

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 octobre 2016
Par Mlle Louise Tournoy**

**Interprétation du règlement (CE) n°1901/2006 :
quelle récompense pour la réalisation d'études
pédiatriques ?**

**Plan d'investigation pédiatrique et conditions d'obtention d'une prolongation
de la protection de propriété industrielle pour l'aripiprazole (Abilify®, Otsuka)**

Membres du jury :

Président : M. TARTAR André, Professeur, Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : M. SERGHERAERT Eric, Professeur, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mlle TIQUET Laure, Docteur en Pharmacie, ANSM, Saint-
Denis



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Table des matières	6
Remerciements	7
Liste des abréviations	8
Introduction	9
Première partie : Réglementation européenne relative aux médicaments à usage pédiatrique ; autorisation de mise sur le marché et droits de propriété industrielle	12
I. Règlement (CE) N°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique	13
A. Le règlement pédiatrique	13
B. Le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO)	13
C. Plan d'investigation pédiatrique (PIP)	15
II. Réglementation sur la propriété industrielle encadrant les médicaments à usage humain	17
A. Brevets	17
B. Certificat Complémentaire de Protection (CCP)	17
C. Prorogation du certificat complémentaire de protection (CCP)	18
III. Procédure réglementaire de plan d'investigation pédiatrique (PIP)	21
A. Préparation d'une demande de PIP	21
B. Évaluation et approbation de la demande de PIP, de dérogation et report	25
C. Conformité au plan d'investigation pédiatrique (<i>Compliance check</i>)	27
Deuxième partie : Plan d'investigation pédiatrique et prolongation de la protection de propriété industrielle : aripiprazole (Abilify®, Otsuka)	29
I. Aripiprazole : aspects réglementaires et cliniques	30
A. Mise sur le marché de l'aripiprazole	30
B. Pathologies, diagnostic et traitements	31
II. L'aripiprazole en pédiatrie	33
A. Première indication pédiatrique : schizophrénie	34
B. Les plans d'investigations pédiatriques de l'Abilify®	36
C. Deuxième indication pédiatrique : troubles bipolaires de type I	38
III. Interprétation du règlement pédiatrique : quelle récompense pour la réalisation d'études chez l'enfant ?	40
A. Brevet et CCP de l'aripiprazole	40
B. Demandes de prorogation du CCP auprès des offices de brevets	41
C. Interprétation du règlement pédiatrique quant aux conditions d'obtention de la prorogation de CCP	45
Conclusion	50
Annexe	51
Tables des figures et tableaux	54
Références bibliographiques	55

Remerciements

Monsieur le Professeur Tartar, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de prendre connaissance de mon travail. Je vous remercie pour les enseignements et conseils donnés tout au long de mes années d'études à la faculté.

Monsieur le Professeur Sergheraert, je vous remercie d'avoir accepté de me conseiller et d'avoir inspiré ce sujet de thèse. Merci également pour votre encadrement et vos enseignements en particulier durant ma dernière année de spécialisation en affaires réglementaires et droit pharmaceutique.

Laure, tu me fais l'honneur de participer à ce jury et de prendre connaissance de mon travail. Je te remercie pour tes conseils et ta bienveillance qui me conforte dans mon choix professionnel. Merci pour ton amitié.

Un grand merci à toute ma famille, vous m'avez toujours fait confiance. Merci pour votre soutien et votre présence pendant mes études. Merci pour votre encouragement lors de l'écriture de ce travail. Je dédie particulièrement cette thèse à Mamé.

Merci Pierre-André, pour ton amour et ton soutien au quotidien pendant nos études et durant le temps passé pour ce travail. Merci à mes amis, pour toutes ces riches années passées ensemble à la fac et au delà. Merci Aline, pour ta relecture et tes corrections judicieuses.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CE	Commission Européenne
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité des médicaments à usage humain)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament) anciennement EMEA
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FWG	<i>Formulation Working Group</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> (Comité pédiatrique)
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PUMA	<i>Paediatric-Use Marketing Authorisation</i> (Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS	<i>Reference Member State</i> (Etat Membre de Référence)
SAWP	<i>Scientific Advice Working Party</i>
SMR	Service Médical Rendu
UE	Union Européenne

Introduction

Avant sa mise sur le marché au sein de l'Union Européenne, un médicament à usage humain¹ doit faire l'objet d'études approfondies afin de garantir son efficacité, sa sécurité et sa qualité en vue de son utilisation pour la population cible(1). Dans le cas d'un usage pédiatrique, il arrive, et pour certaines pathologies il est même très fréquent, que de telles études n'aient pas été réalisées dans cette population et que le médicament soit utilisé dans le cadre d'une indication approuvée uniquement chez l'adulte.

Au moment de l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, le 26 janvier 2007, nommé au cours de cette thèse, « règlement pédiatrique », 50% des médicaments utilisés chez l'enfant n'ont pas été étudiés spécifiquement dans cette population et ne sont pas utilisés nécessairement pour la même indication ou la même maladie chez l'adulte(2).

L'absence de médicaments adaptés à la population pédiatrique entraîne un manque d'information concernant le dosage à utiliser, ce qui augmente les risques d'effets indésirables et notamment les décès(1). De part ce manque d'information, les erreurs médicales, incluant justement des erreurs de dosage, déjà plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes, doivent être prises en considération comme une preuve de danger pour ces populations(3).

Au-delà des risques d'erreurs médicales et d'effets indésirables, l'absence de médicaments adaptés à la population pédiatrique peut aussi entraîner une inefficacité du traitement due à un sous-dosage, privant cette population du bénéfice des avancées thérapeutiques, de formulations ou de modes d'administration adaptés(1).

Le troisième considérant de la directive européenne 2001/20/CE, sur la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain énonce qu'au vue des dangers d'une utilisation hors AMM des médicaments, le besoin en essais cliniques sur les médicaments pour l'usage pédiatrique est réel. En effet, les enfants représentent une population vulnérable et il est important de mettre tout en œuvre pour assurer leur protection notamment par le développement de médicaments appropriés aux différentes classes d'âge(4).

¹ Médicament à usage humain : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions organiques chez l'homme.

L'*International Conference on Harmonisation* (ICH) a émis dès 2000, une ligne directrice pour les recherches cliniques portant sur des médicaments pour l'usage pédiatrique. Elle décrit le besoin en études cliniques pédiatriques et les différents types d'études pouvant convenir à cette population, le besoin en formulations spécifiques mais aussi les différences selon les sous-ensembles de la population pédiatrique(5).

Afin de motiver les industries pharmaceutiques à faire des recherches chez les enfants, le règlement pédiatrique instaure à la fois des obligations mais également des incitations et récompenses pour les efforts de recherche effectués.

L'agence européenne du médicament (EMA) par le biais d'un comité pédiatrique spécialement créé, le PDCO, encadre dorénavant la manière dont les essais pédiatriques doivent être effectués. Les études à mettre en place sont proposées par les industriels et sont inscrites dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé par le PDCO.

Une des incitations les plus importantes à la réalisation des études pédiatriques pour un médicament est la prolongation de la protection de propriété industrielle de celui-ci. Cette « extension pédiatrique » des droits sera le sujet majeur de cette thèse et sera développé de manière théorique par la description des textes juridiques et des procédures réglementaires puis par l'exemple d'un médicament autorisé en Europe, l'aripiprazole (Abilify®, Otsuka). Il est donc intéressant de voir comment peuvent coexister des obligations réglementaires sur la recherche clinique et une récompense juridique.

Dans une première partie sera décrit les aspects juridiques de la protection de propriété industrielle et de la mise sur le marché des médicaments à usage humain, en particulier ceux utilisés en pédiatrie. Les notions de brevet et certificat complémentaire de protection seront décrites. Puis le « règlement pédiatrique » de 2007 sera présenté, ainsi que les fonctions du comité pédiatrique, la procédure de demande de PIP et les récompenses et incitations pour les industries pharmaceutiques dans le cadre de recherches pédiatriques.

Dans une seconde partie sera exposé l'historique de l'aripiprazole, médicament neuroleptique développé dans les années quatre-vingt-dix par le laboratoire Otsuka, pour le traitement de la schizophrénie mais également des troubles bipolaires de type I. Les essais pédiatriques mis en place pour ce médicament et les actions réglementaires, administratives et juridiques afin de le

réaliser ce PIP et d'obtenir l' « extension pédiatrique » seront décrites. Les exigences des instances réglementaires quant au développement pédiatrique et les divergences de décisions des Offices de brevets européens concernant l' « extension pédiatrique » seront discutées.

Première partie : Réglementation européenne relative aux médicaments à usage pédiatrique ; autorisation de mise sur le marché et droits de propriété industrielle

I. Règlement (CE) N°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique

A. Le règlement pédiatrique

Le règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments pédiatriques, désigné par la suite en tant que « règlement pédiatrique » est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Il établit un système d'exigences, de récompenses et d'incitations pour assurer le développement de médicaments à usage humain en vue de répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques de la population pédiatrique, sans soumettre des enfants à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

Les objectifs de ce règlement sont :

- de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique
- d'assurer des recherches éthiques et de haute qualité concernant le développement de médicaments pour l'enfant
- d'assurer, au cours du temps, que la majorité des médicaments utilisés pour les enfants sont spécialement autorisés à cet usage.
- d'assurer la disponibilité d'informations de haute qualité sur les médicaments à usage pédiatrique.

Il décrit la création d'un comité pédiatrique (PDCO) au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et introduit la notion de plan d'investigation pédiatrique (PIP)(6).

B. Le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO)

Avec ce règlement, une nouvelle entité au sein de l'EMA est créée, il s'agit du Comité Pédiatrique ou PDCO (*Paediatric Committee*), dont la responsabilité est de fournir des avis sur le développement des médicaments pour l'usage pédiatrique.

1. Les Missions du PDCO

Les missions principales du PDCO sont notamment les suivantes :

- il se charge de l'évaluation du contenu des PIP portant sur un médicament qui lui est soumis, ainsi que des demandes de dérogations et de reports et émet un avis à ce sujet ;
- il donne son avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage pédiatrique sur demande du CHMP ou d'une autorité compétente de l'Union Européenne ;
- il donne un avis quant à la conformité d'une demande d'AMM ou de modification d'AMM par rapport au PIP approuvé ;
- il participe à l'élaboration d'un réseau européen de recherche en pédiatrie à l'EMA ;
- il fournit des conseils sur des questions relevant des médicaments pédiatriques à la demande de l'EMA ou de la Commission Européenne ;
- il fait l'inventaire des besoins thérapeutiques pour la population pédiatrique(7).

2. Composition du PDCO

Le PDCO est décrit à l'article 4 du règlement pédiatrique, il se compose de :

- cinq membres du comité des médicaments à usage humain (CHMP²) et leurs suppléants, nommés par le CHMP ;
- un membre et un suppléant désignés par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée par des membres désignés par le comité des médicaments à usage humain ;
- trois membres et trois suppléants désignés par la Commission Européenne, pour représenter les professionnels de santé ;
- trois membres et trois suppléants désignés par la Commission Européenne, pour représenter les associations de patients.

Les membres du PDCO sont nommés pour un mandat de trois ans renouvelable. Lors des réunions du PDCO, ils peuvent être accompagnés d'experts. Le comité pédiatrique élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois. Les noms et les qualifications des membres sont rendus publics par l'EMA.

² Le comité des médicaments à usage humain (CHMP ou *Committee for Medicinal Products for Human Use*) est le comité de l'EMA responsable de la préparation des opinions sur les demandes concernant les médicaments à usage humain.

C. Plan d'investigation pédiatrique (PIP)

1. **Objectifs**

Le plan d'investigation pédiatrique ou PIP, est décrit à l'article 2 du règlement pédiatrique comme un programme de recherche et de développement visant à garantir la collecte des données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique.

Comme décrit à l'article 15 du règlement pédiatrique, la proposition de plan d'investigation pédiatrique est élaborée par la firme pharmaceutique. Le PIP doit préciser le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique.

2. **Obligations**

Conformément à l'article 7 du règlement pédiatrique, toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) présentée en application de l'article 6 de la directive 2001/83/CE, c'est-à-dire une demande d'AMM pour un médicament non encore autorisé dans l'Union Européenne n'est réputée valable que si elle comprend, en plus des renseignements et documents visés à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, l'un des éléments suivants:

- les résultats de toutes les études effectuées et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé;
- une décision de l'EMA accordant une dérogation spécifique au produit;
- une décision de l'EMA accordant une dérogation par classe conformément à l'article 11 du règlement pédiatrique;
- une décision de l'EMA accordant un report.

De la même manière et conformément à l'article 8 du règlement pédiatrique, les exigences décrites à l'article 7 sont également applicables aux demandes d'autorisation de nouvelles indications, y compris d'indications pédiatriques, de

nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administration de médicaments autorisés qui sont couverts par un certificat complémentaire de protection, ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un certificat complémentaire de protection. Ces obligations ne sont pas applicables aux médicaments génériques, médicaments à usage bien établi, homéopathiques et à base de plantes.

D'autres obligations sont formulées via ce règlement, mais ne seront pas développées dans cette thèse. En effet, conformément à l'article 45 du règlement pédiatrique, dans un objectif d'amélioration de l'information sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique, il est demandé aux titulaires d'une AMM, de soumettre toutes les données sur les études pédiatriques finalisées avant la date d'entrée en vigueur du règlement pédiatrique et quelles que soient les procédures par lesquelles les médicaments concernés ont été autorisés.

De la même manière, conformément à l'article 46 du règlement pédiatrique, les titulaires doivent également, à partir de l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, soumettre les données issues des études pédiatriques dans les six mois après la fin des études

3. *Incitations et récompenses*

Afin d'inciter le développement des médicaments pour un usage pédiatrique, des mesures sont mise en œuvre par la réglementation. Les demandes d'évaluations des plans d'investigations pédiatriques et les demandes de dérogation et de report sont gratuites. A la fin de la réalisation des études, l'évaluation de la conformité au PIP approuvé est également gratuite.

De plus, à tous les stades du développement d'un médicament, un avis scientifique peut être demandé au CHMP sur les recommandations du groupe de travail nommé SAWP (*Scientific Advice Working Party*). L'EMA donne par ce biais un avis sur les tests et études appropriés pour le développement du médicament en question. Cet avis scientifique est gratuit pour les questions concernant le développement de médicaments pour l'usage pédiatrique(6).

Mais la récompense la plus importante concerne les droits de propriété industrielle de la molécule et la prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection (CCP) aussi appelée « extension pédiatrique » du CCP.

Afin de mieux comprendre les enjeux de cette « extension pédiatrique », la réglementation relative à la propriété industrielle des médicaments, c'est à dire les

notions de brevet d'un médicament, de certificat complémentaire de protection (CCP) et de prorogation de ce CCP, sera décrite dans la suite de cette première partie.

II. Réglementation sur la propriété industrielle encadrant les médicaments à usage humain

A. Brevets

Comme toutes inventions, les produits pharmaceutiques désignés comme étant le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament doivent être protégés par un brevet afin de ne pas être copiés. Les brevets pharmaceutiques sont délivrés, comme tous les autres brevets, pour une période de 20 ans à compter du dépôt et moyennant le paiement des annuités.

Cependant, les produits pharmaceutiques nécessitent également une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de pouvoir être commercialisés. L'industriel ne peut alors profiter de l'exclusivité commerciale de son produit qu'une fois autorisé sur le marché en tant que médicament à usage humain, par une autorité compétente.

L'obtention de cette autorisation peut prendre plusieurs années car le médicament doit auparavant démontrer son efficacité, sa sécurité et sa qualité vis-à-vis d'une ou plusieurs indications thérapeutiques.

Pour compenser la période durant laquelle le brevet ne peut pas être exploité, un titre spécial a été créé dans la Communauté Européenne, le Certificat Complémentaire de Protection (CCP), qui prolonge les droits du propriétaire d'un brevet pharmaceutique(8).

B. Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

L'Union européenne souhaite assurer une protection suffisante au développement de médicaments dans un souci de santé publique mais aussi afin d'encourager la recherche pharmaceutique. La période qui s'écoule entre le dépôt d'une demande de brevet pour un nouveau médicament et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament réduit la protection effective conférée par le brevet à une durée insuffisante pour amortir les investissements effectués dans la recherche(8).

Le règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992 créé dans cette perspective un certificat complémentaire de protection (CCP) pour les médicaments au niveau européen, qui est un titre autonome pour lequel le brevet de base est requis, mais qui confère au produit une protection propre à ce CCP. Il est aujourd'hui abrogé par le règlement CE n° 469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009, celui-ci sera désigné par la suite par « règlement CCP ».

Le certificat est délivré par un Etat Membre où est présentée la demande et à la date de cette demande, conformément à l'article 3 du règlement CCP :

- le produit est protégé par un brevet de base en vigueur;
- le produit, en tant que médicament, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité conformément à la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;,
- le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat ;
- l'autorisation de mise sur le marché est la première autorisation du produit, en tant que médicament. dans la Communauté Européenne.

Selon l'article 7 du règlement CCP, cette demande doit être déposée dans un délai de six mois à compter de la date d'obtention de l'AMM du produit en tant que médicament. Le certificat confère les mêmes droits que ceux conférés par le brevet de base et la protection est limitée à la spécialité couverte par l'AMM, et conformément aux articles 4 et 5 du règlement CCP.

L'article 13 de ce même règlement prévoit que le certificat débute au terme légal du brevet de base, pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne, réduite d'une période de cinq ans. Elle ne peut dépasser 5 ans à compter de l'expiration du brevet de base.

C. Prorogation du certificat complémentaire de protection (CCP)

Conformément à l'article 36 du règlement pédiatrique, lorsqu'une demande présentée conformément à l'article 7 ou 8 du règlement pédiatrique, c'est-à-dire une demande d'AMM pour un nouveau produit ou une demande d'autorisation d'une nouvelle indication, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'une nouvelle voie d'administration de médicaments autorisés couverts par un CCP, ou par un brevet

pouvant donner lieu à l'octroi d'un CCP, comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, le titulaire du brevet ou du CCP a droit à une prorogation de six mois de ce certificat. Cette prorogation de CCP est aussi appelée « extension pédiatrique ».

Cette extension s'applique également lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé 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 et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné. En effet, le règlement pédiatrique a pour but d'inciter les industriels à la réalisation de recherches en pédiatrie. L'objectif visé n'est pas uniquement l'obtention de nouvelles AMM pour des indications thérapeutiques chez l'enfant, mais plus généralement l'acquisition d'informations relatives à l'usage pédiatrique des médicaments.

Conformément à l'article 7 paragraphe 4 et 5 du règlement CPP, la demande de prorogation d'un certificat déjà délivré doit être déposée au plus tard deux ans avant l'expiration du certificat et pendant cinq ans après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, toute demande de prorogation du certificat déjà accordé peut être introduite au plus tard six mois avant l'expiration du certificat, c'est-à-dire entre le 26 janvier 2007 et le 26 janvier 2012. La période du CCP ne peut faire l'objet que d'une seule prorogation, conformément à l'article 13 paragraphe 3 du règlement CCP.

En théorie, la prorogation d'un CCP est octroyée sous réserve que les conditions suivantes soient satisfaites. :

- toutes les études pédiatriques inscrites au PIP approuvé par le PDCO doivent avoir été réalisées ; le PDCO évalue la conformité des études réalisées au regard du PIP approuvé auparavant ;
- les résultats des études doivent apparaître dans les annexes³ de l'AMM du médicament, afin que des informations à jour sur l'utilisation du médicament en pédiatrie soient disponibles pour les professionnels de santé, pour autant que l'information soit jugée utile pour le patient par l'autorité compétente, que toutes les indications pédiatriques concernées aient été approuvées ou non ;
- le médicament doit être autorisé dans tous les Etats membres de l'Union Européenne.

³ Les annexes de l'AMM sont les documents suivants : Annexe I ou résumé des caractéristiques du produit (RCP), Annexe II, Annexe IIIA ou étiquetage et Annexe IIIB ou notice, contenant l'ensemble des informations pertinentes sur le médicament, pour les professionnels de santé (RCP) et pour les patients (notice).

Si la demande est conforme à l'ensemble des mesures figurant dans le PIP approuvé, mené à son terme, et si le résumé des caractéristiques du produit reflète les résultats d'études effectuées selon le PIP approuvé, l'autorité compétente inclut dans l'autorisation de mise sur le marché une déclaration attestant la conformité de la demande au PIP approuvé, mené à son terme, qui sera désignée par la suite en tant que « déclaration de conformité ».

Au moment de l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, trois cas de figure sont donc possibles :

le cas d'un médicament ne possédant pas encore d'AMM dans l'Union Européenne, s'applique alors en cas de demande d'AMM, l'article 7⁴ du règlement pédiatrique ;

- le cas d'un médicament possédant une AMM dans l'UE et encore couvert par des droits de propriété industrielle, peut s'appliquer alors, en cas de demande de nouvelle indication, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration pour ce médicament, l'article 8⁵ du règlement pédiatrique ;
- le cas d'un médicament possédant une AMM dans l'UE et n'étant plus couvert par des droits de propriété industrielle :

Dans ce cas et afin d'inciter également le développement pédiatrique pour les médicaments qui ne seraient plus couverts par un brevet ou CCP, le règlement pédiatrique prévoit une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ou PUMA. Ce cas particulier sera présenté ici mais ne sera pas développé plus en détails au cours de cette thèse.

Une PUMA est définie à l'article 2 du règlement pédiatrique comme une autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait plus l'objet d'un CCP, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission d'un CCP, et couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit concerné.

⁴ Toute demande d'AMM pour un médicament non encore autorisé dans l'UE n'est réputée valable que si elle comprend les résultats de toutes les études effectuées selon un PIP approuvé sauf en cas de dérogation ou de report de ces études.

⁵ Les exigences décrites à l'article 7 sont également applicables aux demandes d'autorisation de nouvelles indications, y compris d'indications pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administration de médicaments autorisés qui sont couverts par un CCP, ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un CCP.

Le développement d'une PUMA doit suivre un PIP approuvé. En récompense l'AMM bénéficiera de 10 ans de protection commerciale. L'EMA met à disposition une liste de médicaments non protégés par un brevet et considérés comme devant être développés en priorité pour la population pédiatrique.

Il est donc intéressant de constater le lien entre les deux règlements décrits précédemment : le règlement pédiatrique et celui concernant les certificats complémentaires de protection des médicaments. En effet, la récompense mise en place par le règlement pédiatrique fait apparaître la notion de prorogation de certificat dans le cadre du règlement concernant les CCP. Mais cette récompense ne peut être octroyée qu'après de nombreuses étapes, en particulier celles de la procédure réglementaire de plan d'investigation pédiatrique, qui sera décrite ci-après.

III. Procédure réglementaire de plan d'investigation pédiatrique (PIP)

A. Préparation d'une demande de PIP

La procédure de plan d'investigation pédiatrique peut donc s'appliquer dans les différents cas cités précédemment. La procédure en tant que telle sera la même, seule variera la période de développement du médicament au moment de laquelle la demande sera faite.

1. *En amont de la soumission*

L'EMA doit être informée de la demande de PIP, de dérogation ou de report par une lettre d'intention. Cette lettre doit être envoyée au moins deux mois avant le début de la procédure de demande.

Pour un nouveau médicament, à moins d'une justification, la demande devrait être présentée à un stade précoce du développement du produit afin que, le cas échéant, les études pédiatriques puissent être conduites en temps opportun avant le dépôt des demandes d'AMM, au plus tard avant la fin des études pharmacocinétiques chez l'adulte, ce qui coïncide avec les études initiales de tolérance ou au début des études de phase II chez l'adulte (preuve de concept)(9).

2. *Format et contenu de la demande de PIP, de dérogation et de report*

Pour la rédaction de demande de PIP, des modèles à compléter sont disponibles sur le site de l'EMA(10).

Section A : Partie administrative et informations sur le produit

Cette section contient les données administratives concernant la demande :

- le nom et l'adresse du demandeur et de la personne à contacter
- le nom de la substance active
- le type de médicament : chimique, biologique, vaccin, produit de thérapie génique ...
- les détails sur le médicament
- le statut d'autorisation de mise sur le marché du médicament
- les avis d'autorités compétentes concernant le développement pour la population pédiatrique
- le statut de médicament orphelin, le cas échéant
- le type de demande d'AMM prévue par la suite (AMM, extension, modification).

Section B : Vue d'ensemble du développement du produit

La section B est une partie clinique contenant l'information sur la pathologie ciblée et une discussion sur les similarités et les différences entre les enfants et les adultes ; des informations sur le produit et son mode d'action ainsi que des discussions sur l'intérêt du produit et les besoins thérapeutiques.

Section C : Demande de dérogation spécifique à un produit

Cette section décrit la justification pour une demande de dérogation à un plan d'investigation pédiatrique spécifique au produit.

Le besoin de développement de médicaments à usage pédiatrique peut donc être dérogé pour certaines classes de médicaments. En accord avec la réglementation pédiatrique, le PDCO définit et adopte une liste de dérogations par classe, indiquant les cas dans lesquels une demande de dérogation à un PIP peut être demandée.

Les raisons qui peuvent être émises pour justifier une demande de dérogation à un PIP sont les suivantes :

- Le médicament ou la classe de médicament n'est probablement pas efficace, ni sûr pour une partie ou pour la totalité de la population pédiatrique ;
- La maladie concernée n'existe que chez l'adulte, ou n'existe pas dans une partie de la population pédiatrique ;
- Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les populations adultes.

Lorsque la dérogation est octroyée, il est précisé pour quels sous-ensembles de la population pédiatrique et pour quelles pathologies elle s'applique. Cela signifie que la dérogation peut être complète (pour l'ensemble de la population pédiatrique) ou partielle (pour un sous-ensemble).

Section D : Proposition de plan d'investigation pédiatrique

Dans cette section, le demandeur présente un résumé des mesures planifiées ou en cours concernant le développement pharmaceutique ainsi que les études planifiées pour répondre aux besoins relatifs à une forme pharmaceutique, une formulation, un dosage ou une nouvelle voie d'administration compatible avec l'utilisation dans la classe d'âge déterminée.

Elle se compose d'une partie discutant des données existantes et de la stratégie générale proposée pour le développement pédiatrique du médicament. Cette partie comprend les données sur l'indication du PIP, le sous-ensemble pédiatrique concerné.

Développement d'une formulation pédiatrique

Il est ensuite précisé, le cas échéant, la stratégie de développement de la formulation du médicament de façon générale puis plus spécifiquement en faisant mention des différentes mesures planifiées ou en cours concernant le développement pharmaceutique du médicament.

Les différentes problématiques qui devront être prises en compte sont :

- le besoin d'une formulation spécifique, car l'utilisation d'un médicament chez la population pédiatrique implique le besoin de développer une forme pharmaceutique spécifique au sous-groupe pédiatrique concerné ;
- les problématiques potentielles liées à l'utilisation de certains excipients et l'anticipation du niveau d'exposition à ces excipients ;
- l'acceptabilité du médicament, qui a une forte conséquence sur l'adhésion de l'enfant à son traitement. Il sera donc important de développer des formes pharmaceutiques adaptées aux différents sous-groupes de la population pédiatrique et de mettre en œuvre des dispositifs d'administration spécifiques par exemple ;
- la précision de la dose délivrée à l'enfant, qui a un impact important sur la sécurité et l'efficacité du traitement ;
- les délais de développement de cette formulation ou forme pharmaceutique appropriée.

Le demandeur présente une liste des mesures et études prévues et en cours pour répondre à ces différentes problématiques.

Études non cliniques

En ce qui concerne les études non cliniques, les points qui doivent être pris en considération lors de la demande de PIP sont les suivants :

Pour la pharmacologie :

- la nécessité d'une preuve de concept pour l'utilisation du médicament par la population pédiatrique, notamment via des études sur des modèles in vitro ou in vivo ;
- la nécessité de mettre en œuvre des études pharmaco-dynamiques chez des animaux juvéniles ;
- le besoin de générer des données pertinentes concernant la pharmacologie de sécurité par des études sur modèles in vitro ou in vivo, études centrées sur l'analyse de fonctions spécifiques du système physiologique.

Pour la toxicologie : le besoin d'études de toxicité comme la neurotoxicité, l'immunotoxicité ou la néphrotoxicité.

Le demandeur est invité à suivre les lignes directrices sur le développement non clinique et à présenter dans sa demande une liste des études non cliniques qu'il prévoit pour le développement du médicament dans la population pédiatrique.

Études cliniques

Cette partie présente la justification de la stratégie de développement clinique. Le demandeur décrit ici en détails les études cliniques prévues ou déjà en cours pour le développement pédiatrique (type, design, méthodologie, justification de la dose, type de contrôle, justification des sous-ensembles choisis ...).

Les différents aspects à considérer pour le demandeur sont par exemple :

- Pour les études pharmacocinétiques et de pharmacodynamie : les différences entre adultes et enfants ou l'identification de biomarqueurs ;
- Pour les études de sécurité et d'efficacité : le besoin d'études pour la recherche de doses spécifiques, une description des critères d'évaluation selon les sous-ensembles pédiatriques.

Section E : Demande de report

Le demandeur peut solliciter un report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le PIP qu'il présente. Ces

demandes doivent être justifiées sur le plan scientifique, technique ou par des raisons de santé publique.

Les reports sont accordés lorsque les études sur l'adulte doivent être entamées avant celles sur la population pédiatrique ou encore quand la réalisation d'études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la réalisation d'études chez l'adulte.

Le PDCO adopte un avis sur le report de certaines études et précise les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement de ces études.

B. Évaluation et approbation de la demande de PIP, de dérogation et report

1. Validation de la demande

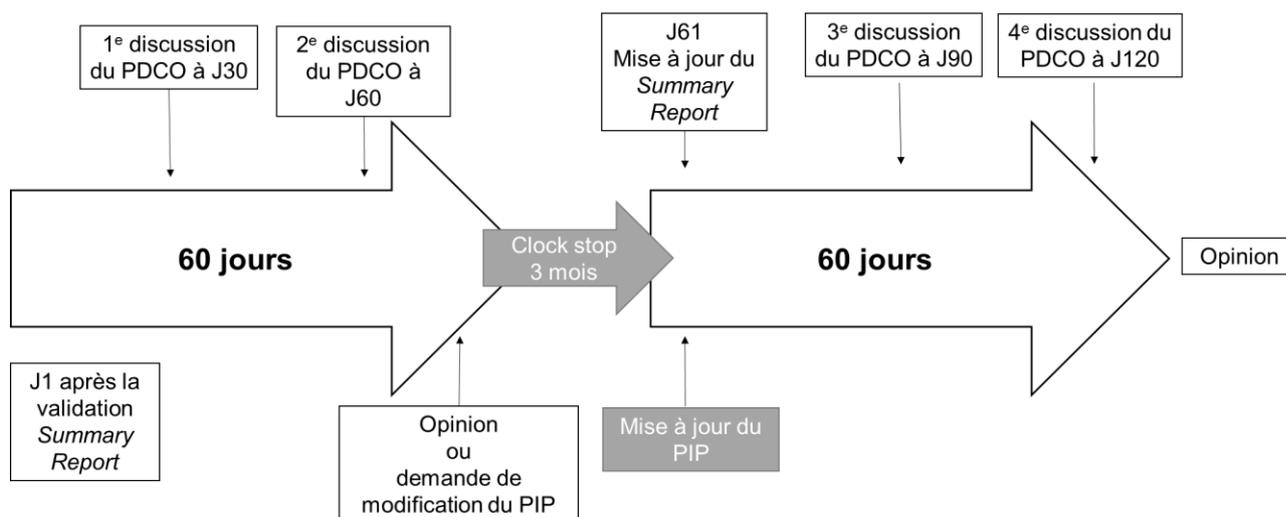
La soumission de la lettre d'intention correspond approximativement à soixante-dix jours avant le début de la procédure. Par la suite, le rapporteur et le *Peer Reviewer* (qui agit sensiblement comme un co-rapporteur) pour cette demande sont désignés et la demande est déposée à trente jours avant le début de la procédure.

L'EMA précise des dates pour la soumission des demandes afin de faire coïncider les calendriers avec les réunions du PDCO.

La validation de la demande s'étale sur une sur une période de trente jours avant le début de la procédure durant laquelle le PDCO prépare un « *Summary Report* ». Ce rapport contient la position du demandeur, les commentaires du coordinateur de l'EMA, du rapporteur et du *Peer Reviewer* du PDCO(9).

2. Procédure et délai d'évaluation

FIGURE 1 PROCEDURE ET DELAIS D'EVALUATION D'UNE DEMANDE DE PIP



Les demandes sont évaluées en soixante jours et discutées durant les réunions du PDCO au trentième et soixantième jour. Au soixantième jour, le comité adopte une opinion ou demande au laboratoire d'effectuer des modifications du PIP proposé. Dans ce dernier cas un arrêt d'horloge (« clock-stop ») de trois mois débute.

Au redémarrage du calendrier, le « *Summary Report* » est mis à jour suite à la mise à jour du PIP par le demandeur, à nouveau le PDCO discute du contenu du PIP lors de ses réunions et donne son opinion au cent-vingtième jour. L'opinion est par la suite adoptée par l'EMA et publiée sur son site(9).

3. Évaluation du dossier et groupes de travail au sein du PDCO

Le PDCO évalue pour chaque domaine (qualité, clinique, non clinique) les différentes mesures et études proposées par le demandeur et leurs justifications en fonction des besoins thérapeutiques de la population pédiatrique.

Il adopte une opinion quant à ces mesures et établit une liste précise des études que devra mettre en œuvre le demandeur afin de respecter le PIP. Il précise les tranches d'âge et les indications pour lesquelles il octroie une dérogation.

Il indique la date à laquelle le PIP doit être finalisé, si le produit doit être suivi sur le long terme du point de vue de la sécurité et si l'une ou plusieurs des études peuvent être reportées.

Afin d'évaluer au mieux les demandes de PIP, le PDCO se compose de ces différents groupes de travail :

- *Formulation Working Group* : donne son avis sur la qualité du médicament et sur la formulation au regard de son utilisation en pédiatrie
- *Non-clinical Working Group* : donne son avis sur les aspects non cliniques de la demande de PIP
- *Modelling and Simulation Working Group* : donne son avis sur la méthodologie des essais cliniques de la demande de PIP(11).

4. Modification d'un PIP

L'article 22 du règlement pédiatrique prévoit que le PIP puisse être modifié, si nécessaire, dans le cas, par exemple où certaines mesures ne seraient pas réalisables, ne seraient plus appropriées ou si modifications ont un impact sur les éléments clés de la décision de l'EMA concernant le PIP. La soumission d'une demande de modification du PIP approuvé peut également être nécessaire en cas de nouvelles informations pouvant impacter le calendrier prévisionnel des études en cours.

Une demande de modification d'un PIP approuvé doit alors être soumise au PDCO. Elle aura la même structure que la demande initiale mais le demandeur complétera uniquement les sections qu'il souhaite modifier. Il existe aussi des périodes pour le dépôt des demandes de modifications afin que la discussion puisse avoir lieu lors des réunions du comité pédiatrique(10).

C. Conformité au plan d'investigation pédiatrique (*Compliance check*)

A la suite de la réalisation du PIP, la firme est à même de faire pour son médicament, une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification, telle que visée aux articles 7 ou 8 du règlement pédiatrique.

Concernant ces demandes et conformément à l'article 28 du règlement pédiatrique, lorsque l'autorisation est accordée, les résultats de toutes ces études ou les décisions de dérogations ou de reports, sont inclus dans les annexes de l'AMM (RCP et/ou notice) pour autant que l'information soit jugée utile pour le patient par l'autorité compétente, que toutes les indications pédiatriques concernées aient été approuvées ou non. Si la demande est conforme à toutes les mesures figurant dans le PIP approuvé, mené à son terme, et si les annexes de l'AMM du médicament

reflètent les résultats des études effectuées selon le PIP approuvé, l'autorité compétente inclut dans l'autorisation de mise sur le marché une déclaration attestant la conformité de la demande au PIP approuvé, mené à son terme, cette « déclaration de conformité » est référencée à l'article 28(3) du règlement pédiatrique.

Comme précisé à l'article 23 du règlement pédiatrique, la vérification de la conformité au PIP est effectuée par le PDCO pour une procédure centralisée et par l'Etat Membre de référence pour les autres procédures (reconnaissance mutuelle ou décentralisée). L'état membre de référence peut solliciter l'avis du PDCO sur cette vérification. L'avis du PDCO peut également être sollicité par le demandeur avant le dépôt de l'autorisation ou de la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette déclaration de conformité décrite à l'article 28(3) du règlement pédiatrique ainsi que l'inscription des données issues des études menées dans le cadre du PIP, sont prérequis à l'obtention de la prorogation de six mois de la période du CCP du produit, décrite à l'article 36 du règlement pédiatrique.

Suite à cette description des différents textes concernant le développement des médicaments pour l'utilisation pédiatrique et le certificat complémentaire de protection des médicaments ainsi que de la procédure réglementaire de plan d'investigation pédiatrique, il est intéressant de se pencher sur un exemple de ce développement.

Il sera donc question dans cette seconde partie, du médicament aripiprazole, de son nom de marque Abilify®, antipsychotique sur le marché depuis les années 2000. Les différents aspects du développement pédiatrique du médicament seront exposés afin de faire ressortir les éléments clés d'une discussion concernant à la fois les exigences des autorités de santé en matière de recherche pédiatrique et les divergences d'intérêts entre laboratoires pharmaceutiques et offices de brevets européens face à la prorogation du certificat complémentaire de protection du médicament au terme de cette recherche.

**Deuxième partie : Plan d'investigation pédiatrique et
prolongation de la protection de propriété industrielle :
aripiprazole (Abilify®), Otsuka)**

I. Aripiprazole : aspects réglementaires et cliniques

A. Mise sur le marché de l'aripiprazole

La firme Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd a soumis le 5 décembre 2001 une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'Agence européenne du médicament (EMA/EMEA) pour l'évaluation de sa molécule antipsychotique, l'aripiprazole, répondant au nom de marque Abilify® dans le cadre d'une procédure centralisée(12).

La procédure centralisée, qui existe depuis 1995, est une procédure de demande d'AMM qui permet au demandeur d'obtenir une autorisation de mise sur le marché valide toute l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments issus de biotechnologies, les médicaments orphelins et pour les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté avant le 20 mai 2004, ce qui est le cas de l'aripiprazole.

Dans ce cadre la demande d'AMM est étudiée par le CHMP, Comité au sein de l'EMA pour les médicaments à usage humain, après analyse des données par le Rapporteur et Co-Rapporteur du dossier, membres eux-mêmes du CHMP. Le CHMP donne alors un avis sur le dossier de demande, par la suite la Commission Européenne octroie l'AMM(13).

L'AMM européenne est octroyée le 4 juin 2004, pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. A cette époque aucune étude n'a été menée afin de montrer la sécurité ou l'efficacité de l'Abilify® chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans et le RCP du médicament reflète donc cette absence d'information(14).

En 2005, les formes en comprimés oro-dispersibles et en solution orale sont autorisées et pourront ainsi être utilisées par des patients ayant de la difficulté à déglutir. Par la suite en 2006 une nouvelle forme et voie d'administration est autorisées : solution injectable

En 2008, une extension d'indication est octroyée pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I et pour la prévention de nouveaux épisodes maniaques chez les patients adultes déjà répondeurs à l'aripiprazole lors d'épisodes maniaques antérieurs(15).

Pour mieux comprendre l'intérêt thérapeutique de l'aripiprazole, le paragraphe suivant décrira les pathologies pour lesquelles il est indiqué aujourd'hui.

B. Pathologies, diagnostic et traitements

1. **Schizophrénie**

Les patients atteints de schizophrénie présentent des troubles de la pensée qui génèrent la sensation d'être incompris. Ils peuvent entendre des voix, qui sont des hallucinations et développer des idées étranges ou délirantes.

Il s'agit d'établir le diagnostic, de repérer la présence de comorbidités et de disposer des éléments biologiques, psychologiques et sociaux permettant d'orienter la prise en charge(16).

Les traitements ont pour but d'améliorer leur qualité de vie, et de contribuer à leur autonomie en réduisant ou éliminant les symptômes de la maladie(17).

Selon les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS), le traitement de la schizophrénie associe un traitement médicamenteux à une psychothérapie individuelle ou de groupe, et à une prise en charge institutionnelle ou familiale et sociale. Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence ; leurs effets indésirables doivent être prévenus et recherchés.

Les antipsychotiques atypiques ou antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention notamment chez l'adolescent, en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable.

Les antipsychotiques classiques ou de première génération, ne devraient être utilisés qu'en deuxième intention pour l'épisode, sauf s'il y a une notion de cure antérieure efficace et bien tolérée. Une monothérapie est privilégiée, si possible sous forme orale.

L'incidence annuelle de la schizophrénie est de l'ordre de 0,1 pour 1000 habitants. La prévalence est d'environ 1 % dans la population générale. Ce qui représente environ 400 000 sujets malades en France et 10 000 nouveaux cas par an. Le sexe ratio est égal à 1 ; cependant les premières manifestations du trouble sont observées plus précocement chez l'homme (entre 15 et 25 ans) que chez la femme(17).

Généralement il existe un consensus qui indique que la schizophrénie est un trouble psychiatrique grave à la fois chez les enfants et adolescents, ainsi que chez les adultes. Il est supposé que seulement 0,1 à 1% des psychoses schizophrénique

se manifestent avant l'âge de dix ans et 70% de tous les troubles schizophréniques apparaissent entre l'âge de vingt et quarante-cinq ans.

Le taux de prévalence de schizophrénie précoce (avant l'âge de 12 ans) est inférieur à un enfant sur 10 000. Il est estimé que le déclenchement d'une schizophrénie chez l'enfant est approximativement cinquante fois moins fréquent que chez les adultes. La prévalence de la schizophrénie parmi les adolescents est estimée à hauteur de 0,5% en Europe(18).

2. Troubles bipolaires de type I

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique chronique et récurrente débutant chez l'adolescent et l'adulte jeune. Il s'agit d'un trouble de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités et des baisses de l'humeur, avec des intervalles de rémission plus ou moins longs.

Les troubles consistent soit en une élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité et de l'énergie (état maniaque ou hypomaniaque), soit en une baisse de l'humeur (dépression).

Les épisodes des troubles bipolaires peuvent être classés en tant qu'épisodes :

- hypomaniaques, maniaques sans symptômes psychotiques ;
- maniaques avec des symptômes psychotiques ;
- dépressifs légers ou modérés sans symptômes psychotiques ;
- dépressifs sévères sans symptômes psychotiques ;
- dépressifs sévères avec symptômes psychotiques ;
- ou mixtes.

Le trouble bipolaire de type I est constitué d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Les sujets ont souvent un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés La prévalence au cours de la vie, pour les troubles bipolaires de type I, est estimée à 1 % pour la population adulte(19).

Le diagnostic d'un épisode maniaque d'un trouble bipolaire chez l'adolescent est difficile en raison d'une présentation clinique hétérogène et qui peut être atypique par rapport à la symptomatologie chez l'adulte. L'association à d'autres troubles psychiatriques ou du développement en particulier le trouble déficit de l'attention

avec hyperactivité [TDAH], les troubles des conduites et les troubles anxieux compliquent également le diagnostic(20).

Le trouble bipolaire est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Dès le premier épisode, le trouble bipolaire doit être considéré comme une maladie potentiellement récurrente. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique, en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie(19).

Le trouble bipolaire a un retentissement majeur sur la vie du patient et son entourage. Le risque majeur encouru est le suicide. Les traitements pharmacologiques des épisodes maniaques des troubles bipolaires, sels de lithium, anticonvulsivants ou antipsychotiques ont été peu étudiés chez l'adolescent. Aucun médicament n'a d'AMM en France chez l'adolescent dans cette indication avant l'arrivée de l'aripiprazole(20).

Après cette description de la mise sur le marché de l'aripiprazole chez l'adulte et des deux indications cliniques du médicament, une revue de son parcours pédiatrique sera présentée dans cette deuxième sous-partie.

II. L'aripiprazole en pédiatrie

Avant l'entrée en vigueur du nouveau règlement pédiatrique, le laboratoire Otsuka a réalisé plusieurs études avec aripiprazole dans la population pédiatrique. Ces études évaluent pour la plupart d'entre elles à la fois l'indication schizophrénie et l'indication des troubles bipolaires de type I dans la population pédiatrique et pour certaines sont spécifiques à une des deux indications.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des études démarrées entre 2004 et 2007.

TABLEAU 1 LISTE DES ETUDES PEDIATRIQUES MENEES AVEC ARIPIRAZOLE DEPUIS 2004

Code étude	Titre de l'étude	S ^a	TBI ^b
31-03-238	<i>Phase I studies to investigate the pharmacokinetic profile of aripiprazole in children and adolescent patients with a primary schizophrenia spectrum diagnosis, bipolar spectrum diagnosis, or other paediatric psychiatric disorders between the age of 10 - 17 years</i>	X	X
CN138014	<i>Phase I studies to investigate the pharmacokinetic profile of aripiprazole in children and adolescent patients with a primary schizophrenia spectrum diagnosis, bipolar spectrum diagnosis, or other paediatric psychiatric disorders in children and adolescents with conduct disorders between the age of 6 - 17 years</i>	X	X
31-03-239 (APEX 239)	<i>One randomised, double-blind, placebo controlled study conducted in adolescents (13 to 17 years), with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia, to assess the efficacy and safety of aripiprazole (two fixed doses, 10 mg and 30 mg) compared to placebo</i>	X	
31-03-240	<i>Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 week study (31-03-240) of two fixed oral doses of aripiprazole 10 mg and 30 mg in the treatment of child and adolescent patients, aged 10-17 years, with bipolar I disorder, manic or mixed episode with or without psychotic features with a 6 month extension period</i>		X
31-03-241 (APEX 241)	<i>Phase III/IIIb open-label studies designed to provide additional long term safety data of aripiprazole in the paediatric population</i>	X	X
31-03-243	<i>Phase III/IIIb open-label studies designed to provide additional long term safety data of aripiprazole in the paediatric population.</i>	X	
31-03-242	<i>Additional pharmacokinetic analysis</i>	X	X

^aS : schizophrénie, ^bTBI : troubles bipolaires de type I, ^cPK : étude de pharmacocinétique

DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual – Revision 4, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, Quatrième Edition(1)*

Sources (18), (21)

A. Première indication pédiatrique : schizophrénie

En 2008, Otsuka dépose une variation d'AMM (Procédure n°EMA/H/C/000471/II/0048) afin d'étendre l'indication de l'aripiprazole pour le traitement de la **schizophrénie chez les adolescents à partir de 13 ans** sur la base de plusieurs études, qui ne font à l'époque pas partie d'un plan d'investigation pédiatrique. En effet il s'agit des six études réalisées chez des enfants atteints de schizophrénie qui ont été menées avant la création du PIP (voir Tableau 1).

La demande de variation d'AMM, présentée le 21 mars 2008, incluait des données obtenues chez les adolescents de 13 à 14 ans mais ces données d'efficacité et de tolérance avaient été jugées insuffisantes pour justifier une autorisation sur toute la tranche d'âge 13-18 ans. Au regard des études fournies le CHMP émet un avis positif concernant l'utilisation d'Abilify® dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de plus de 15 ans et le RCP est mis à jour avec l'ensemble de ces données de sécurité et efficacité. L'AMM pour cette indication est octroyée par la Commission Européenne le 21 août 2009(18).

En France, la Commission de Transparence de l'HAS⁶ considère, dans son avis rendu le 30 juin 2010, que le service médical rendu par Abilify® dans cette nouvelle indication est important. Deux médicaments sont également autorisés pour cette indication, l'amisulpride Solian® antipsychotique atypique comme l'aripiprazole et la loxapine Loxapac® antipsychotique classique.

Compte tenu de l'absence de comparaison versus comparateur actif et de la durée insuffisante d'évaluation, Abilify® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la schizophrénie chez l'adolescent, dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois. Otsuka s'est engagé au moment de l'obtention de l'AMM, à réaliser une étude post-AMM évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement sur une période de traitement d'au moins 6 mois(22).

Après avoir obtenu cette première autorisation dans une indication pédiatrique, le laboratoire soumet une demande de PIP comme le requiert la réglementation à partir de 2008.

⁶ La Commission de la Transparence est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

B. Les plans d'investigations pédiatriques de l'Abilify®

TABLEAU 2 LISTE DES DEMANDES RELATIVES AUX PIP D'ARIPIPIRAZOLE

Date	Type de demande	Statut	Indication	Note
31 mars 2008	PIP 01	Demande	TBI ^a	
22 décembre 2009	PIP 01	Retrait	TBI	Retrait de la demande et demande de modification du PIP par l'EMA
20 mars 2010	PIP 02	Demande	TBI et schizophrénie	
20 décembre 2010	PIP 02	Modification	TBI et schizophrénie	Questions du PDCO amenant à des modifications du PIP durant la procédure
14 avril 2011	PIP 02	Autorisation	TBI et schizophrénie	Incluant des dérogations et report pour certaines classes d'âge pour les deux indications. Deux études identifiées
9 aout 2012	PIP 02	Modification		Modification portant sur des mesures et l'extension d'une des études du PIP

^aTBI : troubles bipolaires de type I

En parallèle des études décrites précédemment, un premier plan d'investigation pédiatrique sur le traitement des troubles bipolaires de type I pour l'ensemble de la population pédiatrique avait été accepté le 8 mai 2008. Ce PIP a dû être retiré en décembre 2009 suite à la décision de la Commission Européenne du 21 août 2009, pour pouvoir inclure des études supplémentaires portant sur le traitement de la schizophrénie.

Un deuxième PIP est alors déposé à l'EMA le 20 mars 2010 et visant les deux indications pour l'ensemble de la population pédiatrique. Durant l'évaluation par l'EMA, des demandes de modifications du PIP doivent être réalisées. Ces modifications sont demandées par le PDCO le 20 décembre 2010, soit neuf mois après le dépôt de la deuxième demande de PIP alors que les modifications doivent normalement être demandées dans les trois mois après le dépôt du PIP (un mois pour la validation et deux mois pour l'évaluation par le PDCO).

Ce deuxième PIP se compose donc d'études cliniques utilisant l'aripiprazole dans le traitement des troubles bipolaires de type I et de la schizophrénie chez l'enfant et se présente comme suit (voir également en Annexe)(23):

1° Troubles bipolaires

- **Indication** : Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I.
- **Sous-ensemble pédiatrique concerné** : De 10 à moins de 18 ans.
- **Forme pharmaceutiques** : Comprimés, comprimés orodispersibles et solution orale
- **Etude** :

Une étude clinique ouverte, multicentrique afin d'évaluer la sécurité et tolérance d'une dose flexible orale d'aripiprazole en traitement de maintien dans la population pédiatrique âgée de 10 à moins de 18 ans atteinte de troubles bipolaires de types I ou de schizophrénie (étude 31-09-267).

- **Dérogation** :

Une dérogation est accordée pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le cadre de troubles bipolaires chez les enfants de la naissance à 10 ans, pour toutes les formes disponibles (comprimés, comprimés orodispersibles et solution orale, solution pour injection et poudre pour suspension intramusculaire). La justification pour cette dérogation étant que la maladie concernée n'existe pas dans cette partie de la population pédiatrique.

Une autre dérogation est accordée pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères chez les enfants âgés de 10 ans à 18 ans atteints de troubles bipolaires, pour la solution pour injection et poudre pour suspension intramusculaire. La justification pour cette dérogation étant que le médicament sous cette forme ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les populations adultes.

2° Schizophrénie

- **Indication** : Traitement de la schizophrénie
- **Sous-ensemble pédiatrique concerné** : De 13 à moins de 18 ans
- **Forme pharmaceutiques** : Comprimés, comprimés orodispersibles et solution orale
- **Etudes** :

Une étude en en double insu, randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo afin d'évaluer l'efficacité à long terme, la sécurité et la tolérance de l'aripiprazole en traitement de maintien chez les adolescents de 13 à moins de 18 ans atteints de schizophrénie (étude 31-09-266).

Une étude clinique ouverte, multicentrique afin d'évaluer la sécurité et tolérance d'une dose flexible orale d'aripiprazole en traitement de maintien dans la population pédiatrique âgée de 10 à moins de 18 ans atteinte de troubles bipolaires de types I ou de schizophrénie (étude 31-09-267).

- **Dérogation :**

De la même manière une dérogation est accordée pour l'indication schizophrénie chez les enfants de la naissance à 13 ans, pour toutes les formes disponibles (comprimés, comprimés orodispersibles et solution orale, solution pour injection et poudre pour suspension intramusculaire). La justification étant que la maladie concernée n'existe pas dans cette partie de la population pédiatrique

C. Deuxième indication pédiatrique : troubles bipolaires de type I

En 2012, le laboratoire Otsuka dépose une variation (Procédure n°EMA/H/C/000471/II/0082) pour étendre l'indication de l'aripiprazole dans le traitement des **épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I chez les enfants et adolescents âgés de plus de 10 ans**, sur la base de plusieurs études qui ne font pas partie du plan d'investigation pédiatrique en cours. Ces études sont les mêmes que celles déposées dans le cadre de l'extension d'indication pour le traitement de la schizophrénie chez l'enfant en 2008 (voir Tableau 1).

Après analyse des données fournies, le CHMP considère la variation comme acceptable et donne un avis positif pour l'utilisation du médicament dans le traitement de 12 semaines maximum des épisodes maniques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus. Cette variation est octroyée par la Commission européenne le 24 janvier 2013(21).

En France, la Commission de Transparence de l'HAS considère, dans son avis rendu le 6 novembre 2013, que l'Abilify® 10 mg/jour est une option thérapeutique dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires chez l'adolescent à partir de 13 ans et lui confère un service

médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (IV) bien qu'actuellement et depuis cette extension d'indication, Abilify® est le seul antipsychotique ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus en France et en Europe(20).

Pour conclure sur l'utilisation d'aripiprazole chez l'enfant, à la date du 24 janvier 2013, le médicament possède deux indications pédiatriques autorisées dans l'Union Européenne et fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique afin d'améliorer les informations sur son utilisation chez l'enfant. Un tableau récapitulant les extensions d'indications majeures de l'aripiprazole depuis sa mise sur le marché est présenté ci-dessous (Tableau 3).

TABLEAU 3 LISTE DES VARIATIONS DE L'AMM D'ARIPIPRAZOLE EN LIEN AVEC L'UTILISATION PEDIATRIQUE ET INDICATIONS MAJEURES CHEZ L'ADULTE

Variation Domaine	Date de décision CE	Indications et commentaires
AMM	04/06/2004	Traitement de la schizophrénie chez l'adulte
II/39 Troubles bipolaires adultes	29/02/2008	Extension d'indication dans les troubles bipolaires de type I chez l'adulte
II/48 Schizophrénie	21/08/2009	Extension d'indication : traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de plus de 15 ans
II/72	05/11/2010	Prolactine sérique et hyperglycémie chez l'adolescent schizophrène
II/73 Irritabilité associée à des troubles autistiques	05/11/2010	Mise à jour des informations : la sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies Résultats de trois études cliniques
II/82 Troubles bipolaires de type I	24/01/2013	Extension d'indication : traitement de 12 semaines des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez les adolescents âgés de treize ans et plus.

En italique : indications majeures de l'aripiprazole chez l'adulte

En gras : indications pédiatriques

Après cette description de l'ensemble des études pédiatriques menées avec l'aripiprazole, cette troisième sous-partie décrira les notions de protection de

propriété industrielle propre au médicament et l'interprétation faite du règlement pédiatrique concernant la récompense en lien avec cette protection.

III. Interprétation du règlement pédiatrique : quelle récompense pour la réalisation d'études chez l'enfant ?

A. Brevet et CCP de l'aripiprazole

1. Demande de brevet

La demande de brevet européen EP 0 367 141 B1 pour les dérivés de carbostyryles, correspondant à la molécule aripiprazole et ses sels a été déposée par Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd. le 27 octobre 1989. Le brevet a été délivré le 10 janvier 1996 et dure jusqu'au 26 octobre 2009(24).

Le nom de marque de la molécule est Abilify® et pour rappel, la première AMM en Europe est obtenue le 4 juin 2004 pour l'aripiprazole sous forme de comprimés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

2. Demande de CCP

Contrairement au brevet européen, les demandes de CCP doivent être effectuées dans chaque pays dans lequel la firme souhaite protéger sa molécule, elles doivent être déposées dans les six mois suivant l'AMM du médicament.

Afin de discuter de l'exemple de l'aripiprazole, il sera question des demandes de CCP par Otsuka en France et au Royaume-Uni.

En France, Otsuka effectue la demande le 15 novembre 2004. La demande de CCP est accordée pour une période de cinq ans, la protection de l'Abilify® s'étend alors jusqu'au 26 octobre 2014 en France(25).

De la même manière, un CCP pour aripiprazole est obtenu le 14 avril 2005 au Royaume-Uni et entrera en vigueur au lendemain du terme légal du brevet de base, le 27 octobre 2009 pour une durée de cinq ans, jusqu'au 26 octobre 2014(26).

3. Demande de prorogation du CCP

La demande d'extension du CCP est également déposée nationalement. En pratique, pour obtenir la prorogation de CCP, le laboratoire doit obtenir une déclaration de conformité (*compliance check*) de l'autorité compétente et dans le cas d'un médicament en procédure centralisée, de la part du PDCO, attestant que

les études pédiatriques ont été réalisées suivant un PIP approuvé et mené à son terme et inclure les données des études dans les annexes de l'AMM par le biais d'une variation d'AMM.

Le problème est que le règlement pédiatrique ne prévoit pas de date limite pour la présentation à l'office de brevets de la déclaration de conformité ou de la variation validée, il exige uniquement que toute demande de prorogation du certificat déjà accordé soit introduite au plus tard deux ans avant l'expiration du certificat.

Ce vide juridique a engendré une interprétation divergente notamment au Royaume-Uni et en France. A un an d'intervalle, la Cour d'appel de Paris puis l'office britannique des brevets ont interprété le règlement pédiatrique de façon totalement différente(27) (28).

B. Demandes de prorogation du CCP auprès des offices de brevets

1. Demande et décision française

Otsuka effectue sa demande de prorogation de CCP le 26 octobre 2012 auprès de l'INPI, Institut National de la Propriété Intellectuelle, pour la France. Cette demande est effectuée deux ans avant l'expiration du CCP, prévue en France à la date du 26 octobre 2014, date limite de dépôt de la demande comme le décrit le règlement relatif aux certificats complémentaires de protection.

Suite à cette demande, le 22 novembre 2012, l'INPI considère qu'elle comporte une irrégularité consistant en l'absence de la déclaration de conformité à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, et demande une régularisation de cette situation dans un délai de 2 mois.

Le 22 janvier 2013, en réponse à l'INPI, Otsuka reconnaît ne pas être en mesure de fournir la déclaration de conformité en effet toutes les études du PIP n'ont pas encore été menées à leur terme.

La firme estime avoir développé de nombreux efforts dans le but d'achever le plan d'investigation pédiatrique dans les temps, mais exprime le fait que des contretemps, en particulier des contraintes réglementaires l'ont empêché de la faire.

En effet, la firme rappelle qu'un premier plan d'investigation pédiatrique sur le traitement des troubles bipolaires de type I avait été accepté le 8 mai 2008 puis a dû

être retiré en décembre 2009 pour pouvoir inclure des études supplémentaires portant sur le traitement de la schizophrénie.

Un nouveau plan d'investigation pédiatrique a été accepté le 14 avril 2011. Ce PIP a ensuite fait l'objet d'une décision de modification et prévoit désormais une fin des études pédiatriques en avril 2016 (voir en Annexe).

Otsuka demande donc à nouveau un délai afin de pouvoir fournir la déclaration de conformité. Dans le cas où ce délai ne pourrait pas lui être octroyé, Otsuka souhaite que les documents qu'il fournit avec la demande soient reconnus comme étant suffisants pour obtenir la prorogation du CCP en question.

Ces documents sont :

- La décision de la Commission Européenne du 21 août 2009 concernant la variation de type II dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de plus de 15 ans ;
- Décision du PDCO concernant le premier PIP ;
- Décision du PDCO concernant le deuxième PIP ;
- L'opinion du CHMP concernant la demande de variation n° EMEA/H/C/000471/II/0082, demande d'extension d'indication dans le traitement de 12 semaines des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez les adolescents âgés de treize ans et plus (*voir II. C. Deuxième indication pédiatrique : troubles bipolaires de type I*). La décision de la Commission Européenne quant à l'octroi de cette demande n'est pas encore rendue au moment de la réponse d'Otsuka à l'INPI.

Otsuka rappelle également que l'aripiprazole a reçu une AMM européenne le 21 août 2009 pour l'indication pédiatrique dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de quinze à dix-huit ans. La firme estime que l'étude et l'AMM pour l'indication pédiatrique pourraient fournir une base suffisante à l'obtention de l'extension pédiatrique.

Le 31 janvier 2013, l'INPI octroi un délai supplémentaire de deux mois jusqu'au 22 mars 2013 afin de remédier aux irrégularités.

Le 22 mars 2013, Otsuka réponds à l'INPI que le délai n'est pas suffisant pour régulariser la demande de prorogation et fournir la déclaration de conformité car le PIP n'a toujours pas été mené à son terme. Les arguments sont identiques aux précédents, Otsuka souhaite mettre en avant ses efforts dans la réalisation de

recherches en pédiatrie. La firme évoque également une nouvelle indication pédiatrique n° EMEA/H/C/000471/II/0082 autorisée le 24 janvier 2013 par la Commission Européenne dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des bipolaires de type I chez les adolescents âgés de treize ans et plus. Cette nouvelle indication pédiatrique n'est pas basée sur les études du PIP en cours mais la firme souhaite ainsi montrer qu'elle contribue à la conduite d'études pédiatriques significatives

Elle insiste sur le fait que la récompense de la prorogation du CCP existe afin d'encourager les firmes pharmaceutiques à la conduite de programmes de recherches en pédiatrie et que des études sont en cours et d'autres menées à leur terme. Otsuka demande alors que le délai pour produire l'attestation puisse être repoussé jusqu'à l'expiration du CCP ou jusqu'à une date proche ou que l'instruction soit suspendue le temps qu'il puisse fournir cette déclaration.

Le 16 avril 2013, l'INPI émet un projet de rejet de la demande de PIP effectuée par Otsuka. Si dans un délai de 2 mois la demande n'est pas régularisée ou si Otsuka n'a pas de nouveaux éléments, le rejet sera notifié.

Le 17 juin 2013, par recours, Otsuka demande d'une prolongation du délai pour fournir la déclaration de conformité au PIP approuvé et mené à son terme jusqu'à une date proche de l'expiration du CCP.

Finalement, l'INPI rejette la demande de prorogation du CCP de l'aripiprazole du fait qu'Otsuka n'est pas en mesure de fournir la déclaration de conformité au PIP approuvé et mené à son terme. Le 22 octobre 2013, la Cour d'Appel de Paris rejette le recours d'Otsuka à l'encontre de la décision de rejet de sa demande de prorogation du CCP n° 04C0027.

La fin des droits de propriété industrielle en France de l'aripiprazole sera donc la date d'expiration du CCP, c'est-à-dire le 26 octobre 2014.

2. Demande et décision anglaise

Otsuka effectue sa demande de prorogation de CCP le 12 octobre 2012 auprès de l'office national britannique des brevets (*Intellectual Property Office*) Royaume-Uni, ce qui correspond à une demande effectuée 2 ans avant l'expiration prévue du CCP, le 26 octobre 2014.

De la même manière que pour la France, leur demande décrit les efforts de la firme à réaliser dans les temps des études pédiatriques, mais précise que certaines

étapes indispensables à l'obtention de la déclaration de conformité n'ont pas encore été réalisées.

Ce point est important, car si toutes les études ne sont pas terminées alors le PDCO n'est pas en mesure d'établir une déclaration de conformité et les informations pertinentes issues de ces études ne peuvent pas encore être incluses dans les annexes de l'AMM. Après ces étapes ; la firme est en position pour pouvoir faire une demande d'extension pédiatrique du CCP.

L'examineur de la demande répond officiellement le 26 avril 2013, et note que la demande ne contient pas la déclaration de conformité. Il ajoute qu'il apparaît que le plan d'investigation pédiatrique n'est pas terminé et qu'il ne le sera pas avant janvier 2016 selon les décisions publiques de l'EMA. Il demande alors à Otsuka d'estimer la date à laquelle le PIP sera achevé et la déclaration de conformité sera disponible.

Le 2 septembre 2013, la firme demande à ce que la prorogation du CPP soit accordée au vue de l'ensemble des études pédiatriques réalisées jusqu'alors mais demande plus de temps pour finir les études restantes et mettre à jour les données de l'AMM.

La firme met alors en avant un deuxième argument, car elle estime que les demandes réglementaires de l'EMA sur les différents PIP déposés ont retardé l'avancée des études. D'une part du fait du retrait du premier PIP et d'autre part du fait de demandes de modifications du second pendant l'évaluation de la demande et pendant sa réalisation.

Le rapport de l'Office des brevets du 16 juin 2014 met en avant la pertinence du cas décrit par Otsuka pour décider si un délai supplémentaire peut être octroyé afin de remédier à l'absence de déclaration de conformité. Mais il met également en avant que la décision de donner un délai n'est pas uniquement liée à la firme.

En effet, au vu de l'expiration proche du CCP, dans quatre mois au moment de la discussion, il est pris en compte le fait que la déclaration de conformité risque de n'être disponible qu'à une date très proche de cette expiration. Mais selon l'examineur la déclaration ne pourra pas être émise après l'expiration du CCP du fait de l'incertitude de la date de fin de protection de la molécule vis-à-vis des fabricants de médicaments génériques⁷. De ce fait l'extension pédiatrique devra être

⁷ Un médicament générique d'un autre médicament est « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (article L.5121-1 du code de la Santé publique française).

refusée à moins qu'une chance d'avoir la déclaration de conformité avant la fin du CCP soit possible. Il est donc donné à Otsuka un délai d'un mois, pour fournir cette déclaration, c'est-à-dire jusqu'au 17 juillet 2014, soit trois mois avant la fin du CCP attendue le 26 octobre 2014.

Après ce délai et un délai supplémentaire de deux mois, Otsuka répond le 17 septembre 2014, exposant en détails que de nouvelles études pédiatriques ont été réalisées et que le RCP a été mis à jour depuis septembre 2013 suite à deux nouvelles indications pédiatriques, les deux indications décrites précédemment, autorisées sur la base d'études pédiatriques menées hors du cadre d'un PIP, et maintient sa demande. Cependant les études inscrites au PIP ne sont toujours pas terminées.

La réponse de l'Office, le 30 septembre 2014, reste la même, la firme n'ayant pas présenté la déclaration de conformité, leur demande de prorogation de CCP doit être refusée. Et bien que des études aient été menées, d'autres restent encore en cours et leur réalisation n'est qu'une partie des actions nécessaires afin d'obtenir la récompense de l'extension pédiatrique.

Les décisions française et anglaise sont les mêmes, à savoir le refus de l'extension pédiatrique du CCP, mais une différence d'interprétation et de décision au regard du règlement pédiatrique est faite entre les deux pays.

C. Interprétation du règlement pédiatrique quant aux conditions d'obtention de la prorogation de CCP

1. Concernant la fixation du délai et la visibilité des laboratoires fabricants de médicaments génériques

La demande de prorogation de CCP a été faite, par Otsuka, dans les temps et dans le respect du règlement CCP, dans différents pays, dont la France et le Royaume-Uni. Malgré une décision identique de rejet de la demande de prorogation du CCP, une divergence entre la décision française et anglaise est ressortie. En effet, le règlement relatif au CCP, n'impose pas de délai pour la présentation de la déclaration de conformité, et les offices de brevets ont laissé des délais différents selon les pays.

La Cour d'Appel de Paris a rejeté le recours de la société Otsuka et ainsi confirmé la décision du Directeur général de l'INPI en rappelant qu'une demande de prorogation de CCP ne peut être accordée si les irrégularités ne sont pas corrigées dans le délai impartis par l'INPI.

La Cour d'Appel précisait qu'aucune des dispositions du règlement pédiatrique ne fixe la durée du délai de régularisation, mais qu'il prévoit qu'en l'absence de dispositions de procédure, les dispositions de procédure applicables en vertu de la législation nationale au brevet de base correspondant s'appliquent à l'égard du CCP, à moins que celle-ci ne fixe des dispositions de procédure spéciales relatives aux certificats.

La Cour concluait que le directeur général de l'INPI avait eu raison de se reporter aux dispositions de procédure du Code de la Propriété Intellectuelle (CPI) qui énoncent certaines règles concernant les brevets et CCP, comme celle concernant les délais impartis par l'INPI qui ne peuvent être « *ni inférieurs ni supérieurs à quatre mois* ».

Selon la Cour, la firme s'est vue obtenir des délais de régularisation très larges et justifiait sa décision aux regards des laboratoires commercialisant des génériques et souhaitant commercialiser l'aripirazole. En effet la commercialisation ne peut se faire avant la fin du brevet ou du CCP, et une visibilité correcte pour ces laboratoires est primordiale afin qu'elles puissent anticiper le lancement du produit.

Au final, la Cour exprime son rejet le 26 octobre 2013, un an après le dépôt de la demande initiale de prorogation, ce qui laisse également un an de visibilité aux fabricants de médicaments génériques.

De son côté, l'office britannique a décidé que la seule date limite, pour la satisfaction des conditions d'octroi de la prorogation d'un CCP est l'expiration dudit CCP.

Les dispositions du règlement pédiatrique imposent d'accorder un délai suffisant au titulaire du CCP pour qu'il puisse fournir la déclaration attestant la conformité à un PIP approuvé et mené à son terme. Mais la loi britannique sur les brevets ne contient pas de délai contrairement au code de la propriété intellectuelle français.

En ce qui concerne l'interprétation du même règlement pédiatrique, le juge français s'avère donc plus soucieux de la visibilité des fabricants de médicaments

génériques, en imposant une date limite pour la rectification d'irrégularités portant sur les conditions nécessaires à l'obtention de l'extension pédiatrique du CCP.

L'interprétation britannique pose des problèmes aux fabricants de médicaments génériques, puisqu'une prorogation de CCP peut être obtenue très tardivement ce qui réduit fortement la visibilité sur la date à laquelle le générique de la spécialité concernée peut entrer sur le marché.

Si des divergences entre les juridictions nationales sont acceptables comme c'est le cas sur l'interprétation nécessairement au cas par cas de certaines conditions d'obtention d'un CCP, il est anormal que la Cour de justice de l'Union Européenne n'ait pas encore eu l'opportunité de se pencher sur la nécessité d'une date limite pour la rectification d'irrégularités dans une demande de prorogation de CCP.

On rappellera que le considérant 7 du règlement CCP stipule qu' « *il convient de prévoir une solution uniforme au niveau communautaire et de prévenir ainsi une évolution hétérogène des législations nationales aboutissant à de nouvelles disparités qui seraient de nature à entraver la libre circulation des médicaments au sein de la Communauté et à affecter, de ce fait, directement le fonctionnement du marché intérieur* ».

Au-delà du délai accordé pour remédier aux irrégularités de procédures et de la conséquence en termes de visibilité pour les fabricants de médicaments génériques, il est important de mettre en évidence les exigences à atteindre afin de pouvoir bénéficier de la récompense suite aux études menées dans la population pédiatrique. Le second paragraphe de cette sous-partie relative à l'interprétation du règlement pédiatrique, traitera donc des exigences de procédures réglementaires ainsi que des difficultés de mises en place d'études cliniques pour un antipsychotique tel que l'aripiprazole.

2. Concernant les exigences réglementaires et cliniques et la récompense juridique

L'exemple d'Abilify® illustre différents aspects du règlement pédiatrique concernant les exigences réglementaires de l'EMA dans le cadre d'une demande de PIP mais aussi concernant la récompense à l'issue de la réalisation de ce PIP.

Pour Otsuka, les exigences réglementaires de l'EMA ont engendré des retards dans la réalisation des études inscrites au PIP, d'une part suite au retrait du premier PIP et d'autre part suite aux demandes de modifications du second.

En effet, le dépôt du premier PIP ayant eu lieu le 30 mars 2008 pour un retrait le 22 décembre 2009, soit un vingt-et-un mois perdu pour la mise en place d'études dans la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent.

Une deuxième demande et ensuite faite le 20 mars 2010 et ce deuxième PIP est autorisé le 14 avril 2011 soit une procédure de un an et un mois, qui correspond à un retard de cinq mois par rapport à une procédure théorique.

Par la suite une procédure de demande de modification du PIP en cours, selon l'article 22 du règlement pédiatrique, a eu lieu entre 9 août 2012 et le 26 octobre 2012. Ce type de modifications est assez fréquent, car il est normal que les études soient amendées au fur et à mesure des connaissances nouvelles acquises sur le médicament, il est donc compréhensible que l'office des brevets anglais n'est pas pris en compte cet argument.

Par contre, le retrait du premier PIP a fait perdre beaucoup de temps pour les études concernées alors que des essais cliniques pédiatriques étaient déjà en cours avant l'entrée en vigueur du règlement. Il s'est finalement écoulé plus de trois ans entre le dépôt du premier PIP et la validation du second, alors qu'en théorie la procédure dure environ neuf mois.

D'autre part ce règlement a pour objectif de faciliter le développement des médicaments pour la population pédiatrique afin qu'ils soient utilisés de manière plus sûre dans cette population.

En effet, il faut prendre en compte l'aspect éthique de la recherche sur des patients plus fragiles et la difficulté de consentement des parents et enfants. Le développement des médicaments en pédiatrie est plus difficile également du fait d'une population plus petite et souvent restreinte sur une classe d'âge en particulier.

Ceci est d'autant plus le cas pour l'aripiprazole indiqué dans des pathologies se déclarant chez le sujet jeune, mais très rarement avant l'adolescence. De plus ces pathologies sont à faible incidence et prévalence aussi bien dans la population générale que dans cette population. Hors, si diagnostiqués dès 13 ou 15 ans, il est très important que les troubles bipolaires ou la schizophrénie soient pris en charge le plus tôt possible.

Le laboratoire Otsuka s'est vu finalement refuser cette demande d'extension pédiatrique, malgré les études menées depuis 2004 bien avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique et l'obtention de deux indications de la molécule chez

l'adolescent en 2009 et 2013 sur la base d'études mises en place avant l'existence du PIP et donc en dehors de son cadre juridique et réglementaire

On peut donc considérer que l'Abilify® est arrivé trop tôt par rapport au règlement pédiatrique, ayant d'un côté déjà commencé un développement pédiatrique « non encadré » par le futur règlement et devant faire face à l'obligation de faire une demande de PIP pour étendre ses indications conformément à l'article 8 de ce règlement pédiatrique. Otsuka ne se retrouve alors qu'avec trop peu de temps pour menées à terme les études exigées avant la fin de la protection par le brevet puis le CCP.

Une réflexion peut alors se faire concernant le format de la récompense à ces recherches, bien que ce principe du « tout ou rien » met l'accent sur l'importance de la qualité des études à mener en pédiatrie et leur pertinence clinique et éthique, il pénalise les efforts engendrés qui ne seraient pas aboutis et pour l'aripiprazole par manque de temps et non d'effort de réalisation.

Malgré tout, l'extension pédiatrique du CCP, récompense purement juridique impliquant les offices de brevets, semble une bonne manière de rétribuer les industriels en augmentant la protection de la molécule, mais peut paraître inadapté face aux exigences réglementaires et au temps passé pour les recherches pédiatriques.

Dorénavant, les nouvelles molécules arrivant sur le marché peuvent anticiper au mieux les exigences européennes mais pour ce qui est des molécules comme l'aripiprazole, la tâche était plus difficile.

Conclusion

Le règlement CE n°1901/2006 ou « règlement pédiatrique » a été mis en place pour faciliter mais également pour inciter les industries pharmaceutiques à développer la recherche médicale dans la population pédiatrique. Il a élaboré un système d'obligations mais également de récompenses pour ces industriels. Par conséquent, du fait de cette récompense de prolongation de protection de propriété industrielle, le texte a lié une réglementation pharmaceutique à la celle relative à la protection industrielle, ces deux réglementations coexistant jusqu'alors sans s'influencer.

Au final, pour l'aripiprazole on s'aperçoit d'un décalage entre ces deux règlements, un décalage entre le temps de réalisation des études cliniques, les exigences réglementaires et la période de protection industrielle limitée.

En tout état de cause, la réalisation des études pédiatriques conformément au PIP approuvé et mené à son terme n'aurait pas été pour le laboratoire Otsuka, le seul prérequis à l'obtention de l'extension pédiatrique du CCP. En effet, afin d'obtenir cette prorogation, la firme devait également obtenir l'autorisation auprès de l'EMA de la variation d'AMM permettant d'inclure dans le RCP et la notice, l'ensemble des données pertinentes issues des études menées en accord avec le PIP approuvé.

Otsuka a finalement obtenu le 24 juin 2016, l'opinion positive du PDCO concernant la vérification de la conformité des études pédiatriques au PIP approuvé, soit près de deux ans après la fin du certificat complémentaire de protection de la molécule(29).

Par la suite, la firme pourra déposer une demande de variation afin d'inclure les données recueillies lors des essais menés chez les adolescents et ainsi améliorer les connaissances des médecins concernant l'utilisation d'aripiprazole chez l'adolescent afin de garantir une utilisation plus sûre. Le plus important étant que cet objectif soit rempli, malgré l'absence de récompense pour Otsuka.

Annexe

Extrait de la décision publique concernant le PIP d'aripiprazole

1. Waiver

1.1. Condition: Treatment of bipolar affective disorder

The waiver applies to:

- Subsets of the paediatric population from birth to less than 10 years of age;
- for tablets, orodispersible tablets and oral solution for oral use;
- for solution for injection and powder for suspension for injection for intramuscular use;
- on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended does not occur in the specified paediatric subset(s).

The waiver applies to:

- Subsets of the paediatric population from 10 to less than 18 years of age;
- for solution for injection and powder for suspension for injection for intramuscular use;
- on the grounds that the specific medicinal product does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments.

1.2. Condition: Treatment of schizophrenia

The waiver applies to:

- Subsets of the paediatric population from birth to less than 13 years of age;
- for tablets, orodispersible tablets and oral solution for oral use;
- for solution for injection and powder for suspension for injection for intramuscular use;
- on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended does not occur in the specified paediatric subset(s).

The waiver applies to:

- Subsets of the paediatric population from 13 to less than 18 years of age;
- for solution for injection and powder for suspension for injection for intramuscular use;
- on the grounds that the specific medicinal product does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments.

2. Paediatric Investigation Plan

2.1. Condition: Treatment of bipolar affective disorder

2.1.1. Indication(s) targeted by the PIP

Treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar I disorder.

2.1.2. Subset(s) of the paediatric population concerned by the paediatric development

From 10 to less than 18 years of age.

2.1.3. Pharmaceutical form(s)

Tablets, orodispersible tablets and oral solution for oral use.

2.1.4. Studies

Area	Number of studies	Description
Quality	0	Not applicable.
Non-clinical	0	Not applicable.
Clinical	1	Study 1: An open-label, multicentre trial to evaluate the safety and tolerability of flexible-dose oral aripiprazole as maintenance treatment in paediatric patients from 10 to less than 18 years of age with bipolar I disorder or with schizophrenia (31-09-267).

2.2. Condition: Treatment of schizophrenia

2.2.1. Indication(s) targeted by the PIP

Treatment of schizophrenia.

2.2.2. Subset(s) of the paediatric population concerned by the paediatric development

From 13 to less than 18 years of age.

2.2.3. Pharmaceutical form(s)

Tablets, orodispersible tablets and oral solution for oral use.

2.2.4. Studies

Area	Number of studies	Description
Quality	0	Not applicable.
Non-clinical	0	Not applicable.

Area	Number of studies	Description
Clinical	2	<p>Study 2:</p> <p>A double-blind, randomised, multicentre placebo-controlled study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of aripiprazole as maintenance treatment in adolescents from 13 to less than 18 years of age with schizophrenia (31-09-266).</p> <p>Study 3:</p> <p>An open-label, multicentre trial to evaluate the safety and tolerability of flexible-dose oral aripiprazole as maintenance treatment in paediatric patients from 10 to less than 18 years of age with bipolar I disorder or with schizophrenia (31-09-267) (same as Study 1 specified for the treatment of bipolar I disorder).</p>

3. Follow-up, completion and deferral of PIP

Measures to address long term follow-up of potential safety and efficacy issues in relation to paediatric use:	No
Date of completion of the paediatric investigation plan:	By April 2016
Deferral for one or more studies contained in the paediatric investigation plan:	Yes

Tables des figures et tableaux

Figure 1 Procédure et délais d'évaluation d'une demande de PIP	26
Tableau 1 Liste des études pédiatriques menées avec aripiprazole depuis 2004.....	34
Tableau 2 Liste des demandes relatives aux PIP d'aripiprazole.....	36
Tableau 3 Liste des variations de l'AMM d'aripiprazole en lien avec l'utilisation pédiatrique et indications majeures chez l'adulte.....	39

Références bibliographiques

1. Parlement Européen. Règlement (CE) No 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [Internet]. 2007. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf
2. European Medicines Agency with its Paediatric Committee. 5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation [Internet]. 2012 Juillet. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf
3. EMEA. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. 2004 oct. Report No.: EMEA/126327/2004.
4. Parlement Européen. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. 2001. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
5. ICH. HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION E11 [Internet]. 2000 [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
6. European Commission. Medicines for children [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/index_en.htm
7. EMA. European Medicines Agency - PDCO - PDCO: Overview [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000124.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e
8. Règlement (CE) No 469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne L52/1 du 16 juin 2009 2009. Disponible sur: <http://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/fr/eu/eu088fr.pdf>
9. EMA. Paediatric investigation plans - Paediatric investigation plans: questions and answers [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000015.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8
10. European Commission. Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies [Internet]. 2014. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_en.pdf
11. EMA. Committees - Working parties and other groups [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000240.jsp&mid=WC0b01ac0580028d2b
12. EMA. Abilify, aripiprazole. Authorisation details [Internet]. [cité 12 mars 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human_med_000619.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
13. European Commission. The Centralised Procedure [Internet]. European Commission - Public Health. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en.htm

14. EMA. Abilify : EPAR - Scientific Discussion [Internet]. Londres; 2005 [cité 3 déc 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000471/WC500020164.pdf
15. EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Abilify on 21 February 2008 [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000471/WC500059294.pdf
16. HAS. La prise en charge de votre schizophrénie [Internet]. 2007 [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/08-090_gp_schizophenie_2008-06-16_14-36-31_927.pdf
17. HAS. Schizophrénies - Guide - Affection de longue durée [Internet]. 2007 [cité 29 nov 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
18. EMEA. Assessment Report for Abilify Procedure No. EMEA/H/C/000471/II/0048 [Internet]. Londres: EMEA; 2009 [cité 26 juin 2016]. Report No.: EMEA/627485/2009. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000471/WC500020169.pdf
19. HAS. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. 2015 [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_rapport_elaboration_trouble_bipolaire_mel.pdf
20. HAS 6 Commission de la Transparence. Avis du 6 novembre 2013 - Abilify [Internet]. HAS; 2013 nov [cité 13 sept 2016]. Report No.: CT-13116. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13116_ABILIFY_PIC_EI_Avis2_CT13116.pdf
21. EMA - European Medicines Agency. Assessment Report - Abilify - Procedure No. EMEA/H/C/000471/II/0082 [Internet]. EMA; 2012 décembre [cité 13 sept 2016]. Report No.: EMA/62007/2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000471/WC500138620.pdf
22. HAS - Commission de la Transparence. Avis du 30 juin 2010 - Abilify [Internet]. HAS; 2010 juin [cité 13 sept 2016]. Report No.: CT-7362. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/abilify_-_ct-7362.pdf
23. EMA. European Medicines Agency decision P/0256/2012 [Internet]. 2012 [cité 15 sept 2016]. Report No.: EMA/646932/2012. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500131143.pdf
24. OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,. European Patent EP 0 367 141 B1 [Internet]. EP 0 367 141 B1 [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document?pn=0367141&ki=B1&cc=EP>
25. INPI. Notice FR04C0027 - aripiprazole - CCP de médicament [Internet]. 2005 [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <http://bases-brevets.inpi.fr/fr/document-en/FR04C0027.html>
26. Intellectual Property Office CH. Intellectual Property Office - Patents RSPC [Internet]. 2007 [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.ipo.gov.uk/p-find-spc-bytenant-results.htm?number=EP0367141>
27. Cour d'Appel de Paris. Cour d'appel de Paris, Pôle 5, 1re ch., 23 septembre 2014 [Internet]. 2014 [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2014/INPIB20140146>
28. IPO. Patent decision - 4 March 2015 - BL O/098/15 [Internet]. 2015 [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.ipo.gov.uk/p-challenge-decision-results/o09815.pdf>

29. EMA. PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities [Internet]. 2016 [cité 2 août 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/07/WC500209675.pdf

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Tournoy
Prénom : Louise

Titre de la thèse : Interprétation du règlement (CE) n°1901/2006 : quelle récompense pour la réalisation d'études pédiatriques ?

Plan d'investigation pédiatrique et conditions d'obtention d'une prolongation de la protection de propriété industrielle pour l'aripiprazole (Abilify®, Otsuka)

Mots-clés : PIP, plan d'investigation pédiatrique, règlement pédiatrique, prorogation pédiatrique, extension pédiatrique, propriété industrielle, CCP, certificat complémentaire de protection, médicament pédiatrique, aripiprazole, Abilify, Otsuka

Résumé : Avant sa mise sur le marché dans l'Union Européenne, un médicament doit faire l'objet d'études approfondies. Dans le cas d'un usage pédiatrique, il arrive que le médicament soit utilisé dans le cadre d'une indication approuvée uniquement chez l'adulte, ce qui expose cette population vulnérable à un danger.

Afin de motiver les industries pharmaceutiques à faire des recherches pédiatriques, le règlement pédiatrique CE n°1901/2006, par le biais du plan d'investigation pédiatrique, instaure à la fois des obligations et récompenses pour les efforts de recherche effectués. Une des récompenses les plus importantes est la prolongation de la protection de propriété industrielle du médicament.

Avec l'exemple du parcours pédiatrique de l'aripiprazole (Abilify®, Otsuka), on remarque que l'interprétation du règlement pédiatrique concernant les conditions d'obtention de cette prolongation de protection peut diverger selon les pays européens, ce qui n'est pas sans conséquence pour la firme pharmaceutique ainsi que pour les fabricants de médicaments génériques.

Membres du jury :

Président : M. TARTAR André, Professeur, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : M. SERGHERAERT Eric, Professeur, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mlle TIQUET Laure, Docteur en Pharmacie, ANSM, Saint-Denis