



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

**Soutenu publiquement le 03 Février 2017
Par Julie MOUTON**

**Médicament à usage pédiatrique: Analyse comparative de la
réglementation mise en place aux Etats-Unis et en Europe.**

Membres du jury:

Président : Tartar, André, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur: Sergheraert, Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre extérieur: Roudot, Alice, Docteur en pharmacie, Directrice du développement Clinique, Genfit



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



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
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
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique
----	-------	---------	---------------------

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique

M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	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 illustrations	8
Table des abréviations.....	9
Remerciements.....	10
Introduction	11
1) Construction de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe	13
A. La réglementation pédiatrique aux Etats-Unis	13
a) Ebauche de la réglementation pédiatrique	14
i. Lois sur l'étiquetage des produits pédiatriques	14
ii. FDA Modernization Act (FDAMA)	15
iii. Pediatric rule :	16
b) Concrétisation de la réglementation pédiatrique	17
i. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)	17
ii. Pediatric Research Equity Act (PREA)	18
iii. FDA Amendment Act (FDAAA)	20
c) Finalisation de la réglementation pédiatrique	21
i. FDA Safety and Innovation Act (FDASIA).....	21
B. La réglementation pédiatrique en Europe	23
a) Amorce de la réglementation européenne.....	23
i. Table Ronde d'experts sur les difficultés relatives à l'utilisation de nouveaux médicaments chez les enfants : 18 Décembre 1997	24
ii. Résolution du conseil : 14 décembre 2000	25
b) Création de la réglementation.....	25
i. 2002-2005 : De la proposition au consensus.....	26
ii. 2006 : Le règlement pédiatrique communautaire.....	28
c) Autres mesures communautaires	30
i. La guideline européenne ICH et la directive Européenne BPC	30
2) Comparaison des mesures mises en place aux Etats-Unis et en Europe	33
A. Obligations.....	35
a) Obligation de réaliser des études pédiatriques.....	35
b) Obligation de communiquer les données pédiatriques.....	42
c) Obligation de vigilance.....	43
d) Obligation de mise sur le marché et transfert d'AMM	44
e) Obligations pour les autorités de santé	45
B. Contreparties et incitations	47
a) Extension de 6 mois de la protection du médicament	47
b) Extension de l'exclusivité accordée aux médicaments orphelins	51
c) Création d'une AMM pédiatrique: PUMA	52
i. Simplification administrative	53
ii. Protection des données et exclusivité commerciale	54
iii. Notoriété du produit déjà commercialisé dans l'indication adulte	54
d) Mise à disposition de fonds de recherche pour la réalisation des études pédiatriques	55
e) Support apportés aux industriels	58
3) Bilan des mesures prises aux Etats-Unis et en Europe	60
A. Bilan aux Etats-Unis.....	60
a) Obligations et récompenses	60
b) Impact pour le grand public	62
B. Bilan en Europe	64
a) Obligations et récompenses	64
b) Impact pour le grand public	67
C. Bilan global	72
Conclusion.....	73
Bibliographie	75

Table des illustrations

FIGURE 1 : ÉLABORATION DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE AUX ETATS-UNIS	14
FIGURE 2: ELABORATION DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE EN EUROPE	23
FIGURE 3 : COMPARAISON DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE ET AMERICAINE.....	34
FIGURE 4 : PROCEDURE DE REVUE DES PLANS D'INVESTIGATION PEDIATRIQUES EN EUROPE	37
FIGURE 5: PROCEDURE DE REVUE DU PSP AUX ETATS UNIS	38
FIGURE 6: CALENDRIER DE SOUMISSION DES PLANS PEDIATRIQUES.....	41
FIGURE 7: PROCESSUS DE REVUE DU PPSR AUX ETATS-UNIS	50
FIGURE 8: REDUCTIONS ACCORDEES DANS LE CADRE DE LA PUMA.....	53
FIGURE 9 : PROCESSUS D'UTILISATION DES FONDS DE RECHERCHE VIA L'INTERMEDIAIRE DU NIH AUX ETATS-UNIS	56
FIGURE 10: NOMBRE DE PLANS PEDIATRIQUES REVUS PAR LA FDA ENTRE 2012 ET 2015 ..	60
FIGURE 11: NOUVEAUX ETIQUETAGES PEDIATRIQUES AUX ETATS-UNIS EN JUILLET 2015 ..	62
FIGURE 12: NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES EN EUROPE DE 2006 A 2015	64
FIGURE 13 : NOMBRES DE PIPs APPROUVES ET MODIFIES DE 2008 A 2015	65
FIGURE 14: COMPARAISON DU NOMBRE DE NOUVEAUX MEDICAMENTS, INDICATIONS ET POSOLOGIES PEDIATRIQUES (2004/2006 vs 2012/2014).....	68
FIGURE 15 : NOMBRES DE NOUVEAUX MEDICAMENTS AYANT UNE INDICATION PEDIATRIQUE 2007-2015.....	69
FIGURE 16 : CHANGEMENTS DANS LES INFORMATIONS DU PRODUITS DUS A L'ARTICLE 45 ET 46 DU REGLEMENT 1901/2006 DE 2008 A 2015.....	70
FIGURE 17: NOUVEAUX MEDICAMENTS ET INDICATIONS PEDIATRIQUES PAR REGION (2007-2015).....	72

Table des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
BPCA : Best pharmaceuticals for Children Act
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
EMA : European Medicine Agency
FDA : Food and Drug Administration
FDAAA : FDA Amendment Act
FDAMA : FDA Modernization Act
FDASIA : FDA Safety and Innovation Act
GAO : Government Accountability Office
ICH : International Conference for Harmonization
NIH : National Institutes of Health
PDCO : Paediatric Committee
PeRC : Pediatric Review Committee
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
PPSR: Proposed Pediatric Study Request
PREA : Pediatric Research Equity Act
PSP : Pediatric Study Plan
PUMA : Paediatric Use Marketing Authorisation
RCP : Résumé des caractéristiques du produit

Remerciements

André Tartar, je vous adresse mes premiers remerciements pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci également pour tous les conseils éclairés donnés tout au long de mes études de pharmacie, notamment en filière industrie.

Eric Sergheraert, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour vos conseils et votre réelle disponibilité pour faire avancer cette thèse.

Alice Roudot, merci pour les conseils et avis délivrés au quotidien dans l'exercice de mon travail. Merci également d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

Je souhaite également remercier ma famille et mes amis et particulièrement les personnes suivantes:

Maman, Papa, Martin, merci pour votre soutien au quotidien, la famille c'est sacré.

Les ADR et les autres copains de pharma, un grand MERCI ! Les soirées, les week-ends et tous les moments partagés ont rendus ces 6 années inoubliables. Toutes ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Aux copines de Montpellier, ces 2 années à Paris étaient top et c'est grâce à vous !

Pauline, Anne-Laure et Pauline, une amitié qui dure. Merci pour tous les moments passés ensemble.

Paul, merci d'être toujours à mes côtés. Ca fait 7 ans que ça dure et le meilleur reste à venir.

Introduction

La population pédiatrique se définit globalement par les individus âgés de moins de 18 ans¹.

En 2010, celle-ci représente 21% de la population totale en Europe² et 24%³ aux Etats-Unis.

Les enfants ne sont pas des adultes miniatures, et présentent en particulier un métabolisme différent.

Entre autre, les enfants grandissent, leur poids, leur taille mais aussi le développement de leurs organes évoluent. C'est pourquoi la population pédiatrique est répartie en plusieurs classes d'âges, elle est donc une population relativement hétérogène.

Par conséquent, l'action du médicament chez les enfants ne peut pas être considérée comme identique à son action chez un adulte.

Cependant, en 2007, plus de la moitié des médicaments utilisés chez l'enfant n'avaient jamais été testés et n'étaient autorisés dans cette population.

Face à cette situation, les professionnels de santé n'ont pas d'autres choix que d'utiliser des médicaments hors Autorisation de mise sur le marché (A.M.M), c'est à dire d'utiliser des médicaments dans une indication pour lesquels ils n'ont pas été approuvés. En effet, on sait que pour qu'un médicament soit commercialisé, une autorisation de mise sur le marché doit être délivrée. Elle garantit la qualité, l'efficacité et la sécurité et l'efficacité du médicament.

L'utilisation d'un médicament hors AMM comporte un risque. On ne peut garantir son efficacité et sa sécurité d'emploi qui ne sont pas supportés par des données cliniques.

Le besoin de développer des médicaments dans la population pédiatrique est donc extrêmement important et pourtant seulement très peu d'études sont réalisées. Cela s'explique par des facteurs éthiques et économiques.

¹ Aux Etats-Unis, la population pédiatrique varie selon les experts. En prenant la limite d'âge la plus <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm082185.htm#references>

² Better medicines for children from concept to reality. PROGRESS REPORT ON THE PAEDIATRIC REGULATION (EC) N°1901/2006. COM (2013) 443 FINAL

³ <http://www.childstats.gov/americaschildren/tables/pop2.asp> Accessed on November 2016

D'un point de vue éthique, les enfants sont considérés comme une population vulnérable. La recherche biomédicale ne peut être réalisée chez eux que si une recherche d'une efficacité comparable ne peut pas être réalisée chez des personnes majeures.

Aussi, d'un point de vue logistique et pratique, les essais cliniques doivent être adaptés, il faut en effet obtenir le consentement des familles, développer des méthodes d'analyses adaptées à la population.

D'un point de vue économique, le marché pédiatrique est étroit (car fragmenté) et les études sont difficiles à mettre en place donc très coûteuses.

Afin d'encourager les industries pharmaceutiques à développer des médicaments dans la population pédiatriques, une nouvelle réglementation a été mise en place aux Etats-Unis mais aussi en Europe.

L'agence du médicament américaine (Food and Drug Administration, FDA) a posé la base de la réglementation actuelle dès 1998. Elle a été suivie 10 ans plus tard par l'agence du médicament européenne (European Medicines Agency, EMA).

La réglementation en place aujourd'hui a pour but de faciliter le développement des médicaments à usage pédiatrique et d'améliorer l'information disponible sur l'usage des médicaments dans la population pédiatrique. Afin d'atteindre ces objectifs, un système associant obligations, récompenses et incitations a été mis en place.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la construction de la réglementation pédiatrique en Europe et aux Etats-Unis qui sont les premières régions à avoir mis en place de telles mesures.

Nous comparerons ensuite le contenu des réglementations américaines et européennes (partie 2) avant d'en dresser le bilan (partie 3) quelques années après leur entrée en vigueur.

A travers ce travail, nous essayerons de déterminer qui des Etats-Unis ou de l'Europe a mis en place le meilleur système.

1) Construction de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe

Devant le besoin de développement de médicaments pédiatriques, une réglementation spécifique a été mise en place par les autorités compétentes américaines et européennes afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments dans la population pédiatrique⁴.

Aux Etats-Unis, une loi concernant l'étiquetage des produits pédiatriques a vu le jour en 1979 pour aboutir en 1997 au premier texte de réglementation pédiatrique.

C'est d'ailleurs en 1997 que les discussions sur ce sujet ont commencées en Europe pour permettre en 2007 l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique.

A. La réglementation pédiatrique aux Etats-Unis

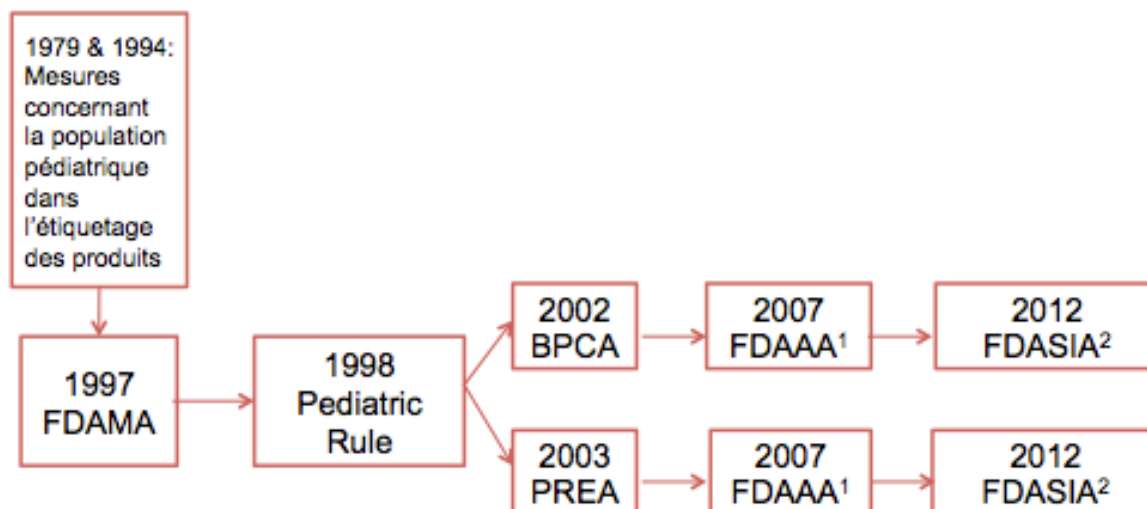
Pour augmenter le nombre d'essais cliniques réalisés chez les enfants afin de disposer de plus d'informations concernant l'usage des médicaments dans la population pédiatriques, la FDA a mis en place différents textes dès 1979^{5,6}.

Ces différents textes ont permis tout d'abord de créer une ébauche de la réglementation pédiatrique (a), d'autres l'ont concrétisée (b) puis finalisée (c).

⁴ J Zisowsky, A Krause, J Dingemanse. Drug Development for Pediatric Populations ; Regulatory Aspects. *Pharmaceutics* 2010, 2, 364-368

⁵ N Rani, V Budhwaar, A Nanda. A comprehensive study on the regulation of Pediatrics in US, Eu and India : Present status and future prospective. *Advances in Chemistry and biochemistry sciences*. p 01-12. March 2015

⁶ Pediatric Exclusivity and Drug development requirements in the overall pediatric population . Beckloff Associates. 2009



¹: La FDAAA ré-autorise et apporte des modifications aux BPCA et PREA originaux
²: La FDASIA ré-autorise et apporte des modifications aux BPCA et PREA de 2007

Figure 1 : Élaboration de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis

a) Ebauche de la réglementation pédiatrique

Seront étudiés tout d'abord les premiers textes datant de 1979 et 1994 qui ont permis de poser les bases du futur système de réglementation pédiatrique.

i. Lois sur l'étiquetage des produits pédiatriques

En 1979⁷, la FDA met en effet en place une réglementation ajoutant une section pédiatrique dans l'étiquetage du produit.

Cette première disposition mentionne que si le produit n'est pas approuvé dans la population pédiatrique, alors cela doit être mentionné dans son étiquetage.

Cette loi permet d'informer les médecins sur le fait qu'aucune donnée n'est disponible mais ne fait rien pour développer de nouvelles informations dans la population pédiatrique.

⁷ History of pediatric labeling . Steven Hirschfeld, MD PhD, CDR USPHS
 Division of Oncology Drug Products & Division of Pediatric Drug Development, CDER, FDA

En 1994, la FDA va plus loin en demandant aux fabricants de médicaments sur le marché de mener une enquête sur les données existantes du produit afin d'évaluer si ces données sont suffisantes pour supporter l'ajout d'éléments concernant l'usage pédiatrique dans les informations du produit.

Avec cette loi, il est en effet possible de publier des données concernant l'usage pédiatrique en se basant sur une extrapolation des données provenant d'études réalisées chez l'adulte.

Si ces données sont suffisantes alors l'industriel est encouragé à soumettre une modification d'étiquetage. Si celles-ci sont insuffisantes, alors la réglementation impose que les informations du produit mentionnent que « l'efficacité et la sécurité n'ont pas été démontrées dans la population pédiatrique ».

Puisque cette disposition est basée sur le volontariat, elle n'a pas conduit à une augmentation significative de l'étiquetage des produits.

Dans la même optique, une nouvelle réglementation intitulée « Pediatric rule » a été proposée par la FDA en Août 1997 et mise en place en Décembre 1998.

Quelques mois après la proposition de ce texte, un nouveau texte (FDAMA) a également vu le jour en 1997.

Ces deux textes entrés en vigueur en 1997 et 1998 sont clairement les précurseurs des textes en place aujourd'hui.

ii. FDA Modernization Act (FDAMA)

Toujours dans le but d'augmenter la collecte d'information relative à l'utilisation des médicaments chez les enfants, un programme d'encouragement pour la conduite d'études dans la population pédiatrique a été promulgué.

Il fait partie du texte intitulé « FDA modernization Act » (FDAMA). Ce texte a été mis en place le 21 novembre 1997 pour s'appliquer jusqu'au 1^{er} Janvier 2002, ces dispositions étaient donc valables pour 5 ans⁸.

Il contenait des dispositions économiques encourageant l'industrie pharmaceutique à réaliser des études sur les médicaments à visée pédiatrique.

⁸ Pediatric drug testing legislative and regulatory history . <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/federal-advocacy/Documents/bpcapreahistory.pdf>. Accessed on November 2016

En effet l'article 505A permettait aux sponsors, d'obtenir en contrepartie des études pédiatriques, une prolongation de l'exclusivité de marché ou du brevet de 6 mois dans toutes ses indications.⁹

Afin d'obtenir une contrepartie, le sponsor devait réaliser la ou les études mentionnées dans un document appelé «Written request ».

Cette « Written request » est un document légal délivré par la FDA qui résume le contenu des études devant être réalisées par le sponsor.

Ce document peut être obtenu de deux façons :

- Il est envoyé par la FDA au sponsor. C'est le cas lorsque les médicaments sont considérés comme 'prioritaires' par la FDA.
- Le sponsor soumet une proposition d'étude pédiatrique (PPSR) auprès de la FDA, si celle-ci est acceptée, la FDA transmet une « Written request » au sponsor.

Dans ces 2 cas, la réalisation d'études pédiatriques menant à l'obtention d'une contrepartie est basée sur le volontariat et n'est en aucun cas obligatoire.

Un an après la mise en place de ces mesures d'encouragement, la 'pediatric rule' a été publiée.

iii. Pediatric rule :

Un texte appelé « Pediatric Rule » est voté le 2 décembre 1998.

Ce texte a lui aussi pour but de diminuer le manque d'information sur l'usage pédiatrique des médicaments. Pour cela il oblige les industriels détenant certaines nouvelles molécules à réaliser des études pédiatriques afin de fournir des informations sur l'utilisation du médicament dans cette population pour l'indication ayant été approuvée.

Ce texte permet également à la FDA de demander des études pour les produits déjà sur le marché mais utilisés en off-label dans la population pédiatrique. Des dérogations peuvent toutefois être obtenues par le sponsor si les études sont reconnues comme impossibles ou quasiment irréalisables car concernant, par exemple, une très faible population.

⁹ Guidance for Industry Qualifying for Pediatric Exclusivity under section 505A of the federal food, Drug and Cosmetic Act. September 1999

En Octobre 2002, la cour fédérale déclare que la FDA dépasse avec ce texte son statut d'autorité, il est donc suspendu.

De plus, la FDAMA ayant pris fin le 1^{er} Janvier 2002, d'autres textes ont été mis en place afin de couvrir le développement des médicaments à visée pédiatrique.

Deux nouvelles lois entrent en vigueur en 2002 et 2003, la BPCA et la PREA.

b) Concrétisation de la réglementation pédiatrique

Les premières bases de la réglementation ont donc été posées en 1997 et 1998.

Celles-ci sont réintégrées dans 2 nouveaux textes adoptés en 2002 et 2003.

Le FDAMA de 1997 est en effet repris dans le BPCA alors que la « Pediatric Rule » de 1998 est elle transposée dans le PREA.

Ces textes sont ici considérés comme le cœur de cette réglementation car même si ils seront quelques peu modifiés lors des renouvellements, leur contenu est similaire et est encore en vigueur aujourd'hui.

Ces mesures ont également inspirés les rédacteurs du règlement pédiatrique mis en place en Europe en 2007.

i. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)

Le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) a été adopté le 4 Janvier 2002 par le congrès américain pour une durée de 5 ans¹⁰. Il permet aux laboratoires de bénéficier d'une prolongation de 6 mois de l'exclusivité du marché ou du brevet, ce BPCA reprend les mêmes contreparties que celles définies dans la FDAMA qui avait pris fin le 1^{er} janvier 2002.

La réalisation d'études pédiatriques dans le cadre de ce BPCA est toujours volontaire. Ces études, comme dans la FDAMA sont réalisées en accord avec la 'Written request' délivrée par la FDA.

Contrairement à la FDAMA qui concernait uniquement la réalisation des études pédiatriques par le sponsor, le BPCA apporte quelques changements.

¹⁰ Best pharmaceuticals for Children Act. Public Law 107_109 . p 1408-1424. 4 January 2002

En effet, dans les cas où le sponsor ne bénéficie plus d'exclusivité commerciale ou de protection ou si le promoteur refuse de réaliser les études mentionnées sur la « Written Request » alors d'autres processus ont été mis en place afin d'obtenir des informations sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique.

Tout d'abord, la FDA autorise l'institut national de la santé (NIH) à financer les études sur les molécules qui ne sont plus protégées par un brevet ou par une exclusivité lorsque l'information pédiatrique est nécessaire.

Ensuite, si les molécules sont toujours protégées mais que le promoteur décline la « Written Request », alors le BPCA prévoit que la FDA adresse une recommandation à la fondation du NIH concernant la réalisation de ces études.

Après réception de cette recommandation, le NIH propose alors l'attribution d'une subvention permettant de réaliser les études pédiatriques demandées dans la « Written Request » initialement délivrée.

Le BPCA est ici une démarche volontaire du promoteur lui apportant une exclusivité pédiatrique supplémentaire de 6 mois.

Un an après la mise en application de ce texte, un second texte est entré en vigueur (PREA), celui-ci contrairement au BPCA, impose aux promoteurs de réaliser dans certains cas des études pédiatriques.

ii. Pediatric Research Equity Act (PREA)

Le Pediatric Research Equity Act (PREA) a été signé le 3 décembre 2003 pour une durée de 5 ans. Il reprend les principes mis en place par la « Pediatric rule »¹¹.

En effet, celui-ci requiert que toutes les demandes d'AMM pour une nouvelle molécule, une nouvelle indication, un nouveau dosage ou même une nouvelle voie d'administration soient accompagnées de données obtenues dans la population pédiatrique notamment en terme de sécurité et d'efficacité. Toutefois, des reports et des dérogations peuvent être accordés au cas par cas par la FDA.

Etant donné que le PREA est rétro actif, cela concerne toutes les molécules dont une demande d'AMM a été effectuée pour les raisons énoncées ci-dessus à partir du 1^{er} Avril 1999.

¹¹ Guidance for Industry How to comply with the Pediatric Research Equity Act. September 2005

Dans le cas où les molécules bénéficient déjà d'une autorisation, les études requises seront effectuées en tant qu'études post commercialisation.

Afin de pouvoir soumettre des données pédiatriques en même temps que la demande d'AMM, un plan pédiatrique doit être soumis en amont.

Le PREA peut également s'appliquer aux médicaments déjà sur le marché si ceux-ci sont déjà utilisés chez un grand nombre de patients pédiatriques et s'il est estimé que l'absence d'indication pédiatrique pose un risque pour ces patients.

Le PREA ne s'applique pas aux médicaments orphelins.

Les données pédiatriques requises doivent inclure des données provenant d'études pédiatriques utilisant une formulation adéquate pour chaque groupe d'âge dans lesquels l'évaluation est requise.

Le PREA oblige donc les industriels à fournir des informations obtenues dans la population pédiatrique. Pour cela des plans pédiatriques doivent être soumis le plus tôt possible auprès de la FDA. Contrairement au BPCA détaillé ci-dessus, la réalisation d'étude dans le cadre du PREA n'apporte aucune contrepartie.

Cependant, si les études du PREA sont décrites dans la « Written Request » délivrée dans le cadre de la BPCA, le promoteur peut également bénéficier de l'exclusivité supplémentaire de 6 mois. Il n'est donc pas rare que les sponsors associent obligation et contrepartie en couplant ces deux mesures.

Il est important de souligner ici que les données pédiatriques mises en évidence par les études réalisées dans le cadre de ces 2 textes amènent le promoteur à modifier l'étiquetage du produit étudié.

Ces 2 textes sont toujours d'actualité cependant comme leur durée de validité n'est que de 5 ans, nous verrons ci-dessous qu'ils ont été ré-approuvés 2 fois, en 2007 et en 2012, avec à chaque fois quelques modifications apportées.

iii. FDA Amendment Act (FDAAA)

Comme mentionné ci-dessus, les textes BPCA et PREA ont initialement été approuvés pour 5 ans en 2002 et 2003, ils ont donc été ré-autorisés en 2007 par le « FDA Amendment Act »^{12, 13}.

En effet, celui-ci ré autorise le PREA et le BPCA pour une durée de 5 ans, et apporte quelques modifications à ces textes.¹⁴

Le BPCA et le PREA sont ici impactés par l'arrivée d'un nouvel acteur, le 'Pediatric review committee' (PeRC) qui va revoir les plans pédiatriques, les « Written request » ainsi que les résultats des études pédiatriques.

Les promoteurs se voient imposer une nouvelle obligation : la déclaration des effets indésirables pendant l'année suivant la modification de l'étiquetage.

Concernant le BPCA, un certain nombre de dispositions ont été ajoutées.

En effet, la définition des études pédiatriques a été modifiée et le promoteur peut maintenant soumettre des études précliniques.

De plus, une « Written Request » peut maintenant contenir plusieurs études et plusieurs indication couvrant l'usage on et off-label du médicament.

En matière de transparence, une fois que l'exclusivité a été accordée au promoteur, la FDA se doit de publier les « Written Request ».

Enfin, certains délais ont été clarifiés et les mesures concernant l'étiquetage des produits ou la réalisation d'études par un organisme national ont été renforcées.

Pour le PREA, en cas de report d'études, le sponsor doit remettre à la FDA un rapport annuel concernant l'avancement du plan pédiatrique, ce rapport sera publié sur le site web de la FDA de façon à éviter les reports perpétuels.

De plus, concernant les formulations pédiatriques, si le promoteur est dans l'impossibilité de développer une formulation alors il doit soumettre à la FDA un document expliquant ces raisons.

Toutes ces modifications apportées ont pour but d'améliorer la qualité des données pédiatriques et de renforcer la transparence.

Enfin, afin d'assurer une amélioration continue de la réglementation pédiatrique, le GAO, l'organisme d'audit, d'évaluation et d'investigation du Congrès des États-Unis

¹² Pediatric Research Equity Act of 2007. Public Law 110_85_ Sept 27 2007. p 866_876

¹³ Best pharmaceuticals for Children Act 20017. Public Law 110_85_ Sept 27 2007. P 876_890

¹⁴ Best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Research Equity Act 2007 Reauthorization Improvements to existing law. American Academy of Pediatrics. 27 September 2007.

est chargé d'analyser les données et de faire des recommandations concernant l'évolution de ces textes.

Ces textes ayant expirés en 2012, cette nouvelle mesure a conduit à de nouvelles modifications lors du prochain renouvellement.

c) Finalisation de la réglementation pédiatrique

Après une mise à jour et un renouvellement des textes BPCA et PREA en 2007, ceux-ci sont renouvelés de façon permanente en 2012.

Dix ans après la mise en place des mesures clés permettant d'inciter mais aussi d'obliger les industriels à collecter des données dans la population pédiatrique, la réglementation est finalisée avec le FDASIA.

i. FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)

Le « FDA Safety and Innovation Act » (FDASIA) qui est entré en vigueur le 9 juillet 2012 impacte la réglementation pédiatrique notamment les BPCA et les PREA^{15,16}.

En effet, celui-ci autorise de façon permanente le BPCA et le PREA qui n'auront donc plus besoin d'être ré-autorisés tous les 5 ans. Certaines modifications ont également été apportées.

La principale modification apportée par la FDASIA est que les soumissions des plans pédiatriques dans le cadre du PREA sont maintenant encadrées par un calendrier précis.

En effet, celui-ci doit maintenant être soumis après le 'meeting' de fin de phase II.

La FDASIA autorise également la prolongation des reports d'études. La prolongation du report doit être soumise au moins 90 jours avant la fin de celui-ci et la FDA a 45 jours maximum pour revoir cette demande.

Ensuite, afin de favoriser les études chez les nouveaux nés, cet acte mentionne que les PPSRs soumis dans le cadre de la BPCA doivent justifier le fait de ne pas réaliser l'étude dans cette population.

¹⁵ FDASIA Title V Pediatric drugs and devices. Public Law 112-144. P 1039-1050 . 9 July 2012.

¹⁶ Using FDASIA to move forward with pediatric drug development. DIA 2013.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM359009.pdf> Accessed November 2016.

Afin d'assurer la réalisation des études pédiatriques, la mise à jour des textes pédiatriques a apporté les « non-compliance letters ». Celles-ci sont délivrées au sponsor si les études requises ne sont pas réalisées, le sponsor a ensuite un délai pour répondre.

Les lettres de non-conformités ainsi que les réponses associées sont ensuite publiées sur le site de la FDA.

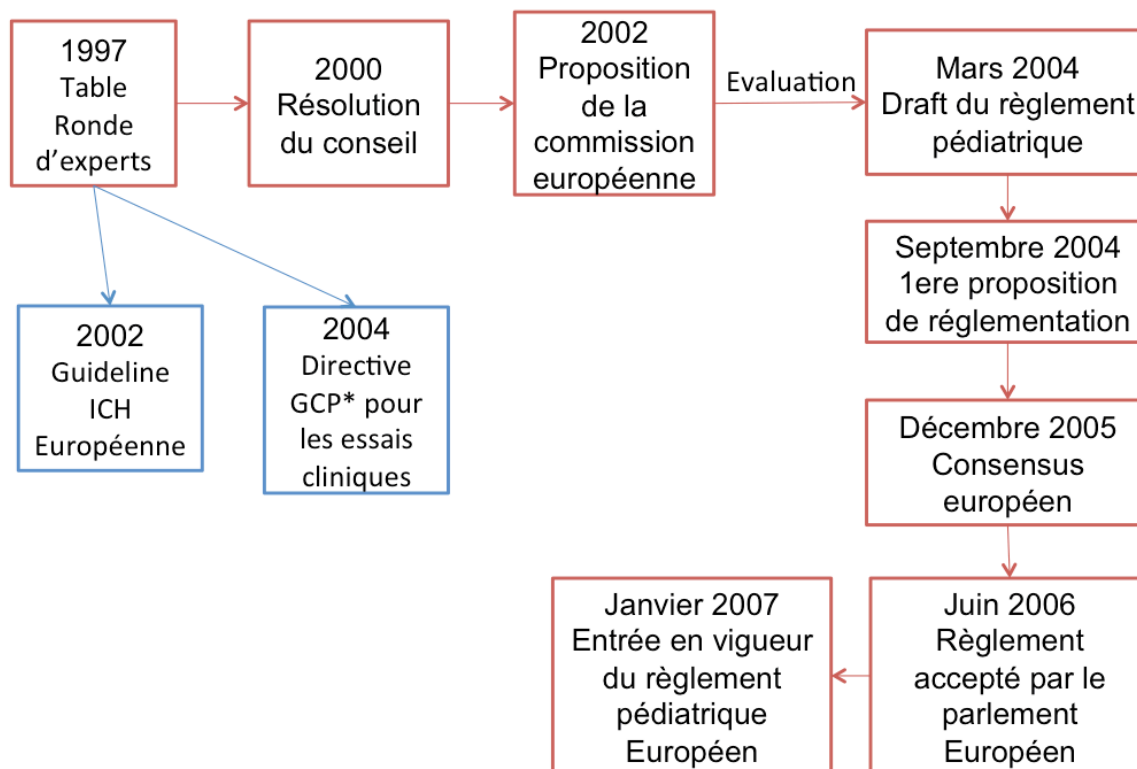
La FDASIA pérennise donc le BPCA et le PREA, deux textes complémentaires qui obligent et incitent les industries pharmaceutiques à réaliser des études dans la population pédiatrique.

Durant les quinze dernières années, la réglementation pédiatrique n'a pas cessé d'évoluer aux Etats-Unis, les textes ont été analysés et des solutions d'amélioration ont été proposées afin d'augmenter le volume et la qualité des informations pédiatriques disponibles.

Même si les Etats-Unis ont été les premiers à mettre en place ce type de réglementation, des mesures similaires ont été mise en place en Europe. Le règlement pédiatrique a en effet vu le jour en 2007, soit dix ans après les premières mesures américaines.

B. La réglementation pédiatrique en Europe

Dès 1997, l'Europe a souligné le besoin d'étudier les médicaments chez les enfants. Ce n'est pourtant que dix ans plus tard, en 2007, qu'une réglementation spécifique est entrée en vigueur¹⁷.



* : Good clinical practice

Figure 2: Elaboration de la réglementation pédiatrique en Europe

Ce délai est du en partie au long processus législatif communautaire. Cependant nous verrons ci-dessous que l'Union Européenne a pris l'initiative d'autres mesures mises en place dès 2002.

a) Amorce de la réglementation européenne

Au moment où les premiers textes sont publiés aux Etats-Unis, l'Europe commence les discussions relatives au développement des médicaments pédiatriques.

C'est ensuite la France qui donne l'élan et permet la rédaction de premiers documents qui seront l'ébauche de la réglementation pédiatrique européenne.

¹⁷ European Medicines Agency. The European pediatric initiative : History of the Paediatric regulation. 11 July 2007. EMEA/17967/04/Rev 1

i. Table Ronde d'experts sur les difficultés relatives à l'utilisation de nouveaux médicaments chez les enfants : 18 Décembre 1997

L'EMA et la commission européenne organisent le 18 décembre 1997, une table ronde réunissant différents experts dans le domaine pédiatrique¹⁸. Le but de cette rencontre est de faire un état des lieux des différents problèmes relatifs à l'usage des médicaments chez l'enfant afin de proposer des recommandations à la commission Européenne.

Il est clairement établi qu'il y a un manque général d'information et de formulation pharmaceutique des médicaments pédiatriques ce qui résulte en une utilisation off-label des médicaments chez les enfants.

Différents obstacles à l'utilisation de nouveaux médicaments chez l'enfant ont été mis en évidence notamment des points de vue éthique, technique et pratique. Cependant l'obstacle majeur est le nombre insuffisant de sponsors ainsi que le manque de fonds publics pouvant supporter des études cliniques pédiatriques.

Suite à cet état des lieux, les recommandations suivantes sont proposées par les experts afin d'améliorer la situation actuelle.

Tout d'abord, faire une revue des médicaments déjà autorisés chez l'adulte afin d'assurer la disponibilité de données cliniques sur l'usage de ces médicaments chez les enfants et compléter l'étiquetage de ces médicaments.

Comme une liste des médicaments pour lesquels ces informations sont nécessaires a déjà été rédigée par l'« American association of paediatrics », les recommandations sont donc ici d'établir des priorités et de faire le lien avec les autres autorités compétentes afin d'éviter de refaire ce qui a déjà été fait.

Ensuite, renforcer la législation européenne afin d'obliger les industries pharmaceutiques à réaliser des études pédiatriques pour les médicaments largement utilisés chez les enfants ou qui sont indiqués dans des maladies engageant le pronostic vital.

Cette table ronde va permettre d'amorcer plusieurs projets au niveau européen dont le règlement pédiatrique.

¹⁸ Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997.EMA/27164/98 Rev. 1. 30 July 1998

ii. Résolution du conseil : 14 décembre 2000

En France, la décision gouvernementale d'entreprendre une action majeure dans le domaine des médicaments pédiatriques a été prise au cours du premier semestre 2000.¹⁹

En effet, une lettre de mission a été rédigée en Juin 2000 par le ministre des affaires sociales Français, une mission des médicaments pédiatriques est alors créée.

Un mémorandum est alors rédigé en liaison avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et la Direction générale de la santé. Il est présenté au Groupe santé du Conseil de l'Union européenne dès le début de la présidence française de l'Union européenne en juillet 2000.

Les discussions du Groupe santé ont permis l'adoption d'une résolution le 14 décembre 2000 lors du Conseil des ministres de la Santé de l'Union européenne²⁰.

Le conseil de l'union européenne constate que très peu de médicaments utilisés chez les enfants ont été testés dans la population pédiatrique. Il reconnaît également les difficultés de développement pharmaceutique et clinique auxquelles se heurtent les industries (faible population ne permettant pas d'amortir les coûts de la recherche et développement). Enfin, il considère que ce problème s'applique à tous les états membres.

Suite à ce constat, il demande à la commission de proposer des mesures législatives qui permettront d'assurer un développement précoce et réfléchi des médicaments destinés aux enfants. Ce futur règlement doit tenir compte des éléments de succès de la législation américaine et des spécificités européennes.

Cette résolution entraine la commission européenne à publier un premier document en 2002.

b) Création de la réglementation

L'idée de renforcer la réglementation des essais pédiatriques ayant germé, le processus de mise en place commence alors en 2002. Ce n'est seulement que quatre ans après qu'un texte est officiellement publié en Europe.

¹⁹ WOLF, A. Les médicaments pédiatriques au niveau européen. *Archives de pédiatrie*. 2003, 10 (Supplément 1), p. s5-s6

²⁰ Résolution du conseil du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques .2001/C 17/01. Janvier 2001. p 1-19

i. 2002-2005 : De la proposition au consensus

En février 2002, la commission européenne publie une proposition d'actions réglementaires concernant les médicaments pédiatriques.²¹

Ces mesures visent à améliorer la santé des enfants en Europe en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique et en multipliant les informations disponibles sur l'utilisation de médicaments en pédiatrie.

Un des objectifs est de développer l'excellence Européenne dans le domaine de la recherche, du développement et de l'évaluation des essais cliniques réalisés chez les enfants

Afin de remplir ces objectifs, 7 mesures ont été proposées.

La première est de motiver les sponsors à réaliser des essais cliniques chez les enfants. Pour cela, il a été proposé d'augmenter la durée du certificat complémentaire de protection pour les médicaments encore protégés.

Pour les médicaments déjà sur le marché qui ne sont plus protégés par un brevet, d'autres mesures sont mentionnées :

- Créer un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché « pédiatrique » permettant une protection des données du médicament sur l'indication pédiatrique (cela permettrait à des laboratoires autres que le propriétaire de la molécule de développer des formulations pédiatriques) ;
- Mettre à disposition des fonds réservés à recherche pédiatrique ;
- Enquêter sur l'existence de fonds communautaires ou nationaux pouvant supporter la recherche pédiatrique.

Il a ensuite été proposé de modifier les procédures de demandes d'autorisations de mise sur le marché. Afin que l'AMM soit délivrée, la demande devrait contenir les résultats d'études réalisées dans la population pédiatrique. Comme aux Etats-Unis, la proposition mentionne la possibilité de demander une dérogation ou un report d'étude.

Afin d'améliorer la transparence, la création d'une base de donnée a été mentionnée. Celle-ci recenserait les données existantes concernant l'usage off-label des

²¹ Better Medicines for Children, Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Consultation document. European commission. February 28th 2002.

médicaments chez les enfants mais aussi les détails d'études réalisées chez les enfants afin d'en éviter la duplication.

Concernant le développement de l'excellence européenne dans le domaine de la recherche pédiatrique, deux mesures ont été proposées :

- Créer un comité d'experts travaillant au sein de l'EMA et étant responsable de tous les aspects relatifs au développement, à la disponibilité et au suivi des médicaments pédiatriques ;
- Créer un réseau paneuropéen de pédiatres afin de faciliter la coopération lors des études cliniques mais aussi d'en éviter la duplication.

Etant donné que de nombreuses études pédiatriques ont été réalisées depuis la mise en place d'une réglementation particulière aux Etats-Unis, l'Europe a mentionné qu'il était important d'encourager la soumission de ces essais cliniques en Europe. Pour cela, il faudrait mettre en place un processus permettant d'assurer que ces études seraient soumises en Europe (comme demande d'AMM, de variation etc.) et évaluées de manière harmonisée.

Enfin un processus renforcé de pharmacovigilance a été considéré.

En effet, de part l'important usage de ces médicaments en off-label et de par la faible taille de la population pédiatrique, le système spontané de déclaration des effets indésirables n'est peut être pas adapté aux médicaments pédiatriques.

Cette proposition est une des premières étapes de la commission afin de traiter le problème du développement des médicaments chez les enfants.

Cependant, avant le démarrage d'un processus législatif, cette proposition a fait l'objet d'une évaluation²². Celle-ci a pour but d'analyser les conséquences économiques, sociales et environnementales de toute nouvelle réglementation.

Le premier draft de règlement a été rédigé en Mars 2004 par la commission européenne.

Celle-ci libère la première proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie le 29 septembre 2004²³.

²² Communication de la commission Plan d'action « simplifier et améliorer l'environnement réglementaire ». COM(2002) 278 final/2. 6 Juin 2002.

²³ Proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004. 2004/0217. 25 Octobre 2004.

Cette proposition reprend les propositions réglementaires listées en février 2002 comme notamment :

- la création d'un comité pédiatrique ;
- l'ajout d'une nouvelle exigence concernant l'autorisation de mise sur le marché, en effet, toute demande devra être accompagnée des résultats des études pédiatriques réalisées conformément au plan pédiatrique préalablement approuvé ;
- la création d'une autorisation de mise sur le marché réservée exclusivement aux médicaments pédiatriques (elle suit cependant les procédures existantes) ;
- la prorogation du certificat complémentaire de protection, le CCP pourra en effet être prolongé de 6 mois.

Afin d'être acceptée, cette proposition de règlement doit faire l'objet d'une procédure de codécision entre le parlement européen et le conseil des ministres.

Le 7 septembre 2005, le Parlement Européen adopte la proposition de la commission avec de multiples amendements et invite cette dernière à revoir son texte.

La proposition de règlement amendée est transmise au conseil des ministres le 11 novembre 2005.

Suite à la réserve de certains états membres tel que le Royaume-Uni, la Pologne ou encore le Portugal, le conseil parvient à un accord politique le 9 décembre 2005.

Le 10 mars 2006, la position commune est officiellement adoptée par le conseil des ministres.

Suite à ce consensus, la proposition est envoyée au parlement européen pour une seconde lecture.

ii. 2006 : Le règlement pédiatrique communautaire

Le 1^{er} Juin 2006, le règlement pédiatrique européen a été accepté par le parlement européen.

La commission européenne a ensuite émis le 19 juillet 2006, un avis final qui a été soumis au parlement ainsi qu'au conseil.

La procédure de codécision prend fin le 23 octobre 2006, le règlement sera publié à la fin de l'année.

Le texte européen a été publié au Journal Officiel le 27 décembre 2006 et est entré en vigueur le 26 Janvier 2007²⁴.

Le règlement a ici été préféré car contrairement à la directive qui doit être transposée dans chaque état membre, il est directement et entièrement obligatoire dans tous les États membres de l'Union Européenne.

Les mesures mises en œuvre avec ce règlement reprennent celles du draft de règlement qui fut accepté en Décembre 2005.

Ce règlement intègre une série d'obligations et de contreparties pour les promoteurs. Il s'applique à tous les médicaments pouvant être utilisés chez les enfants et couvre donc les produits en développement, autorisés et couvert ou non par un brevet.

Les industries pharmaceutiques sont donc maintenant soumises à certaines obligations comme :

- Soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) aux autorités compétentes le plus tôt possible dans le développement d'un médicament. Ce PIP est maintenant une pièce obligatoire à fournir lors de toute demande d'AMM, de nouvelle indication, de forme pharmaceutique ou même de voie d'administration. Toutefois des reports ou des dérogations peuvent être délivrés.

Cette obligation n'est pas applicable aux médicaments génériques, aux bio-similaires, aux médicaments homéopathiques ou à la phytothérapie.

- Les propriétaires de médicaments déjà mis sur le marché dont le plan pédiatrique a mené à l'autorisation d'une indication pédiatrique sont obligés de commercialiser le produit en prenant compte de cette indication pédiatriques dans les 2 années suivant l'autorisation.

Ces obligations amènent toutefois des contreparties.

En effet, la soumission des données collectées dans le cadre du PIP permet d'obtenir une extension du certificat complémentaire de protection de 6 mois si le médicament est encore protégé.

Des contreparties spécifiques aux médicaments orphelins ont également étaient mises en place : la prolongation de l'exclusivité commerciale de dix à douze ans.

²⁴ Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union. p 1-18. 27 December 2006

De plus, pour les médicaments n'étant plus protégés, un nouveau type d'AMM a été créé afin d'inciter le développement dans la population pédiatrique.

La PUMA : Paediatric Use Marketing Autorisation, est une nouvelle procédure d'autorisation de mise sur le marché qui couvre les produits développés exclusivement dans la population pédiatrique.

Ces produits sont déjà sur le marché et le titulaire de l'AMM PUMA (s'il est le titulaire de l'AMM de l'indication adulte) pourra commercialiser le médicament dans la population pédiatrique en utilisant le nom de marque du médicament déjà commercialisé afin de bénéficier de sa notoriété.

Il est également prévu que des fonds soient mis à la disposition des institutions afin de permettre la réalisation d'études pédiatriques pour les produits n'étant plus protégés par un certificat complémentaire de protection (CCP) ou un brevet pouvant donner lieu à un CCP.

Le règlement couvre de nombreuses autres mesures, celles ci seront détaillées dans la partie suivante.

Un règlement amendé suite aux modifications de la commission européenne a été publié quelques jours plus tard, le 20 décembre 2006.

Celui-ci clarifie le fait que la commission définira le montant des pénalités financières demandées aux industries en cas de non respect du règlement.

En parallèle de la mise en place de ce règlement, d'autres actions ont été initiées par l'Europe comme notamment la rédaction d'une guideline ICH.

c) Autres mesures communautaires

Afin de pallier à la lenteur du processus législatif, l'Europe a été à l'initiative de plusieurs guidelines permettant d'améliorer et de réglementer la réalisation des études cliniques dans la population pédiatrique.

i. La guideline européenne ICH et la directive Européenne BPC

En 1998, la commission européenne souligne le besoin de discussion internationale sur la qualité des essais cliniques pédiatriques dans le contexte d'ICH (International Conference for Harmonization).

ICH est une organisation qui travaille depuis 1990 sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique entre l'Europe, les Etats Unis et le Japon.

Une nouvelle directive ICH est donc approuvée. Le but de cette directive est d'encourager et de faciliter le développement international des médicaments dans la population pédiatrique. Elle liste également les problèmes majeurs liés aux essais pédiatriques et donne des méthodes permettant de réaliser des essais sûrs, efficaces et éthiques.

Cette directive ICH devient donc la « guideline Européenne » (ICH E11)²⁵, elle est entrée en vigueur en Juin 2002.

Les différents types d'études applicables aux enfants (pharmacocinétiques, d'efficacité de sécurité, etc.) sont décrites dans cette directive.

De plus, les études pédiatriques doivent généralement couvrir certaines classes d'âge. La classification de la population pédiatrique par classe d'âge pouvant être subjective, ICH propose ici la classification suivante :

- Les nourrissons prématurés
- Les nourrissons nés à terme (de 0 à 27 jours)
- Les nourrissons et tout-petits (de 28 jours à 23 mois)
- Les enfants (de 2 à 11 ans)
- Les adolescents (de 12 à 16/18ans selon les pays)

En plus de cette classification, la directive associe à chaque classe d'âge les difficultés à prendre en compte lors de la réalisation des essais cliniques.

Les problèmes liés à l'éthique lors de la réalisation d'essais chez les enfants sont également soulignés. Afin de réduire ces risques, des comités d'éthiques spécifiques doivent être composés lors de l'évaluation de ces études.

Des points plus opérationnels sont aussi mentionnés comme le processus de consentement. En effet, la signature d'un consentement par un enfant mineur n'ayant pas de valeur légale, celui-ci est alors signé par ses parents ou ses représentant légaux. Cependant, afin d'assurer l'information et l'approbation des enfants, des formulaires d'assentiment doivent être mis en place. Ceux-ci expliquent en termes simples et adaptés à leur catégorie d'âge le principe, les procédures, les risques et les bénéfices liés à cette étude.

Les procédures de l'essai ne pourront donc être réalisés qu'après la collection du formulaire de consentement signé par les parents et de l'approbation des enfants (par le biais du formulaire d'assentiment).

²⁵ ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. CPMP/ICH/2711/99. January 2001.

Un paragraphe sur la minimisation du risque et de la détresse est aussi présent, il rappelle les difficultés liées à la population de l'étude et donne des mesures permettant de réduire celles-ci.

Par exemple, l'utilisation de patch anesthésiant pour les prises de sang est recommandée, le volume de sang prélevé est limité en fonction du poids de l'enfant.

Cette directive même si elle n'a pas de valeur juridique tend à sensibiliser les industries pharmaceutiques à la réalisation d'études chez les enfants et permet d'en harmoniser la pratique.

De plus, la directive communautaire 2001/20/CE adoptée en Avril 2001 concernant les Bonnes pratiques Cliniques prend en compte les préoccupations liées à la réalisation d'essai cliniques chez des mineurs.²⁶

De par l'élaboration de ces documents, l'on peut voir que l'Europe dès 2001 accorde de l'importance à la réalisation d'études chez les enfants. Elle met en œuvre des directives sur lesquels les industries pharmaceutiques peuvent s'appuyer lors du développement pédiatrique de leurs produits.

Cependant, la réglementation relative au développement pédiatrique des médicaments étant encore absente à cette date, très peu d'études sont alors réalisées dans cette population.

Une dizaine d'années ont donc été nécessaires à l'Europe afin de mettre en place une réglementation spécifique au développement des médicaments dans la population pédiatrique.

L'Europe arrive en effet bien après les Etats-Unis qui ont fait entrer en vigueur dès 1997 la première loi relative à ce sujet.

La lenteur du système législatif communautaire est en partie responsable de ce retard car comme nous venons de le voir, d'autres initiatives nécessitant des circuits administratifs moins longs ont été mise en place dès 2001. La directive 2001/20/CE est en effet le premier texte juridique européen abordant la réalisation des essais cliniques dans la population pédiatrique. Cette introduction a probablement donné un élan à la construction de la réglementation pédiatrique européenne.

²⁶. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Opinion Journal of the European Communities. p 34_44. 1 Mai 2001.

2) Comparaison des mesures mises en place aux Etats-Unis et en Europe

Comme il l'a été présenté dans la partie précédente, les mesures réglementaires mises en place sont construites selon le modèle du « bâton et de la carotte ». En effet, les industriels se doivent de répondre à certaines obligations mais ils peuvent obtenir en échange une contrepartie^{27,28,29}.

Les mesures mises en place aux Etats-Unis et en Europe se ressemblent beaucoup mais elles ont pourtant quelques différences.

Le tableau ci-dessous résume et reprend les points majeurs des textes américains et européens.

²⁷ E Sergheraert, A Maillols. Le projet de règlement pédiatrique Les dernières évolutions. Bulletin de l'ordre 389. Décembre 2005

²⁸ S Bhatti, C Sanders. Similar but Different. Paediatric Regulations : US and Eu. European Pharmaceutical Contractors. 2011

²⁹ Pediatric Regulations in the US and Europe. November 2010.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM236390.pdf> Accessed November 2016

	Europe Règlement 1901/2006	US PREA 2012 (FDASIA)	US BPCA 2012 (FDASIA)
Développement pédiatrique	Obligatoire	Obligatoire	Optionnel
Document clé	Paediatric Investigation Plan (PIP)	Paediatric Study Plan (PSP)	Written Request
Quand ?	Fin de phase 1	Fin de phase 2	Fin de phase 2
Décisionnaire	Avis du Comité pédiatrique (PDCO) Décision par l'European Medicines Agency (EMA)	FDA Et comité de revue pédiatrique (PeRC)	FDA et comité de revue pédiatrique (PeRC)
Indications couvertes	Indication adulte (d'autres indications peuvent être ajoutées)	Indication adulte	Toutes les indications
Médicament orphelin	Inclus	Non inclus	Inclus
Contrepartie	Extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection	NA	6 mois d'exclusivité

Figure 3 : Comparaison de la réglementation Européenne et Américaine

Comme le souligne le tableau ci-dessus, les mesures mises en place par ces textes sont assez similaires.

On note cependant une différence majeure entre les deux régions, les mesures sont mises en application par deux textes contre un seul en Europe.

Nous verrons ci-après l'impact de cette différence notamment sur certains points comme les médicaments orphelins ou les médicaments brevetés ayant déjà fait l'objet d'une AMM.

Les obligations et contreparties mises en places par les textes Européens et Américains sont présentées ci-dessous.

Nous envisageons tout d'abord la présentation des obligations (A) avant d'étudier les récompenses envisagées (B).

A. Obligations

a) Obligation de réaliser des études pédiatriques

La principale mesure mise en place par ces textes est l'obligation pour tout demandeur d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou pour tout promoteur souhaitant modifier son AMM de réaliser des études cliniques pédiatriques.

Suite à la réalisation des études et quelque-soit le résultat des études, les informations et l'étiquetage du médicament doivent être modifiées afin d'intégrer et de rendre disponible les informations relatives à la population pédiatrique.

Cette obligation est commune aux deux institutions, cependant elle diffère sur certains points.

Tout d'abord, les classes de médicaments concernées par cette obligation ne sont pas exactement les mêmes d'une région à l'autre.

Dans les deux cas, cette obligation ne concerne pas les médicaments génériques ou bio-similaires.

En Europe elle n'est pas applicable aux médicaments homéopathiques ou traditionnels à base de plantes.

Et contrairement à l'Europe, aux Etats-Unis, cette obligation n'est pas imputable aux médicaments orphelins puisque seul le BPCA l'inclut.

De plus, en Europe seulement, pour être considérée valide, la demande ou modification d'AMM doit comporter les résultats d'études pédiatriques menées en accord avec un Plan pédiatrique approuvé, ou la preuve d'un report ou d'une dérogation quant à la réalisation de ces études.

Aux Etats-Unis, les textes sont moins restrictifs puisque l'obligation de réaliser des études pédiatriques ne conditionne pas la validité de la demande d'AMM.

Le Plan Pédiatrique

Afin d'intégrer le développement pédiatrique dans le développement global d'une molécule, un plan pédiatrique doit être soumis par le promoteur pour toute nouvelle AMM mais aussi pour toute modification d'AMM. Cela est donc applicable pour les nouvelles molécules, les nouvelles indications, les nouveaux dosages ou même les nouvelles routes.³⁰

Cette mesure est commune au règlement pédiatrique européen et au PREA de 2012.

Ce plan pédiatrique PIP en Europe et PSP aux Etats-Unis a un contenu similaire.

Il doit en effet contenir de nombreuses informations dont :

- des données concernant le produit et les études (cliniques et non cliniques) déjà réalisées ;
- une présentation de la pathologie étudiée, les méthodes de diagnostic ainsi que les traitements existants ;
- des données concernant le développement de la formulation pédiatrique ;
- si besoin, une demande de report ou de dérogation avec toutes les informations supportant ces demandes ;
- la description des études cliniques pédiatriques qui seront réalisées ;
- le délai prévu du développement pédiatrique.

Concernant les études pédiatriques à réaliser, le plan doit mentionner au moins le design des études, les groupes d'âges impliqués, les objectifs, les principaux critères d'inclusion et d'exclusion, les critères d'évaluation et l'approche statistique utilisée.

Le comité pédiatrique et les procédures de revue

Afin d'être accepté, le plan pédiatrique est systématiquement revu par un comité pédiatrique, le PDCO (comité pédiatrique) en Europe et le PeRC (comité de revue pédiatrique) aux Etats-Unis.

Ces comités ont été créés en même temps que la réglementation, leur principale mission est de revoir et d'évaluer les plans pédiatriques et d'évaluer les demandes de dérogation et de report.

Ils sont aussi consultés pour différentes expertises.

³⁰ Article 7, Article 8 du Règlement Européen 1901/2006 – Section 506/Title V de la FDASIA

Concernant la revue initiale des plans pédiatriques, suite à la revue des comités, une décision est émise par les agences dans un délai comparable: 120 jours de revue pour les 2 institutions. A cela, il faut ajouter 90 jours de délai de réponse pour les promoteurs ce qui emmène à un délai maximum de 210 jours.

Les procédures de revue des plans pédiatriques sont détaillées ci-dessous :

Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique

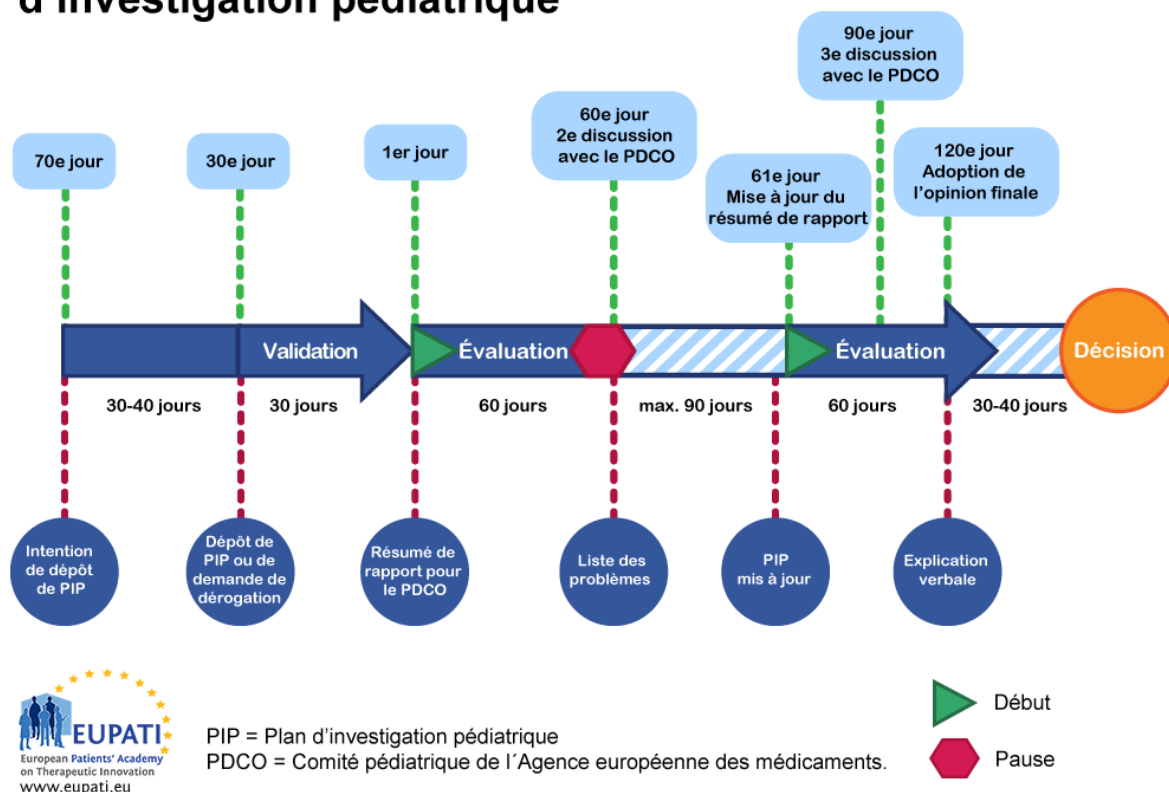


Figure 4 : Procédure de revue des plans d'investigation pédiatriques en Europe

En Europe, la procédure PIP prend environ 9 à 10 mois, du moment de la soumission à celui de la décision.

Après la soumission du PIP, un délai de 30 jours est nécessaire à l'EMA pour valider le dossier et réaliser un résumé.

Une fois ce résumé disponible, l'horloge démarre et le comité pédiatrique (PDCO) évalue le dossier. Au sein du PDCO, un « rapporteur » et un « pair examinateur » sont nommés afin de diriger l'évaluation et de vérifier la qualité de l'évaluation à l'intérieur même du comité.

Le rapporteur et l'examineur vérifient le PIP initial et présentent leurs conclusions au PDCO.

La procédure d'évaluation nécessite 120 jours, cependant une pause (suspension connue sous le nom de « clock stop ») survient à 60 jours pour permettre au PDCO de poser des questions au demandeur.

Ces pauses sont de trois mois au maximum.

Une fois les réponses obtenues, la procédure se poursuit jusqu'au 120^{ème} jour où le PDCO émet une opinion finale.

Suite à cette opinion, l'EMA transmet au sponsor la décision du comité pédiatrique.

Le temps de revue par le comité pédiatrique est ici de 120 jours auxquels il faut ajouter 30 jours de préparation du dossier et au maximum 3 mois de « clock-stop », la durée totale de revue est donc d'environ 210 jours.

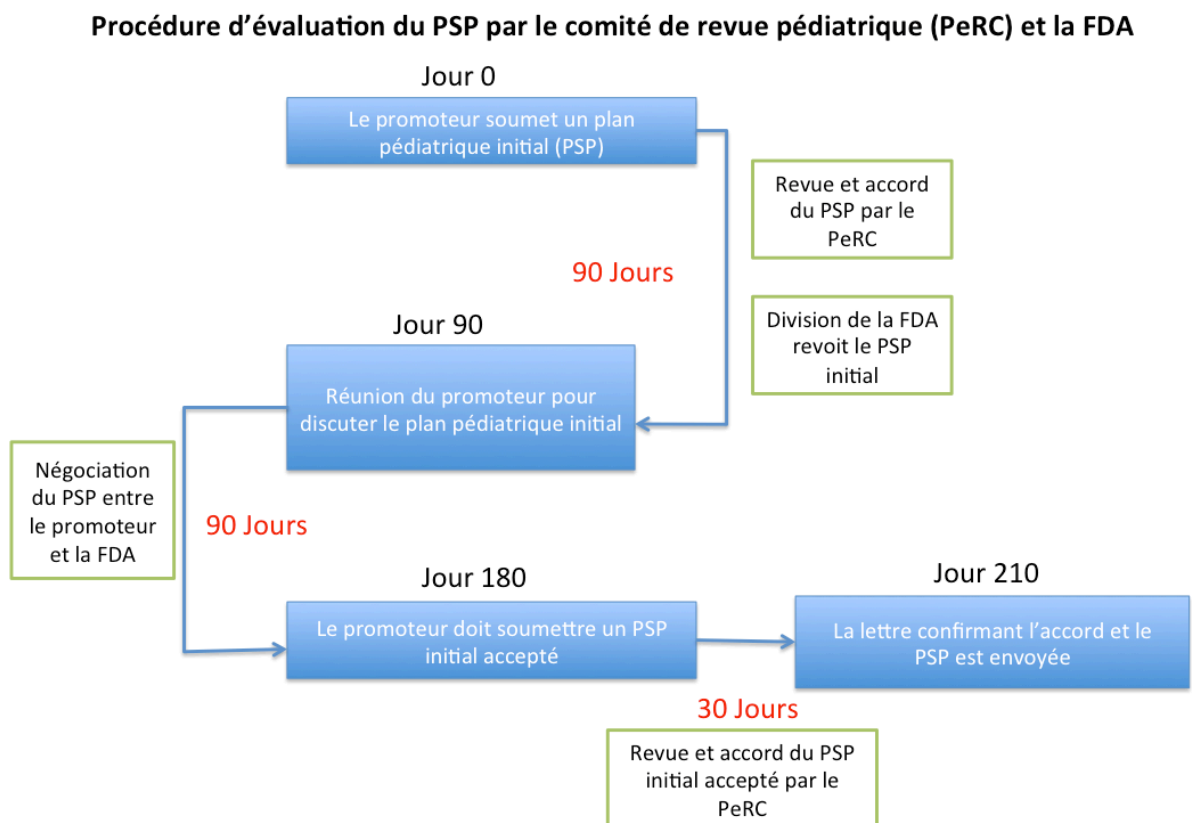


Figure 5: Procédure de revue du PSP aux Etats Unis

Aux Etats-Unis, le comité de revue pédiatrique (PeRC) et la FDA ont 90 jours pour revoir le PSP initial.³¹

³¹ Guidance for Industry Pediatric Study plans : Content of and process for submitting initial pediatric study plans and amended pediatric study plans. Draft guidance. July 2013

La revue du PeRC doit être faite avant le 'Jour 75'. Une fois cette revue effectuée, le PSP annoté avec les commentaires du PeRC est transmis à la FDA.

La FDA finalise ensuite les commentaires et donne des recommandations de modifications au sponsor pour le 'Jour 90' soit par une lettre, soit lors d'une réunion.

Le sponsor a ensuite 90 jours pour revoir et négocié avec la FDA les modifications. Une fois les 90 jours écoulés, celui ci doit soumettre un « PSP initial accepté ».

Le PeRC doit ensuite revoir ce nouveau PSP pour le ' Jour25 ' afin d'émettre une recommandation finale. La FDA délivre ensuite un accord final au sponsor 30 jours au plus tard après la réception du « PSP initial accepté ».

La durée totale de revue du plan pédiatrique est donc de 210 jours.

Les durées et procédures d'évaluation sont donc comparables entre les deux régions.

Cependant en Europe c'est le comité pédiatrique qui prend la décision alors qu'aux Etats-Unis, le comité émet seulement une opinion et c'est bien l'autorité compétente (la FDA) qui prend la décision.

Comme il a été mentionné ci-dessus, les plans pédiatriques (PIP et PSP) peuvent comporter des demandes de reports ou de dérogations.

Les dérogations

Une dérogation peut être demandée auprès de la FDA ou de l'EMA, celle-ci est basée sur des critères définis et s'applique à un ou tous les groupes d'âges.

Pour les deux institutions, la dérogation sera totale si l'un des critères suivants est rempli :

- La pathologie ne touche que la population adulte et n'est pas applicable aux enfants.
- Il y a une très forte probabilité que le médicament soit inefficace ou dangereux dans tous les groupes d'âges. Dans ce cas là, cela doit être indiqué dans la notice du médicament.
- Le médicament ne représente pas un bénéfice significatif comparé au traitement existant dans la population pédiatrique et il est très peu probable qu'il soit utilisé chez un nombre important d'enfants.

La dérogation est seulement partielle si l'un des critères énoncés ci-dessus s'applique seulement à un seul groupe d'âge ou pour l'Europe à une seule des indications présentées dans le PIP.

En cas de dérogation partielle, les études seront réalisées uniquement dans les groupes d'âges ou pathologies n'ayant pas obtenus de dérogation.

On observe toutefois une différence entre les deux régions dans ce processus de demande de dérogation. En effet, la FDA prend un compte pour la dérogation un critère supplémentaire de faisabilité.

Si l'étude est impossible ou quasiment irréalisable (dû à un très faible nombre de patients par exemple), alors une dérogation peut être obtenue, ce qui n'est pas le cas en Europe.

Les reports d'études

Un report peut également être accordé, celui-ci permet au sponsor de soumettre son évaluation pédiatrique après la demande d'AMM.

Afin d'obtenir ce report, il faut répondre à l'un des critères suivants :

- Le médicament ou le produit biologique sera prêt pour l'approbation pour l'utilisation chez l'adulte avant que les études pédiatriques soient complétées ;
- Les études pédiatriques doivent être retardées jusqu'à ce que des données de sécurité ou d'efficacité soient collectées.

Il peut également exister une autre raison nécessitant un report comme par exemple le fait que le développement de la formulation pédiatrique ne soit pas terminé.

Le sponsor doit soumettre les arguments attestant de ce report comme une attestation de la raison retardant l'essai pédiatrique, une description des études planifiées ou en cours et la preuve que les études sont ou vont être démarrées le plus tôt possible.

Dans tous les cas, l'autorisation accordant le report des études inclut le délai accordé pour l'initiation ou la fin des études pédiatriques.

Les sponsors doivent soumettre annuellement un rapport faisant état de l'avancée des études pédiatriques ou justifiant que celles-ci démarreront aussitôt que possible. Aux Etats-Unis, ces informations sont rendues disponibles au public sur le site internet de la FDA.

La FDA a également rendu possible la demande d'extension du report, elle peut être demandée au plus tard 90 jours avant l'expiration du précédent report d'études.

En Europe, contrairement aux Etats-Unis, seuls les détenteurs d'une AMM doivent soumettre ce rapport.³² Les sponsors ayant déposé une demande d'AMM devront soumettre ce type de rapport uniquement après l'obtention de l'AMM.

Le calendrier de soumission

Un plan pédiatrique de contenu similaire doit être soumis aux deux autorités. Celui-ci est ensuite évalué par un comité pédiatrique selon des délais comparables.

La point majeur qui diffère entre les deux procédures est le calendrier de soumission de ce plan pédiatrique.

Celui-ci doit être soumis à la fin de la phase 1 en Europe contre la fin de la phase 2 en Europe.

Calendrier de soumission des plans pédiatriques

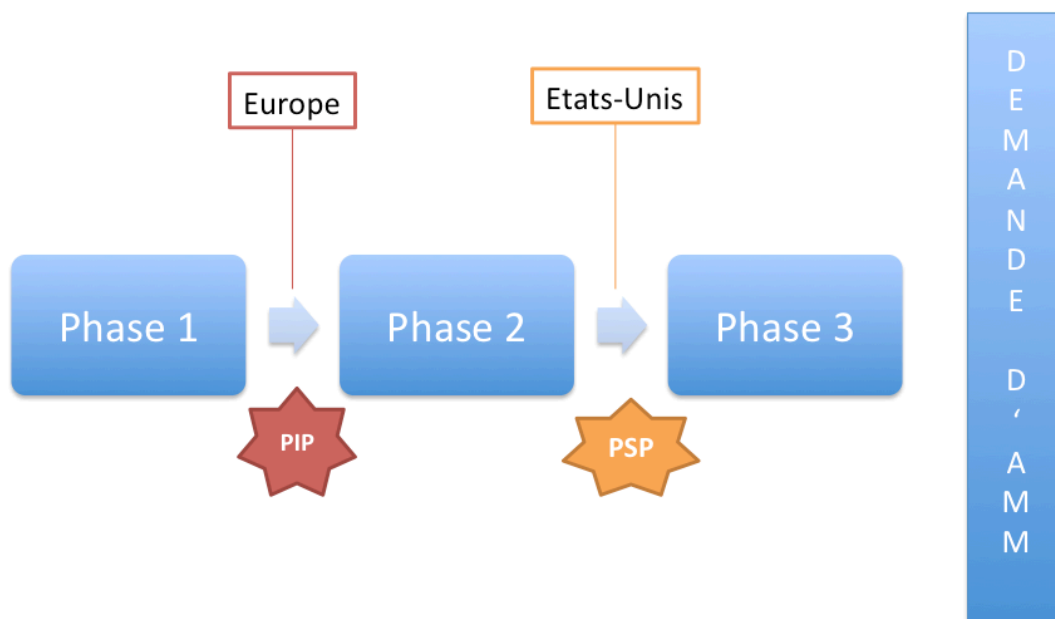


Figure 6: Calendrier de soumission des plans pédiatriques

Cette différence de calendrier n'est pas négligeable.

En Europe cela implique presque systématiquement plusieurs modifications du PIP mais aussi un report du démarrage des études pédiatriques.

³² European Medicines Agency. Annual reports on deferrals. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000108.jsp&mid=WC0b01ac0580925c41. Accessed November 2016

En plus de la différence de calendrier, la contrepartie liée à cette obligation diffère.

En effet, en Europe, la réalisation des études pédiatriques en accord avec le PIP approuvé et la modification des informations du produit donne directement droit à une contrepartie (Extension du CCP) alors qu'aux Etats-Unis, ces études ne donnent lieu à une contrepartie que si elles font également partie d'une « Written request » émise par la FDA.

Cette différence résulte du fait qu'un seul texte existe en Europe contre deux aux Etats-Unis.

Ce point sera traité plus en détail dans la partie suivante.

L'obligation majeure mise en place par les réglementations est donc l'obligation pour les promoteurs de réaliser des études dans la population pédiatrique et d'inclure les informations issues de ces études dans les informations du produit qui seront disponibles au public. Cette obligation a pour but principal de collecter plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique des médicaments et ainsi d'en rendre l'usage plus sûr et plus efficace.

Le plan pédiatrique est un outil illustrant la stratégie du développement pédiatrique qui est validé par les agences Européennes et Américaines.

b) Obligation de communiquer les données pédiatriques

Afin d'obtenir et de communiquer le plus possible l'information concernant l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique, certaines obligations ont été mises en place.

En Europe, toutes les données résultant des études pédiatriques sur des produits déjà autorisés doivent être soumises aux autorités compétentes des états membres pour évaluation. Cette obligation a été mise en place au moment de l'entrée en vigueur du règlement et devait être terminée 1 an après, le 26 Janvier 2008.

Le PDCO a ensuite demandé la mise à jour du résumé de certaines des caractéristiques du produit, de la notice et fait évoluer l'autorisation de mise sur le marché en fonction de ces données.³³

³³ Article 45 et 46 du Règlement Européen 1901/2006

D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, les résultats d'études pédiatriques réalisés dans le cadre d'un Plan pédiatrique, doivent apparaître dans les informations du produit, même si l'indication pédiatrique n'a pas été obtenue.

Cette obligation est également valable aux Etats-Unis pour les études faisant partie du PSP ou même d'une « Written Request » .

De plus, si une dérogation a été accordée car le produit est reconnu comme non efficace ou dangereux dans la population pédiatrique, alors cela doit également être ajouté aux informations du produit.

En Europe, le règlement avait également prévu que tous les médicaments bénéficiant d'une AMM à indication pédiatrique porte un symbole sur leur packaging.³⁴

Ce symbole devait être choisi en 2008 par la commission. Cependant, le comité pédiatrique (PDCO) a recommandé à la commission de ne pas mettre en place ce symbole car il pourrait être mal compris par les parents et professionnels de santé. Afin d'éviter le risque d'erreur médicamenteuse, cette mesure fut donc abandonnée.³⁵

Ces mesures permettent aux patients de prendre connaissance des informations disponibles sur l'utilisation du médicament dans la population pédiatrique.

c) Obligation de vigilance

Les mécanismes de pharmacovigilance se doivent d'être adaptés à la population pédiatrique. C'est pourquoi les textes européens et américains prennent en compte ce point.

En effet, en Europe, chaque demande d'AMM incluant une indication pédiatrique doit contenir des mesures permettant le suivi à long terme de l'efficacité et des effets indésirables liés au produit dans la population pédiatrique.

De plus, si il y a des préoccupations particulières, le sponsor est dans l'obligation de mettre en place un système de gestion des risques ou de réaliser des études spécifiques post-marketing. Cette obligation est une condition de délivrance de l'AMM.

³⁴ Article 32 du Règlement Européen 1901/2006

³⁵ Report from the Paediatric Committee on its first anniversary. EMEA/PDCO/347884/2008 -11 July 2008

Aux Etats-Unis, durant l'année suivant la modification de l'étiquetage du produit, la FDA doit s'assurer que tous les effets indésirables déclarés pour ce médicament sont transmis au 'Bureau des thérapeutiques pédiatriques'³⁶ qui le transmet ensuite au comité pédiatrique pour revue. Le comité pédiatrique émettra alors une recommandation à l'agence afin de mettre en place certaines actions si nécessaires.

Les années suivantes, l'agence transmet au 'Bureau des thérapeutiques pédiatriques', tous les effets indésirables pédiatriques des molécules ayant fait l'objet d'études pédiatriques. Le comité pédiatrique revoit ensuite ces rapports et émet des recommandations si besoin.

Les mesures traitant de la vigilance sont ici différentes d'une région à l'autre. En Europe, le système mis en place concerne uniquement les médicaments demandant une AMM pédiatrique alors qu'au Etats-Unis, la surveillance concerne tous les médicaments dont l'étiquetage a été modifié suite à des études pédiatriques .

d) Obligation de mise sur le marché et transfert d'AMM

En Europe seulement, le règlement a mis en place des mesures afin d'assurer que les médicaments approuvés dans la population pédiatrique soient disponibles pour les patients.

En effet, les industriels ayant obtenu une AMM pour une indication pédiatrique et dont le produit est déjà sur le marché dans d'autres indications, ont l'obligation de mettre le produit sur le marché pour l'indication pédiatrique dans les deux ans suivant l'autorisation.³⁷

Un registre public mentionnant les échéances des différents promoteurs est tenu par l'EMA.

Par ailleurs, pour les produits autorisés dans une indication pédiatrique, si le promoteur a bénéficié des contreparties détaillées dans la partie suivante, alors des

³⁶ Le bureau des thérapeutiques pédiatriques : Office of Pediatric Therapeutics a été mandaté par le congrès américain. Sa première mission est d'assurer l'accès des enfants à des médicaments innovants, sans danger et efficaces.
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/OfficeofScienceandHealthCoordination/ucm2018186.htm>

³⁷ Article 33 du Règlement Européen 1901/2006

mesures spéciales seront à respecter dès la fin de la période de protection du médicament.

En effet, une fois la période de protection dépassée, si le promoteur souhaite retirer le médicament du marché, alors il est dans l'obligation de transférer son AMM ou de permettre à un tiers (qui en a manifesté l'intérêt) de continuer la mise sur le marché du produit en utilisant toutes les données précliniques, cliniques et pharmaceutiques disponibles³⁸.

Le promoteur doit informer l'EMA de son intention de retirer le produit du marché au plus tard 6 mois avant le retrait prévu.

Ces mesures qui rajoutent une obligation aux industries pharmaceutiques permettent d'assurer la disponibilité des produits pédiatriques autorisés et ayant fait l'objet d'études appropriés.

e) Obligations pour les autorités de santé

L'objectif principal de cette réglementation est d'accroître les informations disponibles sur l'utilisation du médicament en pédiatrie.

Pour cela, les agences se sont vues elles aussi imposer certaines obligations pour notamment centraliser mais aussi rendre disponible au public les informations déjà collectées.

En effet, un inventaire des besoins thérapeutiques 'prioritaires' a été dressé par les deux agences. Ces listes doivent être rendues publiques et mises à jour régulièrement. Cette liste permet de fixer les priorités en matière de recherche et développement.

Aux Etats-Unis, cette liste sert également de base à la FDA qui peut envoyer des « Written request » aux détenteurs des autorisations de mise sur le marché afin de leur proposer la réalisation de certaines études. Ce processus sera détaillé plus bas dans la partie traitant des contreparties et incitations.

Afin de rendre les informations disponibles au public, l'EMA et la FDA doivent régulièrement publier certaines données.

Ces données leurs sont fournis directement par les sponsor ou alors en Europe par les Etats membres.

³⁸ Article 35 du Règlement Européen 1901/2006

L'EMA doit publier les résultats des essais pédiatriques qui lui sont soumis ainsi qu'un rapport résumant l'ensemble des contreparties ayant été délivrées par les états membres dans le cadre des PIP.

La FDA doit quant à elle publier une revue de toutes les études pédiatriques réalisées dans le cadre des deux textes (PREA, BPCA), les changements d'étiquetage, les contreparties attribuées ainsi que l'avancement des études ayant obtenu un report.

En plus des obligations communes aux deux régions, les textes ont émis des obligations spécifiques à l'Europe et aux Etats-Unis.

En effet, en Europe, les agences de chaque Etat membre devaient collecter l'ensemble des données existantes sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique et les communiquer à l'EMA au plus tard pour fin Janvier 2009.

De plus, la base européenne de données sur les essais cliniques (EudraCT) doit contenir les essais portant sur des médicaments à usage pédiatrique réalisés en Europe ou dans un pays tiers.

Enfin, le règlement européen demande la création d'un réseau européen qui regroupe les réseaux nationaux, européens, les investigateurs et les centres de recherche possédant comme domaine d'expertise la réalisation des études pédiatriques.

Le but de ce réseau est de coordonner les études au niveau européen et d'assurer la réalisation d'études de qualité.

Concernant les Etats-Unis, les textes pédiatriques renouvelés en 2012 mentionnent l'obligation de réaliser en 2016 et tous les 5 ans, un rapport dressant le bilan et évaluant l'efficacité des mesures BPCA et PREA dans l'augmentation des données pédiatriques disponibles.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les sponsors ayant sur le marché des médicaments orphelins n'ont aux Etats-Unis pas l'obligation de réaliser des études pédiatriques. Cependant, le FDASIA demande la réalisation d'une réunion pour discuter de la façon d'encourager le développement de médicaments dans les maladies rares pédiatriques. Cette réunion a permis la publication d'un rapport en 2014³⁹.

³⁹ Report: Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan:

Nous venons de voir que les textes Européens et Américains mis en place un certains nombres d'obligations. Ces obligations ont pour but principal d'augmenter l'information disponible sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie afin de la rendre plus sûre et plus efficace.

Cependant, ces textes n'ont pas apporté que des contraintes aux industries pharmaceutiques, ils permettent également de bénéficier de contreparties, c'est pourquoi ces textes sont souvent assimilés au « bâton et à la carotte ».

Les mesures incitatives sont expliquées ci après (B).

B. Contreparties et incitations

En échange de certaines obligations, les réglementations pédiatriques permettent aux promoteurs d'obtenir des contreparties.

Afin d'inciter le développement pédiatrique de tous les médicaments, même ceux n'étant plus protégés par un CCP ou un brevet pouvant donner lieu à un CCP, différentes mesures ont été mises en places. Elles sont présentées dans la partie suivante.

La principale contrepartie pouvant être obtenue est similaire d'une région à l'autre, cependant nous verrons que les systèmes permettant son obtention sont eux différents.

a) Extension de 6 mois de la protection du médicament

En Europe, les médicaments couverts par un certificat complémentaire de protection (CCP) ou par un brevet ouvrant droit au CCP peuvent bénéficier d'une prorogation du CCP de six mois.

Pour cela, trois conditions doivent être remplies

- Le promoteur doit avoir réalisé toutes les études prévues dans le PIP validé ;
- Le produit doit être autorisé dans tous les états membres ;

Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, July 2014

- Les données pertinentes issues des résultats des études pédiatriques réalisés doivent être incluses dans les informations du produit.

Cette contrepartie sera accordée si les trois conditions mentionnées ci-dessus sont remplies et quel que soit les résultats des études pédiatriques, cela reste donc valable même si l'indication pédiatrique n'est pas accordée.

En terme de délai, la demande d'extension du CCP doit être déposée au plus tard deux ans avant l'expiration du certificat⁴⁰.

Cette contrepartie a été mise en place pour récompenser la réalisation d'études chez les enfants, mesure permettant d'accroître les informations concernant l'utilisation des médicaments chez les enfants et donc de rendre cette utilisation plus sûre.

Aux Etats-Unis, une contrepartie similaire existe mais le système permettant de l'obtenir est différent.

En effet, en Europe, l'extension du CCP est directement liée à la réalisation des études mentionnées dans le plan pédiatrique validé au préalable avec l'EMA.

Aux Etats-Unis, la réalisation des études mentionnées dans le plan pédiatrique (PSP) obligatoire n'apporte aucune contrepartie. En revanche, la réalisation d'études pédiatriques volontaire dans le cadre du BPCA peut donner lieu à une extension de l'exclusivité de marché ou du brevet de 6 mois.

Pour cela, le promoteur doit réaliser les études pédiatriques mentionnées sur une « Written Request » qui a été au préalable délivrée par la FDA.

La « Written Request »

La « Written request » est un document spécifique délivré par la FDA dans lequel l'agence requiert la soumission de certaines études cliniques pour déterminer si l'usage d'un médicament peut avoir un bénéfice significatif dans la population pédiatrique.

La « Written Request » contient les éléments suivants:

- Les types et objectifs des études à réaliser ;
- L'indication ;

⁴⁰ Questions and answers on the procedure of PIP compliance verification at EMA, and on paediatric rewards. EMA/PDCO/179892/2011 Rev. 2. 15 December 2014

- Le nombre de patients ;
- Les groupes d'âge dans lesquels doit être réalisé l'étude ;
- Les critères d'évaluation, incluant les critères primaires (si approprié) ;
- La durée d'évaluation (si approprié) ;
- Les critères d'inclusion (si approprié) ;
- Les informations sur le médicament ;
- Le dosage ;
- La voie d'administration ;
- Les éléments médicament-spécifique devant être évalués ou suivis ;
- Les informations statistiques incluant la puissance de l'étude et les études statistiques devant être réalisées ;
- L'étiquetage devant résulter de l'étude ;
- Le format du rapport devant être soumis à l'agence ;
- Les délais de soumission du rapport d'étude.

Afin d'émettre cette « Written Request », la FDA va considérer plusieurs éléments :

- le bénéfice de la santé publique ;
- les informations disponibles sur le médicament ;
- les informations qu'il apparaît nécessaire d'obtenir.

Comme expliqué précédemment, une « Written Request » peut être délivrée selon deux schémas.

La FDA peut tout d'abord les délivrer selon sa propre initiative notamment dans le cadre de médicaments prioritaires en matière de santé publique. Cependant, le promoteur n'est pas dans l'obligation de réaliser les études mentionnées dans la WR, s'il accepte de conduire la ou les études, il obtient en contrepartie une extension de l'exclusivité de marché ou du brevet de six mois.

La FDA peut également délivrer des « Written Request » en réponse à un PPSR (Proposed Pediatric Study Request).

Le Proposed Pediatric Study Request (PPSR)

Pour les médicaments couverts par une exclusivité de marché ou un brevet, le promoteur peut soumettre une Proposed Pediatric Study Request (PPSR).

Ce PPSR décrit les éléments des études nécessaires à l'amendement de l'étiquetage pédiatrique. Il doit contenir au minimum les éléments contenus dans la « Written request » détaillée précédemment. En cas de PPSR incomplet, la FDA

envoie une « Incomplete letter » au sponsor. Celui-ci doit ensuite apporter les éléments manquants afin que le PPSR soit revu.

Le temps de revue d'un PPSR par la FDA est d'environ 120 jours. S'il est approuvé, une « Written Request » est délivrée au promoteur. Le comité pédiatrique PeRC participe à la revue de ce PPSR.

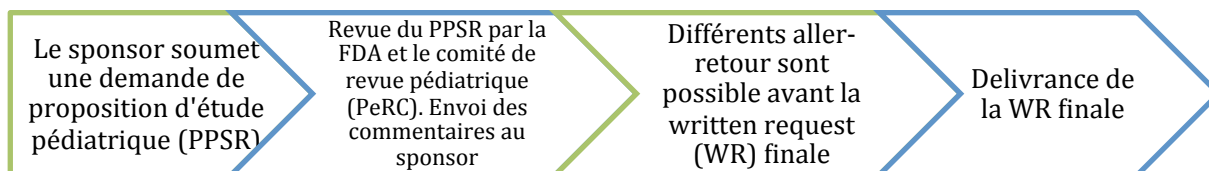


Figure 7: Processus de revue du PPSR aux Etats-Unis

Une fois la « Written Request » émise, le promoteur a 180 jours pour accepter ou décliner la proposition de la FDA.

Si le promoteur accepte la « Written Request » et réalise la ou les études pédiatriques dans le cadre du BPCA, la contrepartie est d'obtenir six mois d'exclusivité pédiatrique qui s'ajoute aux protections en cours (brevet ou exclusivité commerciale).

En cas de modification d'une ou de plusieurs des informations mentionnées dans la « Written Request », le promoteur devra alors faire une demande d'amendement auprès de la FDA.

La soumission du PPSR est une démarche entièrement volontaire tout comme le fait d'accepter ou non la « Written Request » délivrée par la FDA. C'est cette démarche volontaire qui apporte une extension de l'exclusivité de marché ou du brevet de six mois.

Afin de coupler obligation et contrepartie, les études du plan pédiatrique obligatoire peuvent être soumise comme PPSR auprès de la FDA. Si une "Written Request » contenant ces mêmes études est délivrée, alors le plan pédiatrique apportera 6 mois d'exclusivité de marché comme en Europe.

Cependant, les études contenues dans la « Written Request » ciblent souvent plusieurs indications alors que le Plan pédiatrique PSP se cantonne à l'indication adulte. Il est donc fréquent pour le promoteur de devoir réaliser plus d'études que celles requises par le texte PREA afin de pouvoir bénéficier de contreparties.

Tout comme en Europe, la contrepartie est également obtenue quelque soit les résultats des études réalisées.

Depuis 2007, la réglementation mentionne que la demande d'extension ne peut pas être faite moins de neuf mois avant l'expiration du brevet ou de l'exclusivité.⁴¹ Cette mesure est donc plus souple qu'en Europe.

A la différence de l'Europe, la réalisation des études pédiatriques selon une « Written Request » peut concerner les produits protégés et déjà sur le marché. Cette contrepartie est donc un moyen permettant d'inciter un grand nombre d'industriels à réaliser des études cliniques chez les enfants.

Cette première mesure est similaire dans les deux régions, cependant elle est seulement applicable aux médicaments encore protégés.

En Europe, contrairement aux Etats-Unis, elle ne concerne pas non plus les médicaments orphelins.

b) Extension de l'exclusivité accordée aux médicaments orphelins

En Europe, les nouveaux médicaments orphelins doivent soumettre un Plan pédiatrique, cependant comme il a été mentionné ci-dessus, il ne bénéficie pas de la même contrepartie que les autres médicaments.

L'accès au marché des médicaments orphelins a été facilité par une série de dispositions instituées par le règlement européen (CE) n°141/2000. Entre autre, une de ces dispositions est, que les médicaments orphelins en Europe bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans. Ils ne sont donc pas concernés par le CCP comme les autres médicaments.

Afin de favoriser le développement pédiatrique de ces médicaments, en échange de la réalisation des études mentionnées dans le PIP et de la modification des informations du produit, alors le médicament bénéficiera d'un allongement de l'exclusivité commerciale de deux ans⁴².

⁴¹ Best Pharmaceuticals for Children Act Pediatric Research Equity Act. 2007 REAUTHORIZATION Improvements to Existing Law. 110th Congress: H.R. 3580, Public Law 110-85

⁴² Article 37 du Règlement Européen 1901/2006

Aux Etats-Unis, les médicaments orphelins peuvent de façon volontaire réaliser des études pédiatriques dans le cadre d'une « Written Request » et ainsi bénéficier d'une extension de six mois de l'exclusivité commerciale ou du brevet.

Que cela soit aux Etats Unis ou en Europe, ces mesures ne sont applicables qu'aux médicaments orphelins encore sous protection.

Cependant, on note ici le caractère obligatoire de la réglementation en Europe alors que cela reste volontaire aux Etats-Unis.

Afin d'augmenter le nombre d'informations pédiatriques disponibles, certaines mesures d'incitations ont été mises en place.

c) Création d'une AMM pédiatrique: PUMA

Afin d'inciter les médicaments non protégés à développer le médicament pour la population pédiatrique, un nouveau type d'AMM a été créé en Europe.

L'autorisation de mise sur le marché pour un usage pédiatrique, PUMA⁴³ (paediatric use marketing autorisation) est applicable aux médicaments non couvert par un CCP ou par un brevet pouvant donner lieu à l'émission d'un CCP.

La PUMA suit les procédures classiques de demande d'AMM mais ne concerne que les médicaments développés en vue d'une utilisation exclusivement pédiatrique.

Les demandes de PUMA sont accompagnées des documents et information permettant d'établir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique. Cela inclut les données spécifiques potentiellement requises pour justifier la forme pharmaceutique, le dosage ou la voie d'administration conformément à un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé.

Un plan pédiatrique doit donc être soumis en amont.

La PUMA présente trois avantages.

Nous verrons que le laboratoire soumettant une demande de PUMA peut bénéficier de simplification administrative (i), de protection des données (ii) et de la notoriété d'un produit déjà sur le marché (iii):

⁴³ Questions and answers on the paediatric use marketing autorisation (PUMA). EMA/753370/2011
Rev.1. 8 April 2016

i. Simplification administrative

En soumettant une PUMA, le promoteur bénéficie d'un accès automatique à la procédure centralisée qui est normalement obligatoire seulement pour les médicaments issus de biotechnologies, les médicaments de thérapies innovantes, les nouvelles substances actives dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neuro-dégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales ainsi que pour les médicaments orphelins.

De plus, les frais de revue et de maintenance à payer par le demandeur lors de la demande et durant la première année suivant la délivrance de l'AMM sont réduits dans le cadre d'une AMM PUMA.⁴⁴

Application for a paediatric use marketing authorisation	50% reduction to the total applicable fee
Inspection (pre-authorisation)	
During the first year after marketing authorisation for: <ul style="list-style-type: none">• extension of a marketing authorisation;• type-IA, type-IB and type-II variations;• annual fee;• inspection (post-authorisation).	

Figure 8 : Réductions accordées dans le cadre de la PUMA

Dans le cadre de la PUMA, les conseils scientifiques apportés par l'EMA sont totalement gratuits.

Finalement, la demande de PUMA peut faire référence aux données contenues dans le dossier du médicament si celui-ci est ou a été autorisé dans l'Union Européenne. Ce dernier point peut inciter des petites et moyennes entreprises à développer des médicaments pédiatriques non protégés par un brevet.

⁴⁴ European Medicines Agency: Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency (1 Avril 2016)

ii. Protection des données et exclusivité commerciale

Ces PUMA bénéficient ensuite de la protection des données (fixée par la directive 2001/83/CE) d'une nouvelle AMM pour l'indication pédiatrique, c'est à dire dix ans.

Ces dix ans sont composés de huit ans de protection du dossier d'AMM et de deux ans d'exclusivité commerciale.

Cette protection signifie que pendant dix ans, aucun autre laboratoire ne peut demander une AMM en utilisant les mêmes données. Les fabricants de génériques ne refaisant que très rarement les études cliniques, ils attendent la fin de la période de protection pour mettre leur produit sur le marché.

Cette nouvelle protection vient en parallèle d'une mesure fixée par la directive 2004/27/CE en 2004. En effet cette directive prévoit qu'un an de protection supplémentaire soit accordé si le titulaire de l'AMM obtient une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques considérées comme apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

Cette protection concerne l'ensemble des données du produit pendant un an contre dix ans sur les données pédiatriques uniquement dans le cadre de la PUMA.

Avec la PUMA, l'indication n'a pas besoin d'être considérée comme « apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes » pour que la protection soit accordée.

iii. Notoriété du produit déjà commercialisé dans l'indication adulte

Cette AMM si elle est obtenue par le même titulaire que celui ayant l'AMM de l'indication adulte, permet au médicament pédiatrique de porter la dénomination commerciale du produit correspondant autorisé chez l'adulte. Il peut ainsi bénéficier d'une notoriété déjà existante.

Cette AMM pédiatrique est donc un moyen d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer des médicaments pédiatriques.

Aucune mesure semblable n'a été mise en place aux Etats-Unis.

Une autre mesure permettant d'obtenir des informations pédiatriques pour les médicaments non protégés a elle été mise en place dans les deux régions, elle est présentée ci-dessous.

d) Mise à disposition de fonds de recherche pour la réalisation des études pédiatriques

Afin de rendre plus sûre l'utilisation des médicaments en pédiatrie, certaines mesures prévoient un financement des études pédiatriques pour les médicaments non protégés et dont les titulaires ne souhaitent pas profiter des autres mesures mises en place.

Aux Etats-Unis, un programme en collaboration avec l'institut National de santé (NIH) est en place.

Ce partenariat a commencé en 2002 avec l'entrée en vigueur du texte BPCA. Ce texte traite d'une part, les médicaments protégés par une exclusivité commerciale avec entre autre une extension de l'exclusivité commerciale possible et d'autre part, les médicaments non protégés avec un partenariat FDA/NIH permettant le financement d'études pédiatriques. Les bases de ce partenariat ont été quelque peu modifiées en 2007 et sont toujours en place aujourd'hui.

Avec cette collaboration, le NIH a trois rôles principaux :

- Classer par priorité les aires thérapeutiques et médicaments nécessitant des études pédiatriques
- Etre le promoteur des études cliniques pédiatriques
- Soumettre des données à la FDA qui seront revues afin de modifier les informations du produit concerné

Tout d'abord, en partenariat avec la FDA et des experts pédiatriques, le NIH doit développer et publier une liste des besoins prioritaires dans la population pédiatrique. Cette liste contient des aires thérapeutiques et des médicaments, elle doit être révisée tous les 3 ans.

Ensuite, le NIH a pour rôle de coordonner, d'initier les études pédiatriques nécessaires réalisées à partir de fonds publics. Basée sur la liste des priorités, certains sont directement attribués au NIH afin de permettre la réalisation de certaines études.

Aussi, depuis 2007, un nouveau processus est en place.

Le rôle du NIH dans le processus BPCA

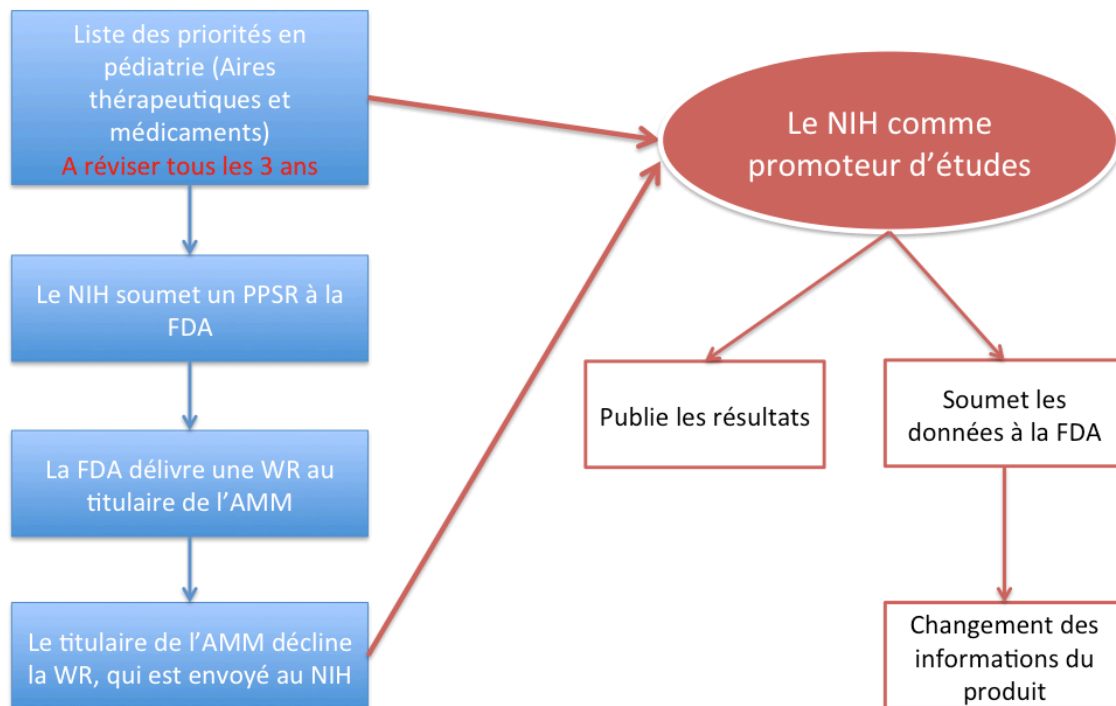


Figure 9 : Processus d'utilisation des fonds de recherche via l'intermédiaire du NIH aux Etats-Unis

Le NIH doit en effet déposer un PPSR (proposition d'étude pédiatrique) auprès de la FDA. La molécule concernée par ce PPSR doit être autorisée par la FDA, ne doit pas être protégée par un brevet ou une exclusivité commerciale et des études additionnelles sont nécessaires afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique.

La FDA examine la proposition et si elle est justifiée, va émettre une « Written Request » contenant les études proposées. Cette « Written Request » est envoyée à tous titulaire de l'AMM du produit ayant une indication chez l'adulte.

Si le titulaire n'a pas accepté la « Written Request » dans les 30 jours suivant sa réception, alors celle-ci est envoyée au NIH.

Un appel d'offre concernant les études mentionnées dans cette « Written Request » est alors publié par le NIH et la FDA.

Le NIH agit ensuite comme le promoteur des études avec les partenaires choisis. Cette étude est réalisée avec les fonds délivrés par la FDA.

Une fois les études réalisées, le NIH va soumettre un rapport contenant les résultats à la FDA.

La FDA a ensuite 180 jours pour revoir ce rapport. Elle va ensuite négocier la modification des informations du produit avec le titulaire de l'AMM afin que celles-ci incluent les informations pertinentes issues de ces nouvelles études.

Ces mesures permettent donc la réalisation d'études pédiatriques jugées 'prioritaires' sans impliquer le titulaire de l'AMM.

Des mesures similaires ont également été prévues en Europe.

En effet, le règlement prévoit que des fonds soient mis à disposition afin de supporter la recherche pour les médicaments dans la population pédiatrique. Les études réalisées dans ce cadre concernent uniquement les médicaments non protégés par un brevet pouvant donner lieu à un CCP.

Sur le même principe qu'aux Etats-Unis, une liste des médicaments prioritaires non protégés pour lesquels des études pédiatriques sont requises a été dressée par le comité pédiatrique en 2009. Elle permet d'assurer que les fonds dédiés à la recherche pédiatrique soient attribués au plus fort besoin.

Les fonds sont donnés dans le cadre du programme Européen de recherche et d'innovation. Entre 2007 et 2013, le programme FP7 a permis le lancement de 20 projets comme notamment le développement d'une formulation par voie orale pour le traitement de la leucémie chez les enfants.

La particularité de ces projets financés par des fonds publics est qu'ils peuvent conduire à la soumission d'une AMM dans le cadre de la PUMA.

Le prochain programme est intitulé « Horizon 2020 » et les précisions liées à celui-ci ne sont pas encore disponibles. Cependant, une liste mise à jour des priorités a été adopté en 2013 par l'EMA afin d'orienter les futurs projets de recherche.

Les réglementations européennes et américaines contiennent donc de nombreuses mesures visant à favoriser le développement des médicaments dans la population pédiatrique et ainsi d'accroître le volume d'informations disponibles afin de rendre l'usage des médicaments chez les enfants plus sûr et plus efficace.

Ces mesures ayant en partie un caractère obligatoire pour les industriels, nous verrons ci-dessous que certains avantages mineurs ont été accordés.

e) Support apportés aux industriels

Afin d'accompagner les industriels dans le développement pédiatrique, les agences ont prévu un support scientifique.

En Europe, l'EMA doit conseiller gratuitement les promoteurs développant des médicaments pédiatriques.

Le règlement précise en effet que toute personne physique ou morale développant un médicament à usage pédiatrique peut avant ou pendant la mise en place de son PIP demander des conseils concernant le design, la conception et la conduite des différents essais cliniques nécessaires pour démontrer la qualité et la sécurité du médicament dans la population pédiatrique. Ces conseils ne donnent lieu à aucun paiement.

Ensuite, la revue des PIP, des demandes de dérogations ou de report ainsi que l'évaluation de la conformité au PIP sont exempt de redevances pour le promoteur. Ces frais sont pris en charge par l'Union Européenne.

Enfin, comme il l'a été souligné précédemment, les frais liés à une demande d'AMM PUMA sont réduits comparés à une demande d'AMM classique.

Aux Etats-Unis, tous les conseils scientifiques délivrés par la FDA sont gratuits et la soumission du PSP n'engage pas de frais pour les promoteurs.

Ces mesures permettent de supporter les demandeurs d'AMM et industriels dans le développement pédiatrique de leurs médicaments qui est parfois devenu obligatoire.

Comme il l'a été présenté, les contreparties et incitations mises en place par la réglementation pédiatrique couvrent aussi bien les médicaments protégés que les autres.

Pour les industriels, ces mesures permettent d'amortir plus rapidement les dépenses engagées par les essais cliniques réalisés parfois de façon obligatoire.

Cela permet également à certains projets de recherche d'être financés par des fonds publics.

La réglementation des essais cliniques pédiatriques aujourd'hui en place en Europe et aux Etats-Unis est constitué d'un mélange d'obligations et de contreparties.

Cependant, si les obligations ne sont pas respectées, quelles sont les sanctions appliquées ?

Les Etats-Unis et l'Europe ont tous deux mis en place un système rendant public les sociétés ne respectant pas les obligations.

Le règlement européen a même été amendé afin de donner le pouvoir à la commission européenne de négocier le montant maximal et les modalités de mise en œuvre des sanctions. Cependant aujourd'hui, aucune sanction financière n'a été appliquée.

Enfin en Europe, il est important de rappeler que l'AMM n'est pas délivrée si un Plan pédiatrique n'a pas été approuvé et suivi par l'industriel.

L'état des lieux dressant le bilan de la réglementation pédiatrique est présenté ci-dessous.

3) Bilan des mesures prises aux Etats-Unis et en Europe

A. Bilan aux Etats-Unis

Les Etats Unis ayant mis en place une réglementation pédiatrique dès 1998, il y a maintenant 15 ans de recul sur les effets concrets de cette réglementation. Il n'est cependant pas évident de dresser un réel bilan de la situation à 15 ans, en effet les chiffres disponibles ne couvrent pas cette période en entier.

a) Obligations et récompenses

Un bilan a été adressé par la FDA en Mars 2015⁴⁵ et un rapport a également été préparé en Juillet 2016 pour le congrès américain.⁴⁶

En ce qui concerne les obligations liées au PREA, le nombre de plans pédiatriques soumis à la FDA a augmenté notamment depuis l'arrivée de la FDASIA en 2012.

Cette évolution de la réglementation pédiatrique imposait un calendrier à la soumission des PSP (60 jours après la réunion de fin de phase 2).

Table 3: Pediatric Study Plans Reviewed

	2012-13*	2013-14*	2014-15*	Total^
Initial Pediatric Study Plans	20	275	274	569
Agreed Pediatric Study Plans	4	125	235	360
Amended Agreed Pediatric Study Plans	0	0	2	2
Non-agreed Initial Pediatric Study Plans	0	5	16	21

*Data collected each period is July to June.

^There is a 120-day lag in review of an initial pediatric study plan and finalization of an agreed initial pediatric study plan.

Figure 10: Nombre de plans pédiatriques revus par la FDA entre 2012 et 2015

L'augmentation des plans pédiatriques indique normalement une augmentation des études cliniques pédiatriques à réaliser.

Cependant, cela ne veut pas nécessairement dire que ces études sont en cours de réalisation.

⁴⁵ R Addy. The state of pediatric research in the United States : Successes under BPCA & PREA. June 2015.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM452231.pdf> Accessed on November 2016

⁴⁶ Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act . Status report to congress. July 2016

En effet, depuis la FDASIA, les industriels ont maintenant l'autorisation de prolonger les reports d'études, et l'on peut voir que de nombreuses demandes ont été déposées.

En 2015, 259 demandes de prolongations avaient été demandées et 199 d'entre elles ont été acceptées.

En ce qui concerne les études déjà réalisées, entre 2007 et 2015, 363 études pédiatriques ont été complétées dans le cadre du PREA.

En face des obligations apportées par le PREA se trouvent les sanctions liées au non respect de la réglementation. Seulement 25 lettres de 'non-respect' sont listées à ce jour sur le site de la FDA⁴⁷.

Ces lettres sont envoyées aux industriels qui n'ont pas soumis les résultats du plan pédiatrique dans les délais qui y étaient définis, n'ont pas réussi à obtenir un report d'étude ou n'ont pas soumis de demande pour une nouvelle formulation pédiatrique.

Si l'on s'intéresse au BPCA, qui représente aux Etats-Unis les contreparties apportées en échange de la réalisation d'études pédiatriques, les chiffres sont les suivants.

Au 31 aout 2016, 492 « Written request » ont été délivrées par la FDA⁴⁸.

- 83 % d'entre elles (412 Written Requests) ont été délivrées suite à l'initiative du sponsor.
- 17% (80 WR) sont à l'initiative de la FDA

En effet, 924 propositions d'études pédiatriques (PPSRs) ont été déposées, 44% ont été transformés en Written Request et peuvent potentiellement donner lieu à une extension de l'exclusivité commerciale.

En Août 2016, 217 médicaments sur le marché ont bénéficiés d'une extension de l'exclusivité commerciale de six mois⁴⁹.

⁴⁷ Non-Compliance Letters under 505B(d)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act .

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm343203.htm> Accessed on September 2016.

⁴⁸ Pediatric exclusivity statistics.

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050006.htm>
Accessed in Spetember 2016

⁴⁹ Drugs to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050005.htm> Accessed September 2016

Ces 2 mesures ont donc permis la réalisation d'un grand nombre d'études pédiatriques.

Cependant, afin que ces études puissent profiter à la population, il faut que ces données pédiatriques puissent être communiquées.

b) Impact pour le grand public

Une des mesures permettant la diffusion de ces informations au grand public est la modification les informations du produit.

En Juillet 2016, 643 étiquetages pédiatriques ont été mis en place depuis 1998⁵⁰.

On peut noter ci-dessous la très forte influence de la réglementation car seulement 1 étiquetage a été modifié indépendamment de la réglementation pédiatrique.

On peut donc imaginer que ces informations n'auraient pas été disponibles sans la réglementation en vigueur.

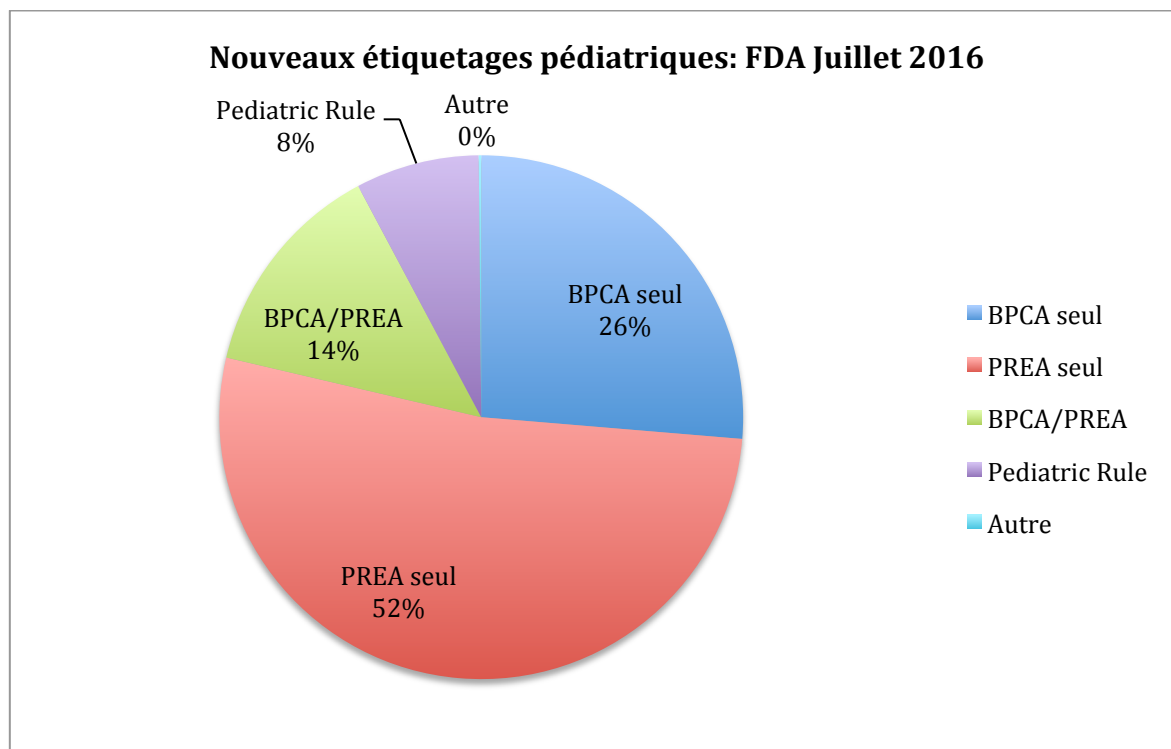


Figure 11: Nouveaux étiquetages pédiatriques aux Etats-Unis en Juillet 2015

De plus, sur ces 642 nouveaux étiquetages mis en place, 580 sont liés à la réalisation d'une ou plusieurs nouvelle(s) étude(s) pédiatrique(s).

⁵⁰ New pediatric labelling information database.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase> Accessed in September 2016

20% des nouveaux étiquetages mentionnent que le médicament est maintenant approuvé dans la population pédiatrique.

Le BPCA avait également prévu la mise à disposition de fonds publics par l'intermédiaire du NIH. Cette mesure a permis la modification de l'étiquetage de 4 produits.

En effet, depuis 2002 le NIH a reçu 24 Written Requests de la FDA et a soumis en retour 7 PPSRs.

Des projets sont donc en train de suivre le processus menant à une modification d'étiquetage (études cliniques en cours).

La majorité des études cliniques réalisées avec les fonds du NIH sont coordonnées par un réseau pédiatrique 'Pediatric Trial network'.

Même si les chiffres ne sont pas comparables aux études réalisées par les industriels eux même, ces quatre modifications d'étiquetage témoignent du succès de ce processus permettant d'étudier dans la population pédiatriques les médicament jugés prioritaires.

La réglementation pédiatrique américaine remplit donc l'un de ces objectifs majeur qui est d'augmenter le volume d'information disponible sur l'usage des médicaments chez les enfants.

L'on peut également souligner le nombre important d'études réalisées de façon volontaire par le biais du BPCA.

Cette mesure permet d'explorer de nouvelles indications pédiatriques qui ne sont pas nécessairement liées aux indications utilisées chez l'adulte.

B. Bilan en Europe

Cela fait maintenant 10 ans que la réglementation pédiatrique a été mise en place en Europe.

Un rapport officiel a été publié en 2012 puis en 2016^{51 52 53} et un rapport annuel est publié tous les ans par l'EMA, le dernier disponible est celui de 2015⁵⁴.

a) Obligations et récompenses

Tout d'abord, depuis la mise en place de la réglementation en 2006, on peut noter une augmentation de 10% du nombre d'essais clinique incluant les enfants.

Figure 2. Proportion of clinical trials that include children

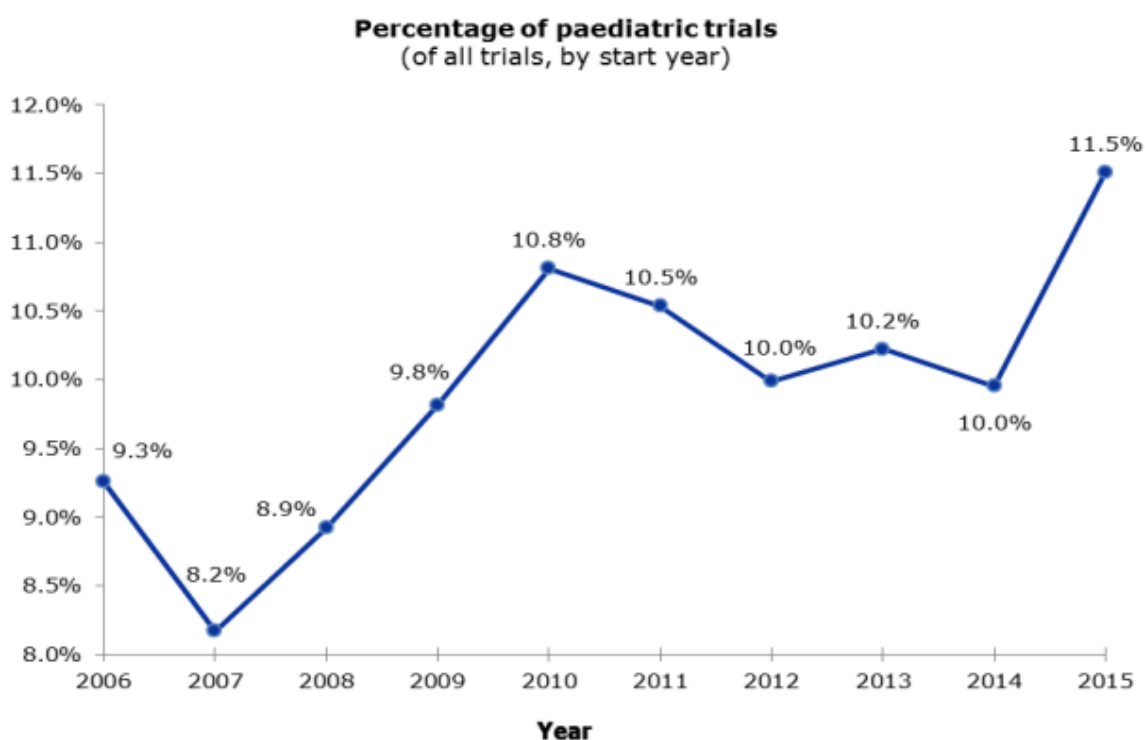


Figure 12: Nombre d'essais cliniques en Europe de 2006 à 2015

⁵¹ 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/428172/2012. 8 July 2012

⁵² 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/231225/2015. 27 October 2016

⁵³ Rapport de la commission au parlement et au conseil De meilleurs médicaments pour les enfants- Du concept à la réalité Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. 24 Juin 2013

⁵⁴ Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation¹ and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation . EMA/795830/2015. 3 may 2016

La principale mesure du règlement pédiatrique est d'imposer aux industriels la soumission d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) avec toute demande d'AMM (nouvelle molécule, nouvelle indication, PUMA...).

Depuis 2006, environ 860 PIPs ont été acceptés par le comité pédiatrique européens.

On sait que ces plans pédiatriques doivent être soumis tôt dans le développement d'un médicament (fin de phase 1), cela amène donc des modifications.

Le comité a aujourd'hui adopté plus d'avis sur des modifications que sur l'approbation initiale des PIPs (1063 demandes de modification versus 853 PIP approuvés).

Table 6 - PIPs agreed and modifications requested - ratio of PIP modification requests to cumulative number of first PIPs

Number of	Year							
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
PIPs agreed per year	76	122	185	116	95	92	91	76
PIPs agreed	76	198	383	499	594	686	777	853
Positive final CC	5	13	22	31	35	51	82	99
"Ongoing" PIPs	71	185	361	468	559	635	695	754
Modification requested	5	48	96	149	169	176	221	199
Ratio (modifications/cumulative total of ongoing PIPs in the previous year)		0.68	0.52	0.41	0.36	0.31	0.32	0.26

Figure 13 : Nombres de PIPs approuvés et modifiés de 2008 à 2015

En Juin 2015, basé sur le nombre de PIPs approuvés, 172 PIPs devaient être terminés mais seulement 103 d'entre eux ont été complétés. Sur les 69 n'ayant pas soumis les rapports de fin d'étude, 34 n'ont pas fournis de raison à l'EMA.

On sait en effet que de nombreux sponsors demandent un report des études mentionnées dans les PIPs.

Ces demandes peuvent être faites dès la soumission initiale du PIP mais elles peuvent également intervenir plus tard en cas de retard dans les études chez l'adulte, de difficulté à développer la formulation pédiatrique, etc.

Depuis 2009, le nombre de demandes pour des reports d'études ne cesse d'augmenter, près de 200 demandes ont été soumises en 2015.

La soumission des ces PIPs étant une obligation, des sanctions sont mise en œuvre en cas de non respect.

En effet la commission européenne publie tous les ans des rapports mentionnant les sponsors n'ayant pas respectés les obligations du Règlement pédiatrique. Par exemple, en 2015, 11 compagnies n'ont pas soumis de PIP dans le calendrier fixé par la réglementation.

Il est également prévu que des sanctions financières soient appliquées en cas de non-respect, cependant, aucune procédure menant à ce type de sanction n'a été démarrée à ce jour.

Suite à la réalisation des études listées dans les PIP, une contrepartie peut être obtenue.

En 2015, 28 molécules ont bénéficiés d'une extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection. Ce chiffre a plus que doublé depuis 2014.

Concernant les dispositions mises en place pour les médicaments orphelins, 3 médicaments bénéficient aujourd'hui de l'exclusivité de marché de 2 ans supplémentaire. On sait également que certains médicaments ont été retirés de la classe des médicaments orphelins afin de prétendre à une prorogation du CCP jugée plus intéressante pour ces compagnies.

Voyons maintenant si la réglementation européenne a eu un impact sur le développement pédiatrique des produits n'étant plus protégés.

L'une des particularités de l'Europe est la mise en place de l'AMM pédiatrique PUMA. Cela permet aux médicaments non protégés d'obtenir 10 ans de protection des données.

Cependant, depuis 2006, seulement 2 PUMA ont été délivrées (en 2011 et 2013).

Les raisons de cet échec sont liées au fait que la protection des données peut sembler insuffisante, en effet, elle n'est pas applicable dans tous les pays de la communauté Européenne.

De plus, concernant le remboursement de ces produits, il est probable qu'un faible prix soit attribué car cela concerne des anciens produits et la nouvelles formulation pédiatrique pourrait ne pas être prise en compte dans le calcul de prix.

Les études réalisées à l'aide des fonds de recherche peuvent elles aussi conduire à une AMM PUMA.

Le règlement pédiatrique a en effet mis en œuvre un procédé permettant de financer la recherche pédiatrique des médicaments non protégés.

Depuis 2007, 20 projets ont été financés par le programme FP7 avec un total de 98,6 millions d'euros⁵⁵.

Ces projets portent sur 24 principes actifs et ont permis la réalisation de 71 études cliniques dont 29 études pédiatriques.

La majorité de ces projets vise à développer de nouvelles formulations ou dosages pédiatriques.

Ces projets ont permis la collaboration de partenaires publics et privés (51 compagnies privés ont participé à ces projets). Sur les 20 projets, 14 ont un PIP approuvés et 2 en sont en cours d'approbation. Une fois les études terminées, ces projets pourront éventuellement conduire à une AMM pédiatrique (PUMA).

En général, ces études pédiatriques ont un budget inférieur à ceux des études présentes dans les PIP déposés pour des médicaments encore protégés.

Dans tous les cas, l'objectif principal de la réglementation pédiatrique est de pouvoir augmenter les informations disponibles sur les médicaments dans la population pédiatrique ainsi que les médicaments disponibles dans cette population.

b) Impact pour le grand public

Le but du règlement européen est en effet d'augmenter le nombre de médicaments autorisés dans la population pédiatrique.

Entre 2007 et 2015, 238 médicaments pédiatriques et 39 nouvelles formes pharmaceutiques pédiatriques ont été approuvées en Europe.

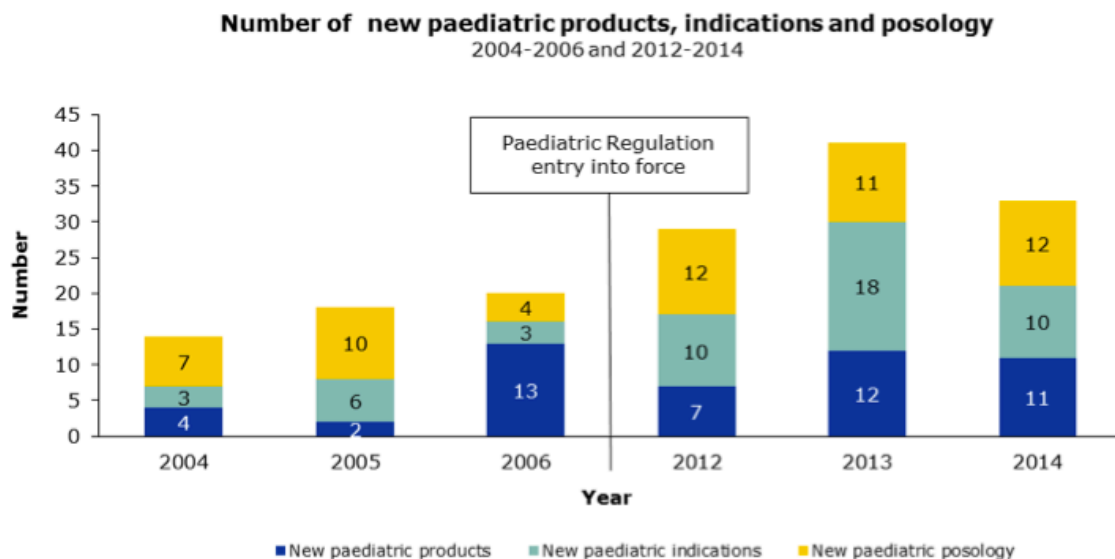
Afin d'évaluer l'impact de la réglementation sur ce nombre de médicaments, une analyse a été réalisée. Celle-ci compare 2 périodes, les 3 années précédents l'entrée en vigueur de la réglementation versus les années 2012 à 2014.

On note donc que le nombre d'autorisations délivrées pour des nouveaux médicaments ou nouvelles indications pédiatriques a plus que doublé depuis la mise en place du règlement 1901/2006 (68 versus 31).

L'ajout de posologie pédiatrique aux informations du produit a également augmenté de 60%.

⁵⁵ L.Ruggieri, V Giannuzzi et al. Successful private-public funding of paediatric medicines research : lessons from the EU programme to fund research into off-patent medicines, Eur J pediatr(2015) 174 :481, March 2014

Figure 3. Number of centrally authorised products (CAPs) becoming available for children in 2004-2006 and 2012-2014 (new initial marketing authorisations, new paediatric indications (SmPC Section 4.1) or new posology information (SmPC Section 4.2) for already authorised products.



Source: EMA database (SIAMED)

Figure 14 : Comparaison du nombre de nouveaux médicaments, indications et posologies pédiatriques (2004/2006 vs 2012/2014)

Le nombre de demande ou de variation d'AMM lié à une indication pédiatrique a augmenté de 10% entre ces 2 périodes.

Ce pourcentage n'est pas exceptionnel, cependant il est important de noter qu'une grande partie des nouveaux médicaments autorisés depuis 2007 ont un PIP mentionnant un report des études pédiatriques.

Aussi, parmi les 238 nouvelles indications pédiatriques, 97 étaient des nouveaux médicaments.

Concernant les médicaments déjà autorisés, 141 indications pédiatriques ont été obtenues entre 2007 et 2015, ce qui correspond à plus de la moitié des demandes de variations d'AMM.

Sur les 85 indications pédiatriques obtenues par une procédure centralisée, 75% sont liées aux obligations imposées par la réglementation pédiatrique.

Table 1. Overview of paediatric medicine changes (by year of authorisation, or variation).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
<i>New medicines with a paediatric indication:</i>										
Centralised procedure, linked to requirements of the Paediatric Regulation	NA	0	2	2	7	7	12	11	8	49
Centralised procedure, not linked to requirements of the Paediatric Regulation*	12	6	5	0	0	3	9	4	1	40
<i>Total of all centralised authorisations (for reference)</i>	39	25	41	17	30	35	53	53	59	352
National procedure (including DCP, MRP)	0	0	2	0	1	1	1	1	2	8
Total of new paediatric medicines	12	6	9	2	8	11	22	16	11	97

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
<i>New paediatric indications:</i>										
Centralised procedure, linked to requirements of the Paediatric Regulation	NA	NA	2	1	14	10	18	10	9	64
Centralised procedure, not linked to requirements of the Paediatric Regulation*	7	6	6	2	0	0	0	0	0	21
National procedure (including DCP, MRP)	5	4	11	7	6	7	9	6	1	56
Total of new paediatric indications	12	10	19	10	20	17	27	16	10	141
Total of new paediatric medicines and indications	24	16	28	12	28	28	49	32	21	238

Figure 15 : Nombres de nouveaux médicaments ayant une indication pédiatrique 2007-2015

Même si ces chiffres démontrent que le règlement pédiatrique après 10 ans d'application a un effet sur le nombre de médicaments disponibles chez les enfants, le recul est trop faible afin d'en mesurer son réel impact.

En effet, on sait que le développement d'un médicament est relativement long, les résultats des études prévues dans le cadre des PIP déjà approuvés ne sont pas encore disponibles.

Un des objectifs majeur de la réglementation pédiatrique est d'augmenter les informations disponibles sur l'usage des médicaments chez les enfants.

Pour cela, certains articles du règlement 1901/2006 ont été relativement efficaces.

Les mesures du règlement Européen ayant permis d'augmenter considérablement le volume d'information pédiatrique sont les articles 45 et 46 du règlement 1901/2006.

En effet, ils imposent au détenteur d'AMM ayant déjà réalisés ou initiés des essais pédiatriques avant 2007 de soumettre les rapports d'études cliniques.

De cette manière, près de 20 000 résultats d'essais cliniques ont été soumis et sont disponible sur la base de donnée européenne.

Ces résultats sont ensuite revus et peuvent conduire à des modifications d'étiquetage.

En effet, en 2015, les évaluations avaient déjà conduits à 207 recommandations demandant une modification des informations du produit. Le détenteur de l'AMM est invité à déposer une demande de variation dans les 6 mois suivant la recommandation.

	Article 45 centralised (EMA-CHMP)	Article 45 non- centralised (CMDh)	Article 46 centralised (EMA-CHMP)	Article 46 non- centralised (CMDh)
Active substances	62	219	280	80
Study reports	199	~19,000	429	479
Recommendations for SmPC changes* (e.g. addition of paediatric study information or safety data, clarification of paediatric information)	10	~124	~45	~28
New paediatric indications	2	14	2	1

Note:* Can be more than one change per SmPC.

Source: Procedural and work-sharing documentation of the CMDh, <http://www.hma.eu/cmdh.html>, using tracking sheet for 31 December 2015.

Figure 16 : Changements dans les informations du produits dus à l'article 45 et 46 du règlement 1901/2006 de 2008 à 2015

Les articles 45 et 46 ont également permis l'approbation de 19 nouvelles indications pédiatriques.

En pratique, plus de 1000 informations concernant l'usage du médicament chez les enfants ont été ajoutées aux informations du produit.

Cela concerne notamment l'ajout d'informations sur les dosages pédiatriques, ou sur la sécurité du produit chez les enfants.

Les dérogations et les reports d'études font également partie des informations ajoutées dans le RCP des produits.

Finalement, la réglementation pédiatrique européenne a permis d'augmenter significativement le nombre d'informations sur l'usage du médicament dans la population pédiatrique (soit via la mise à jour du RCP ou en rendant les rapports publics).

C. Bilan global

Comme mentionné ci-dessus, on observe aux Etats-Unis et en Europe, une augmentation de l'information disponible sur l'usage des médicaments dans la population pédiatrique.

Cependant, il est intéressant d'analyser si cette augmentation est réellement liée aux mesures législatives mises en place dans ces régions.

Pour cela, une comparaison a été effectuée avec le Canada et le Japon.

Ces deux pays n'ont pas de réglementation spécifique en place mais certaines mesures ont été mises en place.

En effet, au Canada, la période de protection d'un produit est étendue si des données pédiatriques sont soumises.

Table 4. New paediatric medicines and indications per region (2007 to 2015)

Region	EU*	US	Japan	Canada
New paediatric medicines	80	76	12	38
New paediatric indications	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

Note: The data provided by other regions included medicines that are not subjected to the obligations of the Paediatric Regulation. For the purposes of this analysis these medicines were excluded (e.g. generics, hybrid medicines, biosimilars etc.). * EU data include centrally authorised products and national/DCP/MRP products.

Source: EMA database (SIAMED), NCA questionnaire.

Figure 17: Nouveaux médicaments et indications pédiatriques par région (2007- 2015)

Le tableau ci-dessous démontre qu'un nombre supérieur de médicaments pédiatrique est disponible dans les pays ayant mis en place une réglementation pédiatrique spécifique.

On peut donc conclure que des mesures législatives sont nécessaires afin d'avoir un réel impact sur les médicaments et informations disponibles dans la population pédiatrique.

Au vu de la complexité et des coûts des essais cliniques pédiatrique, la mise en place de mesures basées sur le volontariat n'est pas suffisante.

Conclusion

Face au besoin de développement des médicaments dans la population pédiatrique, les Etats-Unis et l'Europe ont adaptés leurs systèmes de réglementation.

La construction de deux nouvelles réglementations a pris du temps cependant elles ont été mises en place de façon différente.

Aux Etats-Unis, une réglementation est rapidement entrée en vigueur (dès 1998) puis elle n'a cessée de subir diverses améliorations avant d'être finalisée en 2012.

En Europe cependant, dix ans ont été nécessaires afin d'aboutir au règlement pédiatrique qui est en place depuis 2007.

Ces deux systèmes ont quelques différences mais ils sont en règle générale assez similaire et fonctionne selon le même principe d'obligation et de contrepartie.

Les laboratoires pharmaceutiques sont donc obligés d'inclure la population pédiatrique dans leur plan de développement global mais ils bénéficient en échange d'une extension de la protection de leur produit.

Ces réglementations américaines et européennes ont toutes les 2 permis d'augmenter les informations sur l'usage du médicament dans la population pédiatrique.

En effet, 70% des nouveaux médicaments approuvés en Europe font l'objet d'un Plan d'investigation pédiatrique, la proportion des médicaments contenant des informations pédiatriques a plus que doublé aux Etats-Unis et les résultats de nombreuses études pédiatriques sont maintenant disponibles au public.

A première vue, l'on peut dire que les mesures mises en place ont atteint les objectifs attendus.

Cependant, certaines améliorations peuvent être apportées.

En effet, les mesures mises en place dans les 2 régions ne sont pas exactement identiques. Les différences réglementaires entre les 2 régions rendent complexe le développement pédiatrique global d'un médicament.

On pourrait imaginer que des plans quasiment identiques soient soumis aux 2 agences, pourtant même les indications demandées ne sont pas les mêmes.

Aux Etats-Unis, avec le PREA le plan pédiatrique doit porter uniquement sur l'indication adulte alors qu'en Europe il peut porter sur toutes les indications pédiatriques pouvant être utiles.

De plus, les propriétaires de médicaments orphelins doivent soumettre un plan pédiatrique en Europe mais pas aux Etats-Unis.

A cela s'ajoute également la différence de calendrier de soumission des plans pédiatriques. Les plans pédiatriques doivent en effet être soumis en fin de phase 2 aux Etats-Unis contre en fin de phase 1 en Europe.

Aussi, une AMM ne peut être délivrée en Europe que si le sponsor est en conformité avec son PIP, des vérifications de conformité sont réalisées afin de délivrer l'autorisation ce qui peut retarder l'accès au marché Européen comparé au marché américain.

Afin de pouvoir réellement intégrer le développement pédiatrique au développement global d'un médicament, les 2 réglementations devraient tendre à une harmonisation.

Tout d'abord les calendriers de soumission devraient être identique. Au vu du nombre de modifications apportées au PIP en Europe, on peut suggérer que la soumission en fin de phase 1 n'est pas le calendrier le plus approprié. En effet, c'est une phase encore précoce dans le développement.

De plus même si les indications demandées restent différentes entre les 2 régions (ce gap pouvant être compensé par l'utilisation du BPCA en plus du PREA), le format des plans pédiatriques pourrait également être harmonisé.

Enfin, les médicaments orphelins pourraient être intégrés à la réglementation pédiatrique Américaine. Cette mesure a déjà été soulignée au congrès par la FDA, cela permettrait en effet d'accroître le développement des médicaments pédiatriques dans le traitement de certains cancers rares.

Pour ce qui est de la collaboration entre les agences, celle-ci a été formellement mise en place en 2007⁵⁶. Des téléconférences mensuelles sont en place afin de discuter du développement pédiatrique des produits. Certaines nations comme le Japon sont même présentes en tant qu'observateur.

Cette mesure est une bonne initiative mais elle se doit d'être renforcée car devant le volume croissant de plans pédiatriques soumis de plus en plus de projets seront à discuter.

Enfin, afin d'inciter toujours plus les détenteurs d'AMM à développer des médicaments chez les enfants, il pourrait être intéressant de prendre en compte le développement pédiatrique d'un médicament lors de l'évaluation du prix pour remboursement.

⁵⁶ J.Temeck. FDA and EMA : Pediatric regulatory process
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM197964.pdf>

Bibliographie

Organisée par types de documents

Articles

1. J Zisowsky, A Krause, J Dingemanse. Drug Development for Pediatric Populations ; Regulatory Aspects. *Pharmaceutics* 2010, 2, 364-368
2. N Rani, V Budhwaar, A Nanda. A comprehensive study on the regulation of Pediatrics in US, Eu and India : Present status and future prospective. *Advances in Chemistry and biochemistry sciences*. p 01-12. March 2015
3. WOLF, A. Les médicaments pédiatriques au niveau européen. *Archives de pédiatrie*. 2003, 10 (Supplément 1), p. s5-s6
4. E Sergheraert, A Maillols. Le projet de règlement pédiatrique Les dernières évolutions. *Bulletin de l'ordre* 389. Décembre 2005
5. S Bhatti, C Sanders. Similar but Different. *Paediatric Regulations : US and Eu*. European Pharmaceutical Contractors. 2011
6. L.Ruggieri,V Giannuzzi et all. Successful private-public funding of paediatric medicines research: lessons from the EU programme to fund research into off-patent medicines, *Eur J pediatr*(2015) 174 :481, March 2014

Rapports – Guidelines – Présentations réglementaires

1. Better medicines for children from concept to reality. Progress report on the paediatric (EC) N°1901/2006. (2013)
2. Pediatric Exclusivity and Drug development requirements in the overall paediatric population . Beckloff Associates. 2009
3. Guidance for Industry Qualifying for Pediatric Exclusivity under section 505A of the federal food, Drug and Cosmetic Act. September 1999
4. Guidance for Industry How to comply with the Pediatric Research Equity Act. September 2005
5. Best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Research Equity Act 2007 Reauthorization Improvements to existing law. American Academy of Pediatrics. 27 September 2007.
6. Using FDASIA to move forward with pediatric drug development. DIA 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM359009.pdf> Accessed November 2016.
7. European Medicines Agency. The European pediatric initiative : History of the Paediatric regulation. 11 July 2007. EMEA/17967/04/Rev 1
8. Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. EMEA/27164/98 Rev. 1. 30 July 1998
9. Better Medicines for Children, Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Consultation document. European commission. February 28th 2002.
10. Pediatric Regulations in the US and Europe. November 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM236390.pdf> Accessed November 2016
11. Guidance for Industry Pediatric Study plans : Content of and process for submitting initial pediatric study plans and amended pediatric study plans. Draft guidance. July 2013
12. European Medicines Agency. Annual reports on deferrals. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000108.jsp&mid=WC0b01ac0580925c41. Accessed November 2016
13. Report from the Paediatric Committee on its first anniversary. EMEA/PDCO/347884/2008 -11 July 2008

14. Questions and answers on the procedure of PIP compliance verification at EMA, and on paediatric rewards. EMA/PDCO/179892/2011 Rev. 2. 15 December 2014
15. Questions and answers on the paediatric use marketing autorisation (PUMA). EMA/753370/2011 Rev.1. 8 April 2016
16. European Medicines Agency: Explanatory note on general fees payables to the European Medicines Agency (1 Avril 2016)
17. Report: Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan: Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, July 2014
18. R Addy. The state of pediatric research in the United States : Successes under BPCA & PREA. June 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM452231.pdf> Accessed on November 2016
19. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act. Status report to congress. July 2016
20. 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/428172/2012. 8 July 2012
21. 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/231225/2015. 27 October 2016
22. Rapport de la commission au parlement et au conseil De meilleurs médicaments pour les enfants-Du concept à la réalité Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. 24 Juin 2013
23. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation¹ and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation . EMA/795830/2015. 3 may 2016
24. J.Temeck. FDA and EMA : Pediatric regulatory process <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM197964.pdf>

Sites Internet

1. <http://www.childstats.gov/americaschildren/tables/pop2.asp> Accessed on November 2016
2. Pediatric drug testing legislative and regulatory history <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/federal-advocacy/Documents/bpcapreahistory.pdf>. Accessed on November 2016
3. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/OfficeofScienceandHealthCoordination/ucm2018186.htm> Accessed November 2016
4. Non-Compliance Letters under 505B(d)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm343203.htm> Accessed on September 2016.
5. Pediatric exclusivity statistics. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050006.htm> Accessed in September 2016

6. Drugs to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/cm050005.htm> Accessed September 2016
7. New pediatric labelling information database.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase> Accessed in September 2016

Textes réglementaires

1. History of pediatric labeling .Steven Hirschfeld, MD PhD, CDR USPHS
Division of Oncology Drug Products & Division of Pediatric Drug Development,
CDER, FDA
2. Best pharmaceuticals for Children Act. Public Law 107_109 . p 1408-1424. 4 January 2002
3. Pediatric Research Equity Act of 2007. Public Law 110_85_ Sept 27 2007. p 866_876
4. Best pharmaceuticals for Children Act 2007. Public Law 110_85_ Sept 27 2007. P 876_890
5. FDASIA Title V Pediatric drugs and devices. Public Law 112-144. P 1039-1050 . 9 July 2012.
6. Résolution du conseil du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques .2001/C 17/01. Janvier 2001. p 1-19
7. Communication de la commission Plan d'action « simplifier et améliorer l'environnement réglementaire ». COM(2002) 278 final/2. 6 Juin 2002.
8. Proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004. 2004/0217. 25 Octobre 2004.
9. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union. p 1-18. 27 December 2006
10. ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. CPMP/ICH/2711/99. January 2001.
11. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Opinion Journal of the European Communities. p 34_44. 1 Mai 2001.
12. Best Pharmaceuticals for Children Act Pediatric Research Equity Act. 2007 REAUTHORIZATION Improvements to Existing Law. 110th Congress: H.R. 3580, Public Law 110-85

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE



Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MOUTON.....Julie.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 | 02 | 2017 à 18 h. 15.. Amphithéâtre ou salle : Curie.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : S.E. ROBERTA E. R. T.....

Prénom : ERIC.....


Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

.....

Date : 02/12/2016

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : Archie.....Joutan.....

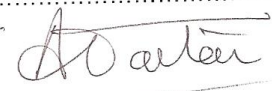
Prénom :

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :


.....

Date : 07/12/2016
Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : MOUTON
Prénom : Julie

Titre de la thèse : Médicament à usage pédiatrique : Analyse comparative de la réglementation mise en place aux Etats-Unis et en Europe.

Mots-clés : Médicament, Pédiatrie, Réglementation, Obligation, Contrepartie, Europe, Etats-Unis, Essai-Clinique

Résumé :

Les enfants représentent une part importante de la population mondiale et pourtant plus de la moitié des médicaments utilisés dans cette population n'ont pas bénéficié d'un développement pédiatrique.

Devant ce constat et afin d'inciter le développement pédiatrique des médicaments, des réglementations spécifiques ont été mises en place aux Etats-Unis et en Europe.

Aux Etats-Unis, deux textes ont été mis en place dès 1998 alors qu'en Europe le règlement pédiatrique est entré en vigueur à la fin de l'Année 2006.

Ces réglementations fonctionnent toutes les deux selon le principe de l'obligation et de la contrepartie.

Les laboratoires pharmaceutiques se voient obligés de développer leurs médicaments dans la population pédiatrique et ils peuvent en contrepartie recevoir une extension de la protection du médicament (brevet ou exclusivité commerciale).

Dix ans après l'entrée en vigueur de ces mesures, le bilan semble plutôt positif.

On note en effet une augmentation des médicaments ayant une indication pédiatrique.

Membres du jury :

Président : Tartar, André, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur: Sergheraert, Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre extérieur: Roudot, Alice, Docteur en pharmacie, Directrice du développement Clinique, Genfit