

2. Modalités de report

Au moment de présenter le plan d'investigation pédiatrique, il est possible pour le demandeur de demander le report du commencement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le plan. Cela doit être justifié par des raisons scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique. Un report est octroyé lorsqu'il y a lieu d'effectuer des études sur l'adulte avant d'entamer des études sur la population pédiatrique ou lorsque la réalisation d'études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite d'études sur l'adulte.

Lors de l'adoption de l'avis favorable, le Comité pédiatrique octroi un report d'une (ou plusieurs) mesure(s) du plan sur sa propre initiative ou sur requête du demandeur ; l'avis précise alors les délais à respecter (54).

3. Modifications

Dans le cas où les mesures détaillées dans le plan sont difficiles à mettre en œuvre ou si le plan n'est plus approprié le demandeur peut proposer au Comité pédiatrique des modifications du plan sur la base d'une motivation détaillée. Dans les 60 jours, le Comité pédiatrique examine les modifications et adopte un avis favorable ou défavorable (1).

D. Médicaments concernés

Depuis le 26 juillet 2008, toutes les demandes concernant de nouveaux médicaments doivent impérativement reprendre les résultats demandés dans le PIP du médicament concerné. Le cas échéant, la décision de dérogation ou de report du PIP doit figurer dans le dossier de demande. Depuis le 26 janvier 2009, cela concerne toutes les demandes de modification de médicaments déjà autorisés. Lors de la publication de l'autorisation de mise sur le marché, la déclaration de conformité au PIP sera également incluse (54).

E. Récompenses et incitations

Lorsqu'une demande comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, le titulaire du brevet ou du certificat complémentaire de protection bénéficie d'une prorogation de six mois. Ceci est valable même lorsque la réalisation du PIP n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit. Pour pouvoir bénéficier de cette prolongation, le titulaire du brevet doit demander, au plus tard six mois avant l'échéance du certificat complémentaire de protection, la prorogation de ce dernier auprès de l'autorité compétente (54).

Outre cette prorogation, les médicaments à usage pédiatrique peuvent faire l'objet d'incitations prévues par la Communauté ou par les États membres en vue de favoriser la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique ainsi que leur disponibilité. La Commission a prévu de rendre accessible au public un inventaire détaillé de ces récompenses et incitations proposées par la Communauté et les États membres.

Un financement pour la recherche sur les médicaments en faveur de la population pédiatrique est prévu dans le budget communautaire en vue de soutenir les études liées aux médicaments ou aux substances actives non couverts par un brevet ou un certificat de protection supplémentaire. Ce financement communautaire est octroyé à travers les programmes-cadres de la Communauté pour des actions de R&D technologique (1).

F. Sanctions

Chaque État membre a déterminé les sanctions applicables aux violations du règlement. Au 26 octobre 2007, l'ensemble des États membres devait avoir notifié ses dispositions à la Commission. Néanmoins, ils doivent informer la Commission des infractions qu'ils sanctionnent. Par la suite, les contrevenants sont rendus publics ainsi que les montants et motifs de leurs sanctions. Par ailleurs, la Commission peut elle aussi infliger des sanctions financières (1).

G. Communication

1. Base de données européenne

1.1 Définition et objectifs

Tout essai clinique interventionnel mené au sein de la Communauté européenne doit être enregistré au niveau de la base de données européenne *EudraCT* (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*) (55) depuis le 1er mai 2004 (6). Ainsi à chaque essai, lui est attribué un numéro *EudraCT*. Depuis la publication de la réglementation pédiatrique, l'ensemble des essais pédiatriques menés sur au moins un site de l'Espace économique européen ainsi que ceux menés dans le cadre d'un PIP à travers le monde doivent être enregistrés sur cette base de données. Le règlement a aussi permis de rendre public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques afin d'augmenter l'accessibilité aux informations sur l'utilisation des médicaments pédiatriques aussi bien pour des professionnels de santé, des acteurs de l'industrie pharmaceutique, des membres des autorités de réglementation, que pour les patients et leur famille (56).

En octobre 2013, la version 9 a été adoptée rendant accessible au public les résultats des essais pédiatriques (55).

1.2 Modalités

Le règlement (CE) n° 1901/2006 a prévu que la Commission établisse des lignes directrices sur la nature des informations à inclure dans la base de données et des informations à rendre accessible au public.

Deux types d'informations sont présentés dans l'*EudraCT* :

- Les informations du protocole de recherche pédiatrique sont présentées en amont du lancement de l'essai. Elles doivent être transmises dans un délai d'un mois après l'approbation de l'*EMA*.
- Les informations sur les résultats des études menées sont à transmettre à l'*EMA* dans un délai de 6 mois après la fin de l'essai voire 12 mois dans certains cas.

Au sujet des informations à rendre accessible au public :

- Les éléments protocolaires suivants seront disponibles : le titre, le promoteur, la source de financement, un contact pour public, les traitements à l'étude (expérimental, référence, placebo), l'indication thérapeutique, les objectifs principaux et secondaires, les critères d'évaluation principaux et secondaires, la population à l'étude, les critères d'inclusion et de non-inclusion, les pays où se déroulant l'essai, le statut de l'essai pour chaque pays et s'il a été refusé les raisons du refus.
- Les résultats sont présentés sous la forme suivante : résumé des caractéristiques de l'étude, résumé des résultats, discussion et interprétation des résultats par le promoteur voire par l'autorité compétente.

Les résultats publiés sur la base de données ne sont pas validés avant l'inclusion dans la base. À cet effet, l'*EudraCT* contient une clause de non-responsabilité. De plus, la structure présentant les résultats doit fournir une déclaration sur l'exactitude des informations soumises (56).

2. Réseau européen pour la recherche pédiatrique

Le réseau européen pour la recherche pédiatrique regroupe des réseaux, des chercheurs et des centres ayant une expertise reconnue dans la réalisation d'études cliniques chez les enfants (1). Il a pour principal objectif de faciliter les études afin d'augmenter le nombre de médicaments autorisés disponibles pour la population pédiatrique. Ainsi, le réseau *Enpr-EMA* :

- aide au recrutement des patients,
- coordonne les études relatives aux médicaments pédiatriques afin d'éviter la répétition inutile d'études,
- permet la collaboration entre les réseaux et les acteurs,
- consolide à un niveau européen des compétences scientifiques et administratives,
- participe aux discussions avec les Comités d'éthiques sur les questions en rapport avec la recherche et le développement des médicaments pédiatriques.

La collaboration entre les différents acteurs ne se fait pas uniquement au sein de l'UE, mais dans tout le monde. Il est important de noter que ce réseau européen ne met pas en place, ne finance pas, et

n'oriente pas les recherches pédiatriques vers certains domaines thérapeutiques ; tout cela est de la responsabilité des États membres ou de la Commission européenne (10).

3. Liste des entreprises et produits

Le règlement pédiatrique a prévu que l'Agence européenne du médicament publie une fois par an un rapport sur les entreprises et les produits ayant bénéficié d'une récompense ou d'une incitation, mais également une liste des entreprises qui à l'inverse ne se sont pas conformées au règlement (1).

4. Bilans

La Commission a présenté au Parlement européen et au Conseil un rapport sur la mise en œuvre du règlement pédiatrique après 5 ans d'expérience (Partie 3 – VI.B). Ce rapport est basé sur l'état des lieux publié par l'Agence européenne du médicament.

Pour compléter les premières données obtenues après 5 ans de mise en œuvre, un second rapport sera publié en 2017. Il comprendra une analyse de l'impact économique des récompenses et incitations, ainsi qu'une analyse des répercussions estimées sur la santé publique, en vue de proposer des modifications du règlement (CE) n° 1901/2006 (1).

IV. Modélisation et simulation

A. Contexte

Les contraintes pratiques, éthiques et réglementaires associées aux essais cliniques imposent des exigences pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments pédiatriques :

- D'un point de vue pratique, le coût du développement clinique ne cesse d'augmenter. Or selon les cas, un grand nombre de patients est nécessaire afin d'obtenir une puissance statistique suffisante.

- D'un point de vue éthique, le manque d'autonomie des enfants et la limitation des prélèvements sanguins sont des facteurs qui ne laissent la place qu'à une approche empirique du développement pédiatrique des médicaments.

Ainsi, de nouvelles méthodes alternatives s'imposent pour assurer l'évaluation des traitements pédiatriques. Néanmoins, les bases empiriques restent d'usage pour catégoriser les sous-populations pédiatriques, sélectionner les premières doses durant les phases précoces de développement d'une nouvelle molécule et normaliser les schémas posologiques. Les données recherchées sont extrapolées de la population adulte en fonction du poids ou de la surface corporelle sans considérer une éventuelle non-linéarité de la relation dose-poids.

Pourtant, l'utilisation de simulations mathématiques est importante pour décrire les systèmes biologiques. Ainsi, la modélisation et la simulation peuvent avoir un rôle dans la prédiction des systèmes pharmacologiques et des maladies pédiatriques. Les modèles sont utilisés pour caractériser l'impact des médicaments sur les systèmes biologiques. En effet, la plus grande problématique observée au cours du développement des médicaments pédiatriques est de trouver la dose adaptée à chaque population pédiatrique. La relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) d'une molécule doit donc être caractérisée afin de soumettre la population pédiatrique à des doses adaptées qui seront responsables d'une réponse au traitement avec une survenue moindre d'effets indésirables (57).

B. Définitions

La modélisation et la simulation sont devenues de puissants outils pour prédire les effets des médicaments lors des différentes étapes de R&D : extrapolation d'études in vitro à in vivo, de l'animal à l'Homme, de la physiologie à la physiopathologie, des effets à court terme aux effets à long terme (57).

La modélisation consiste en l'utilisation de paramètres mathématiques pour décrire et quantifier un système (58). En effet, elle permet de transcrire les caractéristiques pertinentes d'un système en un langage mathématique (57). Alors que la simulation est l'utilisation de ces modèles afin de faire des prédictions quantitatives d'un système.

Cette méthodologie se base sur les concepts suivants (58) :

- la collection de données in vitro, précliniques, cliniques ou de la littérature,

- la supposition d'hypothèses,
- la prédiction de résultats sur les hypothèses,
- la confirmation des hypothèses.

C. Modèles

- Les modèles de pharmacocinétique physiologique sont construits pour prédire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de molécules chimiques. Ce sont des modèles mécanistes qui permettent également de décrire mathématiquement les phénomènes anatomiques, physiologiques, physiques et chimiques. Ils peuvent inclure une composante pharmacodynamique.
- Les modèles de pharmacocinétique de population permettent de modéliser la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. Cette méthodologie permet :
 - d'analyser les paramètres pharmacocinétiques de l'ensemble des patients,
 - d'estimer les paramètres pharmacocinétiques moyens et leur variabilité dans la population étudiée,
 - d'identifier les paramètres qui influencent cette variabilité afin d'adapter une posologie individuelle.

La pharmacocinétique de population est une méthode de modélisation très intéressante pour les enfants. En effet, elle permet d'obtenir de nombreuses valeurs pour un paramètre à partir d'un grand nombre de sujets tout en effectuant peu de prélèvements chez un même sujet.

De la même manière, des modèles de pharmacocinétique de population peuvent intégrer la notion de pharmacodynamie.

- Les modèles de pathologie permettent de reproduire l'évolution d'une maladie.
- L'on peut observer des variations des caractéristiques cliniques en fonction de la dose ou des paramètres pharmacocinétiques à l'aide des modèles de réponse.
- Enfin les modèles de toxicité ou d'effets indésirables ont pour but de décrire la sécurité des médicaments en fonction de la dose ou des paramètres pharmacocinétiques (58).

D. Intérêts et rôle des modèles dans les PIP

Les modèles interviennent aussi bien durant les études in-vitro et in-vivo en préclinique que durant les études cliniques. Cette nouvelle approche a pour plus grand avantage d'explorer différents scénarios avant d'inclure les populations pédiatriques dans une étude. De nombreux paramètres physiologiques sont évalués y compris dans des situations de surdosage par exemple. Ainsi, de telles situations critiques peuvent être évaluées, ce qui ne pourrait être testé dans la vie réelle (57).

Les modèles sont des outils de prises de décisions, d'optimisation des études et d'analyse de données. Les modèles de maladie peuvent aider à identifier les différents paramètres qui influent sur la progression de la maladie, mais également à identifier les réponses aux interventions médicamenteuses. Les modèles de PK/PD aident à comparer la relation entre la dose du médicament, la concentration de la molécule présente dans l'organisme et la réponse observée selon les différentes sous-populations pédiatriques.

Lorsque des données sont connues chez les adultes et chez les enfants, les modèles peuvent permettre d'optimiser ces données. Leur analyse à l'aide d'un modèle peut permettre de conclure sur des résultats obtenus à partir d'un échantillon limité de patients et ainsi de minimiser l'inclusion de patients dans une étude (58).

V. Autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'un PIP

A. Modalités de demande d'une AMM

Les procédures d'AMM diffèrent selon le statut du médicament (1) :

- Une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament non encore autorisé dans l'Union européenne est valable uniquement si les résultats de l'ensemble des études effectuées sont conformes à un PIP approuvé. Dans le cas contraire, l'EMA doit accorder une dérogation pour le médicament ou pour la classe thérapeutique, ou doit accorder un délai pour effectuer les études cliniques afin que la demande soit approuvée. Dans tous les cas, les résultats de l'ensemble des études sont inclus dans le RCP du produit.
- Pour les médicaments déjà autorisés dans la Communauté européenne, on distingue 2 cas :

- Lors d'une demande pour une nouvelle indication, qu'elle soit pédiatrique ou non, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration pour des médicaments couverts par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet la procédure est la même que précédemment.
- Afin d'inciter les industries pharmaceutiques à effectuer des recherches sur l'usage pédiatrique potentiel de médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et ont été autorisés pour les adultes, le règlement a prévu 8 ans d'exclusivité des données et 10 ans d'exclusivité commerciale. Cela s'applique à tout nouveau médicament non protégé par un brevet qui a été élaboré exclusivement pour une utilisation dans la population pédiatrique. L'on parle d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (*Paediatric Use Marketing Authorisation : PUMA*).

En vue d'un usage pédiatrique, la demande d'AMM doit être accompagnée des documents nécessaires pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour une utilisation chez la population pédiatrique. À noter que certaines données peuvent être requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du médicament, conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé. La demande doit être accompagnée de la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique.

B. Exigences après l'autorisation

1. Délai de mise sur le marché

Lorsque des médicaments sont autorisés en vue d'un usage pédiatrique après la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que ces médicaments ont déjà été mis sur le marché avec d'autres indications, le titulaire de l'AMM doit commercialiser son médicament dans les 2 années suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique (1).

2. Suivi de l'efficacité

Pour les demandes suivantes, le demandeur doit fournir des informations sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi de l'efficacité et des effets indésirables de l'usage pédiatrique du médicament (1) :

- demandes d'autorisation de mise sur le marché incluant une indication pédiatrique,
- demandes d'inclusion d'une indication pédiatrique dans une autorisation de mise sur le marché existante,
- demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

3. Gestion des risques

Depuis 2005, pour toute spécialité pharmaceutique contenant une nouvelle substance active mise sur le marché en Europe, un plan de gestion des risques (PGR) doit être présenté au moment de la demande d'AMM. De plus, il peut aussi être mis en place lorsqu'une AMM est soumise pour une nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration, ou encore si un risque important a été identifié après la mise sur le marché. Le système de gestion des risques est constitué d'un ensemble d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir et de réduire au minimum les risques liés aux médicaments. En effet, après la commercialisation d'un médicament la surveillance du bon usage du médicament dans les conditions réelles d'utilisation est primordiale. Ainsi, l'identification et la description des risques est possible en raison des nombreuses méthodes et mesures existantes en pharmacovigilance. À côté de cela, la prévention des risques passe par des actions de minimisation de routine : mentions particulières dans la notice ou encore conditions de prescription et de délivrance spécifiques (prescription par un spécialiste, prescription hospitalière, délivrance hospitalière, ordonnance sécurisée). Si ces actions ne suffisent pas, un plan de minimisation des risques (PMR) est établi. Il impose la rédaction de documents de minimisation des risques et l'élaboration d'outils d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients (59).

L'efficacité de ces interventions doit également être évaluée. L'ensemble des résultats des études effectuées est inclus dans les rapports périodiques de sécurité (1).

4. Suspension de l'AMM

Lorsqu'un titulaire d'une AMM pour un médicament ayant une indication pédiatrique compte suspendre cette autorisation et que la période de protection est arrivée à échéance, il peut

transférer cette autorisation à un tiers. Le titulaire informe alors l'Agence européenne du médicament de sa décision de suspendre l'AMM au moins 6 mois avant la suspension (1).

VI. État des lieux

A. Bilan à 3 ans

1. Contexte

Depuis Juillet 2008, un plan d'investigation pédiatrique ou une dérogation pour ce plan est obligatoire pour obtenir une AMM pour tout nouveau médicament destiné aux adultes et à la population pédiatrique dans l'Union européenne. Depuis le 26 janvier 2009, pour la soumission d'une nouvelle indication, formulation, ou forme pharmaceutique la même procédure est également obligatoire.

Des professionnels de l'Agence européenne du médicament ont publié une première analyse des 3 premières années de soumission des plans¹⁵ (60).

Concernant l'intégration des études de modélisation et de simulation figurant dans les plans, 2 articles sont parus en 2011 présentant cette méthodologie et l'intérêt de son utilisation en recherche pédiatrique (57) (58). L'EMA a organisé en 2008 un atelier intitulé *Workshop on Modelling in Paediatric Medicines* ; cela montre que la modélisation est un sujet de préoccupation.

2. Méthodes de l'analyse

L'évaluation s'est basée sur les indicateurs quantitatifs et qualitatifs des plans et essais cliniques enregistrés sur la base de données *EudraCT*.

D'un côté les indicateurs quantitatifs concernent :

- le nombre de programmes de développement pédiatrique et d'essais cliniques,

¹⁵ Cette analyse est celle des auteurs, mais ne doit pas être considérée comme étant celle de l'EMA ou de ses Comités scientifiques.

- le nombre de demandes de PIP et de dérogation par domaines thérapeutiques.

D'un autre côté, les indicateurs qualitatifs sont les suivants :

- le design des études (étude randomisée ou non, en ouvert ou en double-aveugle, l'utilisation d'un placebo ou d'un comparateur actif)¹⁶,
- les sous-populations incluses,
- les formulations proposées,
- les reports accordés.

De manière générale sur le design d'une étude, les paramètres proposés par le promoteur ont été comparés à ceux recommandés par le *PDCO*. Concernant les formulations, le *PDCO* a analysé ses requêtes aux promoteurs sur le développement de formulations non demandées (60).

3. Résultats

3.1 Aspects quantitatifs

Entre le mois d'août 2007 et décembre 2009 le Comité a reçu 528 demandes valides de PIP et 136 demandes valides de dérogation de PIP.

L'analyse a débuté le 2 août 2007 et a inclus 264 procédures jusqu'au 31 décembre 2009. Parmi ces procédures, le Comité pédiatrique a rendu 257 décisions ; 7 soumissions ont été retirées avant l'émission de l'avis du *PDCO*. En 3 ans, 166 décisions concernant des PIP et 91 concernant des dérogations ont été émises par le Comité.

Durant les 6 premiers mois, en moyenne 16 demandes de PIP par mois ont été reçues. Le nombre de soumissions de plans a continué d'augmenter en 2008, et en 2009 la moyenne mensuelle était de 27 soumissions.

Durant les 3 premières années, les domaines thérapeutiques dans lesquels le plus grand nombre de plans ont été soumis étaient les suivants : endocrinologie/gynécologie/métabolisme, oncologie, et maladies infectieuses.

¹⁶ Dans une étude en double-aveugle, ni le patient ni l'équipe soignante ne connaissent le traitement attribué au patient. À l'inverse, le traitement est connu lors d'une étude se faisant en ouvert. Une étude clinique peut comparer le traitement à l'étude à un placebo et/ou à une substance active ; l'on parle alors d'essai contrôlé. Dans ce cas, l'étude est randomisée lorsque le traitement (à l'étude, ou placebo, comparateur actif) est attribué au patient de façon aléatoire (tirage au sort électronique).

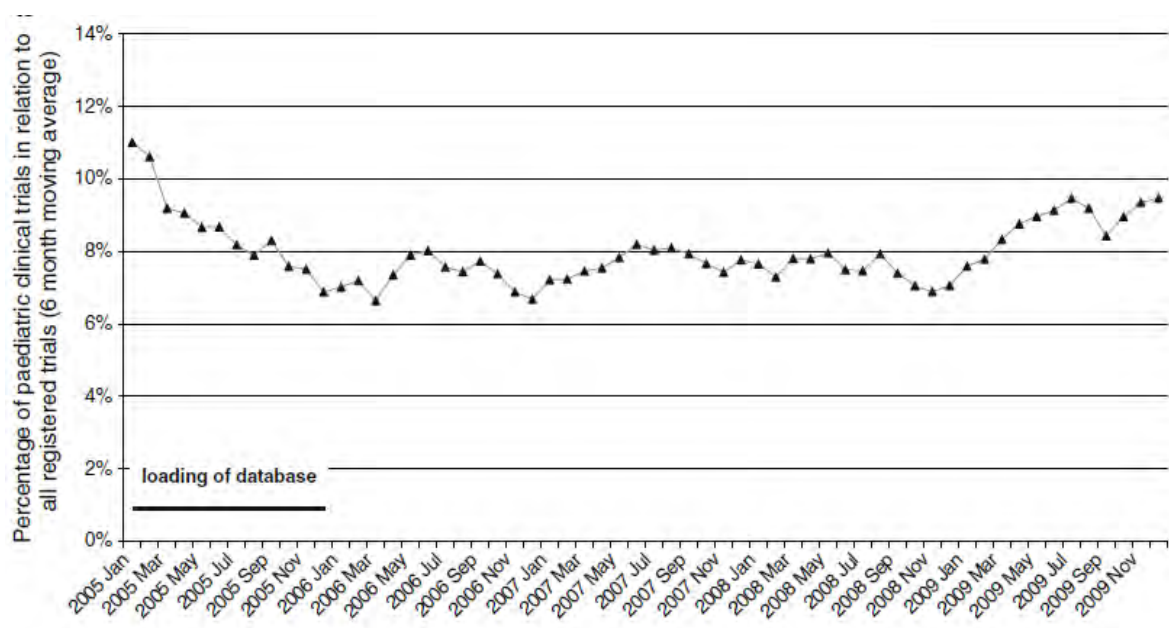
À l'inverse, les domaines suivants n'ont bénéficié que de très peu de soumissions de plans : ophtalmologie, ORL, urologie/néphrologie, et soins intensifs.

Les demandes de dérogations concernent en majorité les domaines suivants : maladies cardiovasculaires, douleur, oncologie, endocrinologie/gynécologie/métabolisme.

Si l'on oppose les soumissions pour de nouveaux médicaments aux nouvelles formulations, indications ou voies d'administration, les demandes de dérogations représentent respectivement 30 % versus 12 %.

Dans 6 % des cas, le Comité a refusé la demande de dérogation pour soumettre un PIP. À l'inverse, les exigences ont été réduites dans certains cas. Pour 4 % des demandes, le *PDCO* a octroyé une dérogation alors que le promoteur soumettait un plan (60).

Suite à la soumission des premiers plans, l'on peut voir à l'aide du graphique ci-dessous qu'à partir de 2009 la proportion des études cliniques pédiatriques a augmenté.



Graphique 1 : Proportion du nombre d'essais cliniques pédiatriques réalisés entre 2005 et 2009 par rapport au nombre total d'essais cliniques (adulte + pédiatrique) (60).

3.2 Aspects qualitatifs

Les sous-populations pédiatriques

Au sujet des sous-populations concernées par un plan jusqu'en octobre 2008, la répartition en fonction de l'âge est retrouvée dans le tableau suivant :

Investigation plans covering these age groups	Proposed	Accepted by PDCO	Requested by PDCO	Covering these age groups after requests by PDCO
12–18 years	76% (41/54)	37	7	81% (44/54)
6–11 years	67% (36/54)	33	7	74% (40/54)
2–5 years	46% (25/54)	24	5	54% (29/54)
28 days–23 months	28% (15/54)	12	7	35% (19/54)
0–27 days	15% (8/54)	7	7	26% (14/54)

Tableau 2 : Répartition des sous-populations pédiatriques concernées par les PIP proposés et requis par le PDCO (60).

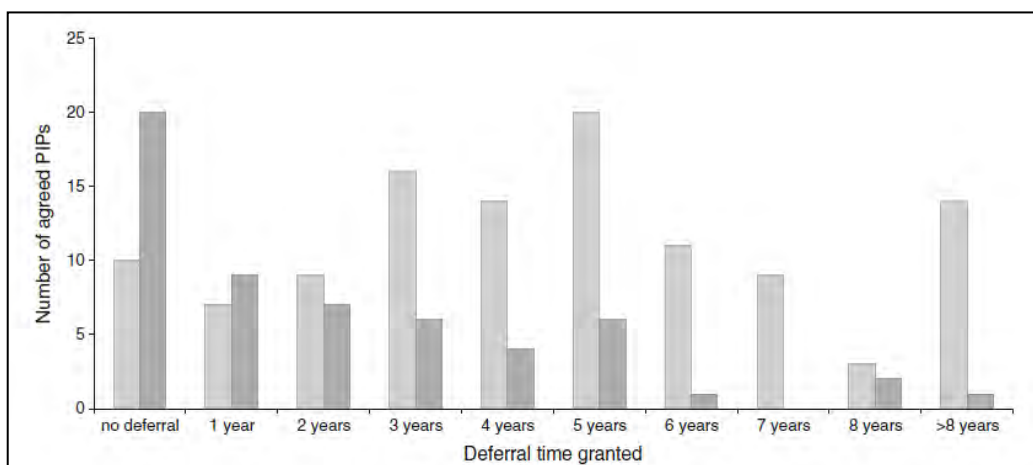
L'on peut voir que la majorité des PIP soumis (76 %) incluent principalement les adolescents âgés entre 12 et 18 ans. À l'inverse, les nouveau-nés, nourrissons et petits enfants sont les moins inclus dans les études cliniques. Dans 13% des cas, le Comité pédiatrique a demandé l'inclusion d'une nouvelle sous-population pédiatrique ; en général une sous-population plus jeune.

En grande majorité, les formulations étaient adaptées à la sous-population pédiatrique, mais dans 11 % des cas le Comité a exigé le développement de formulations additionnelles (60).

Les reports

Concernant l'octroi d'un report des mesures d'un plan, les pourcentages diffèrent selon les raisons de soumission du plan. Pour 91 % des PIP soumis pour un nouveau médicament, le PDCO a octroyé un report. À l'inverse lorsque le plan concerne une nouvelle indication, formulation ou voie d'administration, un report n'est pas octroyé dans 36 % des cas (60).

Le graphique ci-dessous présente les délais des reports accordés pour la conduite d'un essai clinique.



Graphique 2 : Délais des reports accordés par le *PDCO* pour la conduite d'un essai clinique suite au dépôt d'un PIP pour les nouveaux médicaments (en gris clair) et pour les médicaments déjà autorisés (en gris foncé) (60).

Le design des études cliniques

Le schéma le plus souvent adopté pour la réalisation d'études pédiatriques est le suivant : étude randomisée qu'elle soit réalisée en double-aveugle ou en ouvert, contrôlée par une substance active. Le design des études cliniques menées dans le cadre d'un PIP est répertorié dans le tableau ci-dessous.

Clinical trial design parameters	Proposed	Accepted by PDCO	Requested by PDCO	Total
Number of trials	62 (100%)	61	23 (100%)	85 (100%)
Randomised trials	50 (81%)	50	18 (78%)	68 (80%)
Double-blind	33 (53%)	32	11 (47.8%)	44 (52%)
Placebo controlled	12 (19%)	12	12 (52.2%)	24 (28%)
Active controlled	35 (57%)	35	6 (26.1%)	41 (48%) ^a
Active+placebo	4 (7%)	4	0	4 (5%)

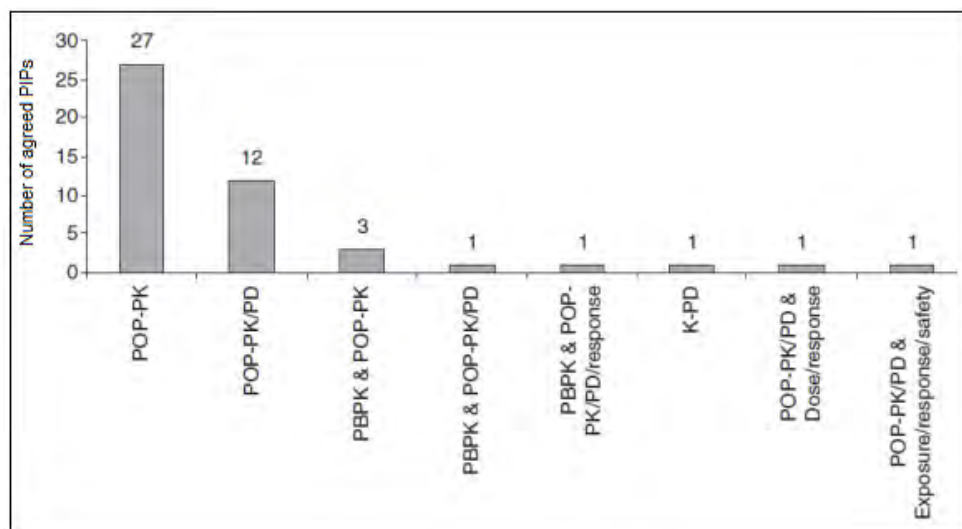
Tableau 3 : Design des études cliniques menées dans le cadre d'un PIP (60).

Dans 10 % des cas, le critère d'évaluation principal est modifié par le *PDCO* (60).

Modélisation et simulation

L'ensemble des décisions de PIP ont été analysées entre juillet 2007 et janvier 2010. Sur 210 décisions positives, 47 plans faisaient référence à l'utilisation de modèles.

La figure ci-dessous répertorie ces 47 plans selon le type de modèle qu'il inclut.



Graphique 3 : Les différents types de modèles incluent dans les décisions positives de PIP : POP-PK (PK de population), POP-PK/PD (PK/PD de population), PBPK (PK physiologique), POP-PK/PD/response (réponse clinique en fonction de la PK/PD de population), K-PD (cinétique du médicament sur un modèle PD), Dose/response (réponse en fonction de la dose), Exposure/response/safety (sécurité et réponse en fonction de l'exposition) (58).

L'on peut voir que le modèle de pharmacocinétique de population est le plus fréquemment utilisé dans les études pédiatriques inclus dans un PIP. Les modèles de pharmacocinétiques sont pour la plupart utilisés pour comparer les concentrations dans l'organisme selon les différents âges afin d'avoir une meilleure connaissance de la dose. Néanmoins, l'objectif n'est pas de définir des stratégies d'extrapolation (58).

Les mesures de sécurité à long-terme

Le Comité a exigé l'établissement de mesures de sécurité à long-terme pour 88 % des soumissions concernant les maladies cardiovasculaires, 83 % en immunologie/rhumatologie et 80 % en oncologie (60).

4. Conclusion

Après 3 ans, le premier bilan sur l'impact du développement des médicaments pour l'enfant est plutôt positif. Étant donné que certains domaines thérapeutiques ne concernent que les adultes, de nombreuses dérogations sont accordées. À l'inverse, le très faible nombre de dérogations dans le

domaine des maladies infectieuses et des vaccins est justifié par le fait que les enfants sont la population cible. Néanmoins, les domaines thérapeutiques les plus concernés par la soumission de PIP sont en relation avec le marché pharmaceutique des médicaments pour la population adulte. Le Comité pédiatrique ne peut influencer le choix des industries pharmaceutiques ; par conséquent, ces choix ne concordent pas toujours avec les besoins réels en santé pédiatrique.

La suite logique après la soumission d'un PIP est la mise en place des études cliniques prévues par le plan. Cependant, plusieurs mois voire plusieurs années peuvent s'écouler avant la mise en place de l'essai. De plus, un report peut être octroyé dans certains cas ; en moyenne, un essai bénéficiant d'un report commence 3 à 5 ans après l'autorisation du plan. C'est pourquoi l'on observe une augmentation modérée du pourcentage d'études cliniques pédiatriques enregistrées sur la base de données *EudraCT* qu'à partir de 2007. Le grand nombre de reports pour les nouveaux médicaments se justifie par le manque de données de sécurité chez les adultes et la nécessité de telles données avant d'effectuer des essais chez l'enfant.

D'un point de vue qualitatif, le Comité assure la qualité des essais cliniques en étudiant la méthodologie des plans et en exigeant des modifications des plans si besoin. Par exemple, le Comité exige que les formulations soient adaptées aux différentes sous-populations pédiatriques ; le nombre de sous-populations participant à des essais cliniques est augmenté après les recommandations du *PDCO* par rapport au nombre initialement proposé.

Concernant le design des études, le *PDCO* exige plus de placebos que de références actives, ce qui reflète le fait qu'il existe peu de référents actifs pour la population pédiatrique. Par ailleurs, l'utilisation d'un comparateur actif implique plutôt la réalisation d'études de non-infériorité¹⁷, ces dernières requièrent un nombre plus important de patients pour l'étude. Un nouveau problème se pose alors, car le nombre de patients disponibles est un facteur limitant. Enfin, la question de l'éthique se pose lorsqu'un placebo est utilisé chez la population pédiatrique.

L'accent est bien sûr porté sur la sécurité des médicaments destinés aux enfants. Le profil et la sévérité des effets indésirables étant différents entre enfants et adultes le Comité requiert des mesures de sécurité à long-terme. De plus, les effets sur la croissance et la maturation de l'organisme ne peuvent être observés chez les adultes.

¹⁷ Un essai de non-infériorité cherche à montrer qu'un traitement n'est pas inférieur au traitement de référence. L'objectif d'un tel essai impliquant un traitement A comparé au traitement de référence est de montrer que le traitement A n'est pas inférieur en terme de pourcentage de guérison au traitement de référence.

La référence à la modélisation et à la simulation dans les plans constitue une évolution majeure dans la réglementation. Les modèles les plus utilisés concernent des études de pharmacocinétiques alors que les modèles de pharmacodynamie sont plus rares (57).

B. Bilan à 5 ans

1. Contexte

Fin 2012, l'Agence européenne du médicament a publié un état des lieux de la réglementation sur les médicaments pédiatriques (61). Après 5 ans, l'Agence a commencé à avoir un certain recul sur les aspects qualitatifs et quantitatifs de la réglementation. Le bilan répond aux 3 principaux objectifs du Règlement : assurer la haute qualité des essais sur les médicaments pédiatriques, améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments au sein de la population pédiatrique et augmenter le nombre de médicaments pour les enfants (et les formulations adaptées à chaque âge). La Commission européenne a rédigé un rapport sur les enseignements à tirer de l'application du règlement pédiatrique, mais il doit être considéré comme un rapport intermédiaire ; une période d'au moins 10 ans sera nécessaire pour comprendre l'impact de la réglementation dans son intégralité. Il a été rédigé après consultation des États membres et de l'EMA (53). Sur la base des données publiée sur le site de l'EMA, l'Académie nationale de pharmacie¹⁸ a publié ses recommandations suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012 (33).

2. Résultats

2.1 Aspects quantitatifs

Le Comité pédiatrique a accepté plus de 600 PIP depuis le début de la mise en place du règlement : 453 concernaient de nouveaux médicaments non encore commercialisés dans l'Union européenne et 147 ont été soumis pour des médicaments déjà sur le marché et donc pour proposer une nouvelle indication, formulation ou voie d'administration. Trente-trois plans parmi tous ceux

¹⁸ L'académie nationale de pharmacie est une association reconnue d'utilité publique a été fondée en 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris. Elle travaille aux progrès des sciences et des techniques dans les divers domaines de la pharmacie, médicament, industrie pharmaceutique, aspect juridique, éthique, environnement... Elle a pour objectif d'étudier les sujets relatifs à ces domaines, de contribuer à la formation de professionnels de santé, de travailler au progrès des sciences, de conseiller les Pouvoirs publics et de développer les relations nationales et internationales dans ces domaines.

approuvés par le Comité, ont d'ores et déjà été achevés et ont donc mené à l'autorisation de nouveaux médicaments ayant une indication pédiatrique :

- 3 en 2008,
- 9 en 2009 et 2010,
- 8 en 2011,
- 4 en 2012.

Concernant les domaines thérapeutiques concernés par un PIP, les résultats sont les mêmes que précédemment : les 3 domaines ayant le plus de PIP soumis sont l'endocrinologie/gynécologie/métabolisme, les maladies infectieuses, et l'oncologie ; ces 3 aires thérapeutiques représentent chacune 10 % de la totalité des PIP soumis.

Il est important de noter que le Comité adopte rarement un plan qui est initialement soumis et demande ainsi, dans la plupart des cas, des modifications (61). En effet, cela n'est pas surprenant car ce plan nécessite d'être adapté lorsque les premiers résultats sortent. Un plan peut également être modifié suite à des problèmes de recrutement par exemple (53).

D'après les données de la base de données *EudraCT*, chaque année 350 à 400 essais cliniques incluent des enfants. Ces essais représentent 9 à 10% de la totalité des essais menés depuis 2009. Néanmoins, il est important d'étudier la proportion de ces essais et leur lien avec un PIP. Trois cent trente-quatre et trois cent trente-deux essais cliniques pédiatriques ont respectivement été menés en 2011 et 2012 ; vingt-trois pourcent de ces essais ont été menés dans le cadre d'un PIP. Ainsi, une nette augmentation des patients âgés de 0 à 17 ans participant à des études cliniques a été observée (53).

Au début de l'année 2013, la quantification du nombre de médicaments issus du règlement pédiatrique était la suivante (61) (33) :

- 10 nouveaux médicaments autorisés en pédiatrie via la procédure centralisée et 3 via la procédure nationale,
- 18 nouvelles indications pour des médicaments déjà commercialisés selon la procédure centralisée et 12 selon la procédure nationale,
- 3 nouvelles formulations pharmaceutiques adaptées aux enfants via la procédure centralisée et 6 via la procédure nationale.

Dans le cadre du concept d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, une seule autorisation a été délivrée ; l'incitation de l'exclusivité commerciale ne fonctionne donc pas pour ces médicaments. Les opportunités commerciales dans ce secteur sont aujourd'hui jugées insuffisantes pour l'emporter sur les risques économiques inhérents à la conception pharmaceutique. Les chercheurs rechignent à s'engager dans des essais sur des médicaments qui sont sur le marché depuis plusieurs années.

Les sociétés semblent craindre que l'exclusivité commerciale n'empêche pas les médecins de continuer à prescrire des médicaments contenant la même substance active hors-RCP, à un coût moindre, ou que les pharmaciens substituent des formes pour adultes à un prix inférieur à leurs médicaments (53).

2.2 Aspects qualitatifs

Les reports

Le rapport de la Commission a permis de souligner que le lancement de certains essais cliniques s'inscrivant dans un plan d'investigation pédiatrique a été reporté afin d'éviter des retards dans l'autorisation des médicaments correspondants destinés aux adultes. Cela concerne la très grande majorité des nouveaux médicaments. Ainsi, dans les prochaines années, une fraction importante des nouveaux médicaments devrait obtenir une autorisation pour l'usage pédiatrique (53).

Les sous-populations pédiatriques

Concernant l'analyse des sous-populations pédiatriques participant aux études cliniques, il faut noter que les nouveau-nés et jeunes enfants âgés de 0 à 23 mois ne faisaient pas l'objet d'essais avant 2008. En 2012, 1 172 nouveau-nés ont été inclus dans une étude clinique (61). Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients pédiatriques inclus dans une étude clinique en fonction de leur tranche d'âge.

Nombre d'individus	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouveau-nés prématurés	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Nouveau-nés	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Nourrissons et tout-petits	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Enfants	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescents	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Total	2 840	313	430	4 137	5 517	25 553	39 895

Tableau 4 : Nombre d'enfants inclus dans une étude clinique, entre 2006 et 2012, en fonction de leur tranche d'âge (53).

L'AMM en vue d'un usage pédiatrique

Certaines substances actives obtiennent un financement de l'Union européenne ; cela est possible car elles concernent les besoins thérapeutiques pédiatriques les plus urgents (Partie 3 – II.D.5.1). Au bout de 5 ans, 16 projets incluant 20 substances actives non protégées par un brevet ont obtenu un financement de l'UE (53) ; l'inventaire des études prioritaires sur les médicaments pédiatriques hors-brevet compte 66 substances (Annexe).

Les mesures de sécurité à long-terme

L'un des objectifs du règlement pédiatrique est d'augmenter les informations sur les médicaments utilisés chez les enfants. Pour cela, les sociétés ont pour obligation de soumettre aux autorités compétentes toute donnée sur l'efficacité ou la sûreté des médicaments autorisés pour la population pédiatrique. Ainsi, depuis 2008, plus de 18 000 rapports d'étude sur environ 2 200 médicaments ont été soumis aux autorités compétentes. Après évaluation de ces rapports au niveau national ou européen, des rapports d'évaluation ont été publiés et dans certains cas des recommandations ont été établies visant à modifier le RCP du médicament. Afin d'assurer la sécurité et l'efficacité pédiatrique de médicaments déjà commercialisés, 221 changements de notice RCP ont été effectués (53).

3. Conclusion

Les résultats à 5 ans paraissent encourageants même si cette période reste encore un délai insuffisant pour présager de la portée du règlement. Ils sont dans le prolongement de ce qui a été observé 2 ans auparavant. L'application de la réglementation implique de nouvelles stratégies de développement chez de nouvelles populations. Par conséquent, un certain temps de mise en œuvre est à prendre en compte pour réellement évaluer son impact. Cette problématique se rajoute au délai de mise en place et de réalisation d'une étude clinique. De plus, il faut faire attention à ne pas retarder le développement du médicament destiné aux adultes. Ainsi, se superposent de nombreux enjeux.

Depuis 2008, plus de 600 plans d'investigation pédiatrique ont été approuvés. Toutefois, seule une petite partie d'entre eux est actuellement terminée. Cette situation s'explique par la durée des phases de développement qui durent couramment plus de 10 ans, et par le report pratiquement systématique des études pédiatriques. Ce nombre élevé de reports n'était à l'origine pas prévu (53).

La réalité a montré que les mesures incitatives afin de rendre disponible les médicaments à la population pédiatrique, n'ont pas porté leur fruit. Le nombre de dossiers de PIP soumis selon la procédure *PUMA* visant à autoriser des substances actives qui ne sont plus sous brevet en vue d'un usage pédiatrique, est très inférieur à ceux soumis pour de nouveaux médicaments (33).

Au-delà des statistiques concernant les PIP, il est encourageant de noter que le nombre d'études cliniques pédiatriques est en constante augmentation depuis 2009.

Au niveau de la procédure, il paraît important de faciliter les procédures de modification au moment des échanges entre les firmes pharmaceutiques et les autorités étant donné qu'une décision du Comité intervient dans la plupart du temps après modification du plan. La Commission a donc l'intention de modifier le format et le contenu des demandes d'approbation et de modification des plans (53).

En parallèle des études d'efficacité, des études de galénique sont effectuées. Ainsi de nombreuses innovations sont développées :

- de nouveaux dispositifs tels que des micropompes,
- des formulations utilisant des excipients réellement inertes pour l'enfant,
- de nouvelles méthodologies évitant de cumuler les essais chez l'enfant comme l'évaluation du goût virtuellement avec des langues électroniques (33).

On aurait pu penser que l'accent mis sur le développement de médicaments pédiatriques aurait pu avoir des conséquences négatives sur les médicaments pour d'autres catégories de la population. Néanmoins, ce n'est que dans de rares cas que la conception de nouveaux médicaments a été retardée ou abandonnée en raison des coûts et des exigences supplémentaires liés au développement pédiatrique (53).

C. Exemple du domaine thérapeutique des anti-cancéreux

1. Contexte

Le règlement avait pour but de faciliter l'accès aux médicaments anti-cancéreux qui sont développés chez l'adulte, mais également d'augmenter significativement le nombre de ces médicaments en développement clinique dans la population pédiatrique (62). Plus de 80% des enfants ayant un cancer peuvent être traités avec les thérapies actuelles, mais la pathologie cancéreuse est l'une des premières causes de mortalité chez l'enfant de plus d'un an. Chaque année, 3 000 enfants et adolescents meurent d'un cancer en Europe (63).

2. État des lieux en oncologie

En 2013, Vassal *et al.* ont publié un bilan dans le *Clinical Cancer Research* d'une analyse des 5 premières années de soumission des PIP en oncologie. Cette analyse a été faite à partir des données publiques publiées sur le site de l'EMA (64). En 2012, le domaine de l'oncologie pédiatrique se place au second rang du nombre de PIP déposés. Néanmoins, le nombre de nouvelles molécules développées en phase I dans le domaine de l'oncologie pédiatrique reste bas en Europe. Afin de répondre à cette problématique, Vassal *et al.* ont donc analysé les informations disponibles concernant les PIP et les dérogations déposés pour les médicaments anti-cancéreux (63).

Pour chaque plan sont décrits les indications, la forme pharmaceutique et la voie d'administration, la (ou les) sous-population(s) pédiatrique(s) concernée(s) ainsi que le titre des études devant être menées (64).

En Juin 2012, 45 plans avaient déjà été approuvés :

- 15 PIP pour le traitement des leucémies et/ou lymphomes,
- 13 PIP pour le traitement des tumeurs solides malignes,
- 6 PIP pour le traitement des tumeurs cérébrales,
- 9 PIP pour les soins de support traitant les nausées et vomissements, la thrombopénie et l'anémie, l'hyperuricémie.

Pour plus de 80 % de ces plans, leur lancement a été différé et seulement 8 PIP étaient terminés au mois de juin 2012.

Entre juillet 2007 et juin 2012, 28 nouveaux médicaments anti-cancéreux ont obtenu une AMM ; vingt-six de ces médicaments ont un mécanisme d'action qui concerne les tumeurs pédiatriques. Parmi ces 26 médicaments (63) :

- Huit molécules sont concernées par un PIP approuvé par l'EMA.
- Quatorze médicaments ont obtenu une dérogation malgré leur mécanisme d'action pertinent.
- Quatre ont obtenu l'AMM pour une utilisation chez la population pédiatrique : l'everolimus, la nelarabine, le thiotepa et la 6-mercaptopurine sous forme de suspension orale.

En effet, la réglementation européenne a prévu un système de dérogation pour éviter les expérimentations inutiles chez les enfants. Une dérogation pour un médicament est possible lorsque la pathologie traitée par le médicament n'existe pas chez les enfants (Partie 3 – III.C.1) (1). Une liste des pathologies cancéreuses ne concernant pas les enfants a été établie par l'EMA permettant aux médicaments traitant ces pathologies d'obtenir une dérogation. Ainsi une dérogation est obtenue pour un médicament traitant un cancer chez l'adulte, alors que de par son mécanisme d'action il pourrait agir sur une tumeur de l'enfant (63).

3. Exemple du Crizotinib

Le Crizotinib est un antinéoplasique de la classe des inhibiteurs des protéines kinases. Les tumeurs cibles de ce médicament doivent présenter une mutation du gène ALK (anaplastic lymphoma kinase) : la translocation EML4-ALK. Il est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules des patients adultes (65). De par l'absence de cancer du poumon chez l'enfant, le crizotinib a obtenu une dérogation pour ne pas déposer de PIP et par conséquent ne pas mettre en place d'études pour le développement de la molécule chez les enfants en Europe. Or, dans plus de 60 % des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules la mutation NPM-ALK est présente. Aux États-Unis, le crizotinib est en phase I pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grande cellules avec le gène ALK muté chez les enfants. Cette thérapie est l'illustration parfaite de l'impact négatif de la liste de médicaments pour lesquels une dérogation est émise (63).

4. Conclusion

Le développement de thérapies anticancéreuses est clairement impacté par le règlement pédiatrique. Néanmoins, l'accès aux essais en phase précoce n'est pas encore facilité et de nombreux enfants étant en phase avancée de leur tumeur ne sont pas inclus dans ces études. Le principal point négatif et facteur responsable de la non-accessibilité de certaines thérapies est la prise en considération de l'indication du médicament chez l'adulte et non son mécanisme d'action.

Par conséquent, pour considérer les besoins thérapeutiques pédiatriques il est important que les autorités compétentes travaillent en collaboration avec les groupes de travail en oncologie pédiatrique.

Conclusion et Perspectives

Bientôt 7 ans après l'implémentation du règlement pédiatrique, les premières analyses de l'impact sur le développement des médicaments pédiatriques ont déjà été publiées par l'EMA et la Commission, mais également par de nombreux professionnels de santé directement concernés par cette nouvelle réglementation. Le premier point positif concerne l'augmentation de la proportion des études pédiatriques par rapport à l'ensemble des essais menés en Europe. L'autre point positif est l'augmentation du nombre de patients âgés de moins de 18 ans participant aux études. Il est bien sûr important de noter que les PIP aboutissent bel et bien à de nouveaux médicaments pour les enfants, ainsi qu'à de nouvelles indications, formulations et voies d'administration. Mais en 5 ans de nombreux aspects sont critiqués et doivent être revus afin d'améliorer la mise en pratique du règlement.

Le premier état des lieux de la part de l'Agence européenne du médicament, a été publié après 5 ans de pratique (61). Il apparaît encourageant, mais ce délai est trop court pour conclure sur la portée de cette législation pédiatrique. En effet, il a fallu un temps d'adaptation à l'ensemble des acteurs du développement des médicaments pédiatriques, mais également à ceux du développement des médicaments en général. Ce sont de nouvelles stratégies de développement qui doivent être adoptées chez parfois de nouvelles populations.

Si l'on prend l'exemple des nouveau-nés et jeunes enfants âgés de 0 à 23 mois, jusqu'en 2008 ils ne faisaient pas l'objet d'essais cliniques. De plus, ce sont réellement de nouvelles stratégies de développement, car pour tout nouveau médicament destiné aux adultes ou pour toute nouvelle soumission d'une nouvelle indication, formulation ou forme pharmaceutique un PIP doit être soumis. Ainsi la nouvelle réglementation ne concerne pas uniquement les médicaments destinés aux enfants. Dans ce contexte, il paraît nécessaire de ne pas retarder le développement des médicaments destinés aux adultes tout en respectant la réglementation afin d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments destinés à la population pédiatrique. Ainsi, afin de faciliter la mise en œuvre d'un plan tout en respectant la population pédiatrique, le Comité pédiatrique intervient dans la grande majorité des cas pour demander une modification du plan.

L'un des problèmes majeurs observés au cours des premières années de mise œuvre du règlement concerne les procédures de modification d'un plan. Elles sont trop longues et trop compliquées ; il paraît donc nécessaire que la Commission assouplisse les mesures pour faciliter les échanges entre les sociétés pharmaceutiques et les autorités. Afin d'aider à l'enregistrement d'un plus grand nombre

de médicaments et favoriser les extensions d'indications en pédiatrie, il faut donc accélérer l'usage du règlement.

Il ne faut pas ignorer que ce règlement est un poids pour les firmes pharmaceutiques. Il impose de nombreuses obligations comme celle de soumettre le plan dès les premières phases de développement d'un médicament. Une société qui s'engage dans la soumission d'un plan prend par conséquent le risque que les recherches soient interrompues à un stade ultérieur si la molécule n'est ni sûre ni efficace. À ce jour, il est encore trop tôt pour faire un bilan sur le nombre de plans achevés et non achevés ; bien entendu, tous les plans ne débouchent pas sur un médicament approuvé ayant une indication pédiatrique (53). Pour une firme qui commercialise un médicament en vue d'un usage pédiatrique, l'identification du médicament par un symbole aurait pu être une façon de récompenser le médicament en plus des récompenses prévues par le règlement. Mais cet objectif n'est pas le seul pour lequel l'utilisation d'un symbole a été proposée. Le Comité a donc décidé que l'identification d'un médicament à usage pédiatrique est trop complexe pour y répondre par un unique symbole. La sécurité d'utilisation d'un médicament chez un enfant est dépendante des différentes sous populations pédiatriques en plus des différents dosages et formulations existants (33).

Un autre point qui n'est pas à négliger est l'éventuelle répétition des essais. Une évolution pourrait se faire vers une obligation pour les firmes s'engageant dans la conception de médicaments dans des domaines similaires, de mener leurs études avec des paramètres similaires. L'*EMA* risquerait bien sûr de se heurter à la réticence des firmes qui devraient partager leurs données avec des concurrents dans les premiers stades du développement de leur médicament. Cette stratégie coopérative est bien sûr souhaitable dans l'intérêt de la population pédiatrique, mais ne se verra que dans de rares cas (53).

À tout cela s'ajoute le problème du prix. La directive de transparence a défini que ce sont les États membres qui publient les critères sur lesquels les autorités compétentes fixent le prix des médicaments (66). Chaque État membre fixant son prix et le pourcentage de remboursement des médicaments, les recherches supplémentaires pour obtenir l'AMM en vue d'un usage pédiatrique ne sont donc pas récompensées suite à la négociation des prix. Dans ce contexte, l'Agence européenne du médicament prévoit d'accepter les plans prévus pour l'obtention d'une AMM en vue d'un tel usage qui ne couvrent que certaines tranches d'âge, et non toute la population pédiatrique (53).

En prenant l'exemple de l'oncologie pédiatrique, la mise en pratique de la législation a permis de déceler une des éventuelles modifications à adopter. En effet, l'*EMA* publie des listes de médicaments ou de classes thérapeutiques pouvant obtenir une dérogation à la soumission d'un PIP. Dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, cette liste n'est pas bénéfique et de surcroît elle est un

désavantage au développement de nouveaux médicaments pédiatriques. Les réseaux de professionnels exerçant en cancérologie sont d'avis d'annuler la liste de l'EMA des médicaments pouvant bénéficier d'une dérogation (63).

Les nombreuses contraintes imposées au développement pédiatrique sont de forts stimulants à l'innovation. De par le manque de spécialités pédiatriques disponibles, des préparations pharmaceutiques de bonne qualité doivent être mises à disposition. Ainsi, les pharmaciens hospitaliers ou officinaux réalisent des préparations magistrales, hospitalières ou officinales¹⁹ dans le respect des Bonnes pratiques de préparations (BPP). De telles préparations réalisées à petite échelle sont définies comme des médicaments. Depuis 2004, les pharmacies à usage intérieur (PUI) et les établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé se doivent de déclarer à l'ANSM les préparations hospitalières réalisées. Les rapports publiés sur ces pratiques montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique. En 2010, elles représentaient la moitié de la totalité des préparations. Néanmoins, une chute du nombre de préparations hospitalières a été observée en 2010. Concernant les préparations magistrales, une grande partie de ces préparations réalisées par les pharmaciens d'officine sont également à visée pédiatrique en sortie d'hospitalisation. La carence en spécialités pédiatriques est donc toujours d'actualité ; il paraît donc important d'identifier et de standardiser ces préparations (33).

L'une des découvertes encourageantes du premier bilan est l'inclusion de méthodes de modélisation et de simulation au sein des PIP. Néanmoins, l'effet de l'âge sur les cibles pharmacodynamiques est encore mal connu. Les modèles mécanistes et les biomarqueurs de la réponse pharmacodynamique sont actuellement plus rares que les modèles pharmacocinétiques ; de même pour les modèles de sécurité en pré-AMM. Cela est tout à fait compréhensible car le profil de sécurité d'un médicament se détermine dans les années post-AMM. Les connaissances sur les modèles de sécurité et pharmacodynamiques devraient s'accroître dans les années à venir. Par conséquent l'on devrait retrouver de plus en plus de tels modèles dans les études incluant dans les PIP (58). Néanmoins, il est important que l'utilisation de la modélisation ne soit pas abusive et qu'elle reste un outil de prédiction.

En aval de la réalisation des études et de l'obtention de l'AMM, une communication aux pédiatres doit être organisée afin que les données soient utilisées dans l'exercice quotidien de leur fonction. De nombreuses études ont montré que les praticiens n'ont pas conscience de l'impact des

¹⁹ Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales sont respectivement mises en œuvre extemporanément sur prescription pour un patient déterminé, soit préparées à l'avance, stockées et destinées à plusieurs patients, mais délivrées sur prescription médicale, soit enfin préparées sur la base d'une formule standardisée, stockées et délivrées sur conseil du pharmacien.

médicaments prescrits hors-RCP à des enfants. Les habitudes de prescription des médecins sont malheureusement influencées par leur expérience professionnelle plutôt que par les informations scientifiques figurant dans le RCP des médicaments (53). À ce jour, les médicaments prescrits hors-AMM sont difficilement identifiables et quantifiables. Par conséquent, on ne peut définir la proportion de PIP soumis pour ces médicaments, mais l'on peut facilement imaginer que cette proportion est très faible. En effet, les médicaments prescrits hors-AMM sont dans tous les cas prescrits et l'obtention d'une AMM pour une nouvelle indication n'augmenterait pas leur volume de vente.

Une réponse à la problématique de l'utilisation de spécialités pharmaceutiques hors-AMM peut être apportée par la nouvelle loi de santé publique n° 2011-2012 du 29 décembre 2011. Cette loi aborde entre autres, le sujet du renforcement de la sécurité sanitaire du médicament par l'encadrement des prescriptions non conformes à l'AMM (33). Ces dispositions entrées en vigueur en mai 2012 sont appelées des recommandations temporaires d'utilisation (RTU). L'ANSM peut encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM lorsqu'un besoin thérapeutique n'est pas couvert (absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte) et que le rapport bénéfice/risque soit présumé favorable. Les RTU ont pour objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments en mettant en place un suivi organisé des patients par les firmes concernées (67). Cette procédure peut donc être considérée comme une alternative face au manque d'impact de la réglementation pédiatrique sur l'utilisation hors-AMM des médicaments.

Le premier bilan de l'Agence européenne du médicament à 5 ans a donc permis d'observer un impact positif de la législation pédiatrique, mais a également soulevé des points critiques. Néanmoins il faudra attendre 2017, que la Commission présente un rapport abordant les effets économiques des récompenses et des mesures d'incitation, mais également la répercussion sur la santé publique (53).

Bibliographie

1. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.** Règlement (CE) n° 1901/2006 du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. *Journal officiel de l'Union européenne*. 27 Décembre 2006, pp. 1 - 19.
2. Union européenne. *Institut national de la statistique et des études économiques*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2013.] <http://www.insee.fr>.
3. **Le Conseil de la Communauté économique européenne.** Directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. 9 Février 1965, pp. 369-373.
4. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ? *Leem*. [En ligne] 5 Mai 2011. [Citation : 15 Avril 2013.] <http://www.leem.org>.
5. **Aulois-Griot, Marine.** La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. *Médecine & Droit*. Juillet-Août 2008, Vol. 2008, 91, pp. 114-120.
6. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.** Directive 2001/20/CE 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. *Journal officiel des Communautés européennes*. 1 Mai 2001, pp. 34 - 44.
7. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Code de la santé publique*.
8. What we do. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 24 Avril 2013.] <http://www.ema.europa.eu>.
9. Paediatric Regulation. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 20 Février 2014.] <http://www.ema.europa.eu>.
10. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 20 Février 2014.] <http://www.ema.europa.eu>.
11. CHMP. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 24 Avril 2013.] <http://www.ema.europa.eu>.
12. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 29 Avril 2013.] <http://www.ansm.sante.fr>.
13. Médicaments en pédiatrie. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 27 Mai 2013.] <http://www.ansm.sante.fr>.
14. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Décision DG n°2013-57 du 11 février 2013 portant sur la création du Groupe de travail « pédiatrie ». 11 Février 2013, pp.1-2.
15. Comités de protection des personnes. *Nouvelles règles de la recherche biomédicale*. [En ligne] [Citation : 15 Mai 2013.] <http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr>.
16. **Chemtob-Concé, Marie-Catherine.** Autorisation de mise sur le marché et durée du certificat complémentaire de protection pour les médicaments. *Médecine & Droit*. Janvier-Février 2008, Vol. 2008, 88, pp. 29-33.

17. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.** Règlement (CE) n°469/2009 du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments. *Journal officiel de l'Union européenne*. 16 Juin 2009, pp. 1-10.
18. **Ministère de la santé et des solidarités.** Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. *Journal officiel de la République française*. 30 Novembre 2006.
19. **La Commission des communautés européennes.** Directive 2005/28/CE du 8 avril 2005. *Journal officiel de l'Union européenne*. 9 Avril 2005, pp. 13 - 19.
20. Arrêté du 8 janvier 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique. *Journal officiel de la République Française*. 27 janvier 2007, 23, pp. 1774
21. Communiquer des données de santé. *Commission nationale de l'informatique et des libertés*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2014.] <http://www.cnil.fr>
22. **Pascale OLIVIER-ABBAL.** Vigilance des essais cliniques. Janvier 2014.
23. **Gregory L. Kearns, Pharm.D., Ph.D., Susan M. Abdel-Rahman, Pharm.D., Sarah W. Alander, M.D., Douglas L. Blowey, M.D., J. Steven Leeder, Pharm.D., Ph.D., and Ralph E. Kauffman, M.D.** Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *The new england journal of medicine*. 18 September 2003, Vol. 349, pp. 1157-1167.
24. **Françoise Reboul Salze.** La recherche clinique en pédiatrie. *Séminaires Ketty Schawrtz – Inserm*. 2010, pp. 1-52.
25. Le Code de Nuremberg - 1947. *Fonds de recherche Santé Québec*. [En ligne] [Citation : 26 Juin 2013.] <http://www.frsq.gouv.qc.ca>.
26. Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. *WMA*. [En ligne] [Citation : 26 Juin 2013.] <http://www.wma.net/fr/>
27. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne.** Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel des Communautés européennes*. 28 Novembre 2001, pp. 67 - 128.
28. **Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) et Organisation mondiale de la Santé (OMS).** Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. 2003.
29. **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).** Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. *ICH*. April 1996.
30. **EMA.** Note for guidance on clinical investigation of medical products in paediatric. *ICH topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99*. January 2001.
31. **Rial-Sebbag, Emmanuelle.** Vulnerability, children and medical research. *Médecine & Droit*. November-December 2011, Vol. 2011, 111, pp. 231-234.
32. **Michèle Gagnan.** Les prélèvements sanguins chez l'enfant. *Le Médecin du Québec*, Juin 2005, Vol 40, n°6.

33. Académie nationale de pharmacie. *Promouvoir les médicaments pédiatriques*. 16 mai 2012, pp.1-8.
34. **Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne**. Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne. *Journal officiel de l'Union européenne*. 30 Avril 2004, pp. 1 - 33.
35. **Le Conseil de la Communauté économique européenne**. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel de l'Union européenne*. 30 Avril 2004, pp. L 136/34 - L 136/57.
36. Définition et modalité des AMM. ANSM. [En ligne] [Citation : 10 Mai 2013.] <http://www.ema.europa.eu>.
37. **La commission des communautés européennes**. Règlement (CE) n° 1234/2008 du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. *Journal officiel de l'Union européenne*. 12 Décembre 2008, pp. 7-24.
38. **Commission des communautés européennes**. Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004. 29 Septembre 2004, pp. 1-57.
39. Questions sociales et santé. *Sénat*. [En ligne] [Citation : 13 Mai 2013.] <http://www.senat.fr>.
40. Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application. *La Revue Prescrire*. Novembre 2007, Vol. 27, 289, pp. 858 - 862.
41. Paediatric Committee. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 27 Mai 2013.] <http://www.ema.europa.eu>.
42. **European Medicines Agency**. *Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe*. 2010. pp. 1-37. EMA/794083/2009.
43. *European Medicines Agency*. *Paediatric needs*. [En ligne] [Citation : 30 Mai 2013.] <http://www.ema.europa.eu>.
44. **Yamashiro Y, Martin J, Gazarian M, Kling S, Nakamura H, Matsui A, Cucchiara S, Aloï M, Wynn EL, Mulberg AE**. Drug development: The use of unlicensed/off-label medicines in pediatrics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 55, November 2012, Vol. 5, pp. 506-510.
45. Mandatory e-reporting essentials. *EudraVigilance*. [En ligne] 9 Avril 2013. [Citation : 3 Juin 2013.] <http://www.eudravigilance.ema.europa.eu>.
46. **Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, Arlett P**. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Archives of disease in childhood*. April 2001, Vol. 84, 4, pp. 337-339.
47. **Ufer M, Kimland E, Bergman U**. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. March 2004, Vol. 13, 3, pp. 147-152.
48. **European Medicines Agency**. *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children*. 2004. pp. 1-6. EMEA/126327/2004.
49. **Coté CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C**. Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics*. April 2000, Vol. 105, pp. 805-814.

50. Priority list of off-patent medicines. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 30 Mai 2013.]
51. Priority list of off-patent medicines. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 10 Avril 2014.] <http://www.ema.europa.EMA/PDCO/98717/2012>. Rev. 2013/14
52. **European Medicines Agency**. *Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission regarding the symbol*. 2007. pp. 1-3. EMEA/498247/2007. <http://www.ema.europa.EMA/98717/2012>. Rev. 2012
53. **Commission européenne**. Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. 24 Juin 2013, pp. 1-31.
54. **Boone, B.** La réglementation sur les médicaments pédiatriques : un jeu d'enfant ? *Healthcare Executive*. Avril 2009, n°46, pp. 1-6.
55. Paediatric medicine – Supporting information - Clinical trials . *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 18 Avril 2014.] <http://www.ema.europa>.
56. **Communication de la Commission**. Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006. *Journal officiel de l'Union européenne*. 28 Janvier 2009, pp. 1 - 4.
57. **Manolis E, Osman TE, Herold R, Koenig F, Tomasi P, Vamvakas S, Saint Raymond A.** Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans. *Pediatric Anesthesia*. 2011, 21, pp. 214–221.
58. **Bellanti F, Della Pasqua O.** Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011, 67 (Suppl 1), pp. 75-86
59. Surveillance des médicaments. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 25 avril 2014.] <http://www.ansm.sante.fr>.
60. **Olski TM, Lampus SM, Gherarducci G, Saint Raymond A.** Three years of paediatric regulation in the European Union. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011, Vol.67, pp. 245-52.
61. Successes of the Paediatric Regulation after 5 years. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 12 Avril 2014.] <http://www.ema.europa>.
62. **Vassal G.** Will children with cancer benefit from the new European Pediatric Medicines Regulation? *European Journal of Cancer*. 2009, Vol. 45, pp. 1535-46.
63. **Vassal G, Georger B, Morland B.** Is the European Pediatric Medicine Regulation Working for Children and Adolescents with Cancer? *Clinical Cancer Research*. 17 January 2013, Vol. 19, 1315-25.
64. Product specific decision. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 09 Avril 2014.] <http://www.ema.europa>.
65. XALKORI 200 mg et 250 mg gélules (crizotinib). *Vidal*. [En ligne] [Citation : 10 Avril 2014.] <http://www.vidal.fr/actualites>.
66. **Le Conseil de la Communauté économique européenne**. Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie.
67. Recommandations Temporaires d'Utilisation. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 25 avril 2014.] <http://www.ansm.sante.fr>.
68. **Maryse Lapeyre Mestre**. Placebo – Définitions, intérêt, utilisation. Janvier 2014

Annexe

Inventaire des priorités pour les études sur les médicaments pédiatriques hors-brevet (50)

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Cardiology	(refer also to 'nephrology' for hypertension)		
	amiodarone	Supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on pharmacokinetics (PK), efficacy and long-term safety.
	enalapril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	propranolol	Supraventricular tachycardia	Data on PK, efficacy and safety.
	tetrastarch (hydroxyethyl starch)	Shock, cardiac failure	Data on efficacy and safety versus normal saline solution (NaCl 0.9%).*
* Please note that there is a need for international consensus on the definition of 'shock' in neonates, and any medicine development should take this into consideration.			
Child & adolescent psychiatry			
	fluoxetine	Major depressive disorder (MDD) with psychotic symptoms	Data on short and long term-safety.
		General anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	Data on short and long term-safety and efficacy.
Dermatology	(refer also to 'immunology' and 'rheumatology')		
Endocrinology			
	androstanolone gel	Micropenis/severe hypospadias	Data on PK, efficacy and safety.
	cholestyramine	Hypercholesterolaemia	Data on efficacy and safety in children from 6 years. Palatable formulation.
	glibenclamide	Diabetes mellitus type II	Data on PK, efficacy and safety in children from 10 years.
	metformin	Impaired glucose tolerance in obese children for prevention of type II diabetes	Data on PK, efficacy and safety in children from 6 years.
		Small-for-gestational-	Data on PK, efficacy and

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Gastroenterology	(refer also to 'immunology')	age children with precocious/early/rapidly progressing puberty	safety.
		Polycystic Ovary Syndrome	Data on PK, efficacy and safety.
		bisacodyl	Constipation
		macrogol	Constipation
	omeprazole	Ulcer prophylaxis in intensive care unit (ICU) patients	Data on long-term efficacy, safety, all age groups; age-appropriate formulation.
			Data on long-term efficacy, safety, all age groups.
			Data on PK, safety, efficacy for intravenous and gastric (i.e. via feeding tube) use.
Haematology/ Haemostaseology			
	alteplase	Deep vein thrombosis, acute arterial thrombosis, catheter-related arterial thrombosis	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulation. All age groups including neonates.
	unfractionated heparin	Anticoagulation	Data on PK, efficacy and safety.
Immunology	(refer also to 'oncology', 'gastroenterology' and 'rheumatology')		
	azathioprine	Crohn's disease	Data on efficacy and safety in combination with biologicals such as anti tumour necrosis factor (TNF); age-appropriate formulation.
		Ulcerative Colitis (chronic relapsing)	Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery.
		Severe atopic dermatitis	Data on efficacy and safety.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulations.
	ciclosporin	Nephrotic syndrome	Data on PK, long-term efficacy and safety.
		Juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis, macrophage activation syndrome (MAS) / haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), juvenile dermatomyositis	Data on PK, long-term efficacy and safety.
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [including combination with biologicals such as anti-TNF].
		Ulcerative Colitis (chronic relapsing)	Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery.
		JIA	Data on long-term safety.
		Juvenile dermatomyositis, childhood scleroderma, JIA-related uveitis	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic lupus erythematosus	Data on PK, efficacy and safety.
	mycophenolate mofetil	Short and long term immunosuppression for prevention of graft rejection and graft versus host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)	Data on PK, efficacy and safety.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		Renal, heart and liver transplantation	Data on PK, efficacy and safety (renal transplantation: 0-2 years, heart and liver transplantation: all age groups)
		Chronic autoimmune hepatitis	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic lupus erythematosus nephritis, nephrotic syndromes	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, scleroderma, JIA-related uveitis	Data on PK, efficacy and safety.
Infections	(refer also to 'pneumology')		
	amphotericin B	Mycotic infections	Data on efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, including neonates and preterm infants.
	clindamycin	Osteomyelitis; infections caused by Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and Methicillin resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Data on PK (unless available) in all age groups; relevant tissue and fluid levels; short- and long-term efficacy and safety.
	ganciclovir	Cytomegalovirus infection	Data on PK, efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, neonates, and preterm infants. Age-appropriate oral formulation.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
	isoniazid (H) rifampicin (R) ethambutol (E) pyrazinamide (Z)	Tuberculosis	Age-appropriate fixed dose combinations: HRZE, HRZ, HR PK and dose recommendations.
	itraconazole	Invasive mycotic infections, aspergillosis, chronic granulomatous disease, febrile neutropenia, cystic fibrosis.	Data on PK, efficacy and safety.
	vancomycin	Sepsis caused by Staphylococci and non-pyrogenic streptococci	Data on optimal dosing and monitoring regimen: PK/pharmacodynamics and safety based efficacy studies in preterm and term neonates and infants. Age-appropriate formulation for neonates.
Intensive care / anaesthesiology	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'haematology', 'infections', 'neonatology' and 'pain')		
	clonidine	Pain, sedation in ICU	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulations.
	propofol	Short-term sedation for procedures	Data on PK, efficacy and safety; age group < 1 month.
Metabolism			
	alendronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in idiopathic juvenile osteoporosis, in human immunodeficiency virus (HIV) patients	Data on efficacy and short- and long-term safety (oral use).
	pamidronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in	Data on efficacy and short- and long-term safety (intravenous use).

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		idiopathic juvenile osteoporosis, in HIV patients	
Neonatology	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'infections', 'intensive care/anaesthesiology', 'neurology', 'pain')		
	allopurinol	Cerebral neuroprotection in hypoxic ischemic encephalopathy	Proof of concept – if this is shown, data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	lidocaine	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	spironolactone	Bronchopulmonary dysplasia, ascites, oedema	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	topiramate	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation. Age-appropriate formulation.
Nephrology/urology	(refer also to 'cardiology')		
	amiloride	Nephrogenic diabetes insipidus, symptomatic treatment of nephrotic syndrome	Data on PK, efficacy and long-term safety; age-appropriate formulation.
	amlodipine	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety, age group < 6 years; neurodevelopmental adverse reactions; age-appropriate formulation.
	labetalol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety for acute blood pressure reduction
	metoprolol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety.
Neurology	(refer also to 'neonatology', 'metabolism')		
	tetrabenazine	Dystonia, movement disorders, extrapyramidal dyskinesia.	Data on PK, efficacy and safety; iv-formulation.
	thiopental	Status epilepticus	Data on efficacy and safety. Comparative study in ICU patients.
	valproate	Generalised epilepsy, partial onset seizures,	PK and safety for high dose treatment.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		status epilepticus	PK, safety and efficacy in infants < 2 months. Efficacy and safety for status epilepticus with iv-formulation.
Oncology	(refer also to 'immunology')		
	cyclophosphamide	Central nervous system tumours, Germ-cell tumours, Ewing sarcoma, retinoblastoma, soft-tissue sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia	Data on long-term safety.
		High dose (120-200 mg/kg) treatment before allogenic and autologous HSCT for various conditions	Data on safety and long term/late effects.
	daunorubicin	Lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Data on PK and efficacy in infants.
	etopophos	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions	Data on PK, short and long term safety in all paediatric age groups.
	fludarabine	Before allogenic HSCT for various conditions	Data on PK, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	gemcitabine	Lymphoma	Data on PK, efficacy and safety particularly in infants.
	ifosfamide	Bone and soft-tissue sarcoma, nephroblastoma, lymphoma	Data on PK in children with a single kidney, long-term follow up of kidney function and evaluation of other long-term sequelae.
		Solid tumours and ALL	Data on PK, efficacy and (long-term) safety; need to define lower age

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
			group.
	irinotecan	Solid tumours	Data on PK in children below the age of 3 years, efficacy and safety.
	melphalan	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions.	Data on PK, efficacy, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	topotecan	Soft-tissue and Ewing sarcoma	Data on PK and efficacy in all age groups.
Anti-emetic	granisetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post operative	Data on efficacy and safety; all age groups in particular from birth to less than 2 years of age.
Pain	(refer also to 'intensive care', 'neonatology')		
	carbamazepine	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	clonidine	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulations.
	diclofenac	Perioperative pain	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulations (rectal, intravenous); age group 0 -12 months.
	gabapentin	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	ibuprofen (parenteral)	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety (including risk of infection) of parenteral formulation.
Pneumology	(refer also to 'infections', 'immunology', 'intensive care')		
	azithromycin	In e.g. cystic fibrosis (CF), severe persistent asthma	Data on PK, anti-inflammatory efficacy, safety; all paediatric age groups.
		Prevention of respiratory infection in CF and neuromuscular disorders	Data on PK, efficacy and safety.
	dornase alfa	CF	Data on PK, efficacy and safety; age group below the age of 5 years.
		Primary ciliary	Data on PK, efficacy and

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		dyskinesia, non-CF bronchiectasis	safety; all paediatric age groups.
	flucloxacillin	Prevention of respiratory infection in CF, neuromuscular disorders, non-CF bronchiectasis, immune deficiency	Data on PK, efficacy and safety (CF-patients identified by neonatal screening).
	hypertonic saline solution	Primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis	Data on efficacy and safety.
	intranasal corticosteroids	Sleep-related breathing disorder	Data on PK, safety and efficacy, particularly in children < 4 years of age.
	montelukast (parenteral)	Severe post-bronchiolitis wheeze	Data on PK, safety and efficacy; iv-formulation.
Rheumatology	(refer also to 'immunology')		
	cyclophosphamide	Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis	Data on PK, efficacy and safety.
	ibuprofen	JIA, inflammatory conditions	Data on efficacy and long-term safety.
	intravenous immunoglobulin	Juvenile dermatomyositis	Data on efficacy and safety.
	triamcinolone	JIA	Data on safety and efficacy for intra-articular injection; age group < 6 years.

Abbreviations

ALL	Acute lymphoblastic leukaemia
CF	Cystic fibrosis
DM II	Diabetes mellitus Type II
HIV	Human immunodeficiency virus
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation
ICU	Intensive care unit
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmacokinetics
PUMA	Paediatric use marketing authorisation
TNF	Tumour necrosis factor

TITRE en Anglais

Paediatric investigation plan: ethical and regulatory aspects

RESUME en Anglais

The Regulation (EC) n° 1901/2006, entered into force on 26 January 2007, aims to facilitate the accessibility of medicinal products for use in the paediatric population, ensuring also ethical and quality researches. It requires paediatric investigation plan to be developed for each new application for marketing authorisation or variation, or application for paediatric use marketing authorisation. This legislation requires new development strategies for stakeholders in medicine development. In 2012, the European Medicines Agency published a five-year report. The number of children enrolling in a study and the number of products with new paediatric indications and formulations show encouraging signs. Nevertheless, a five-year of implementation is too short for prediction of the Regulation outcome. Besides, some aspects must be improved for patients and industrial stakeholders' interests.

RESUME en français

Le règlement (CE) n° 1901/2006, entré en vigueur le 26 janvier 2007, a pour but de faciliter l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique tout en assurant des recherches éthiques et de qualité. Il impose l'élaboration d'un plan d'investigation pédiatrique pour toute nouvelle demande ou modification d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ou pour toute demande d'AMM en vue d'un usage pédiatrique. Cette législation impose de nouvelles stratégies de développement pour les acteurs du développement du médicament. En 2012, l'Agence européenne du médicament a publié un état des lieux à 5 ans qui est encourageant de par l'augmentation du nombre de patients mineurs participant aux études et l'aboutissement de ces plans en de nouveaux médicaments, nouvelles indications ou formulations. Néanmoins, ce délai est trop court pour présager de la portée du règlement. À côté de cela, certains aspects du règlement doivent être améliorés dans l'intérêt des patients et des acteurs des firmes pharmaceutiques.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES

Plan d'investigation pédiatrique – Mineur (enfant) – Essai clinique – Autorisation de mise sur le marché – Éthique – Réglementation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Houin Georges