



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 19 décembre 2018

Par Raphaëlle DUJARDIN

**Le Règlement Européen Pédiatrique : Etat des lieux à 10 ans des
contraintes et opportunités dans le développement des médicaments à usage
pédiatrique.**

Membres du jury :

Président, Directeur de thèse : (Sergheraert, Eric, Professeur des Universités,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Assesseur : (Dhanani, Alban, Professeur des Universités, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Membre extérieur : (Després, Chloé, Pharmacien en Affaires Réglementaires,
Minakem)



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
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.	COURTECUISSSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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.	LANNOY	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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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.

Sommaire

I/Introduction.....	13
II/ Contexte de mise en place d'une réglementation.....	15
A/ Les difficultés rencontrées.....	15
1) Du côté des professionnels de santé.....	15
2) Du côté des laboratoires pharmaceutiques.....	23
B/ Pourquoi avoir instauré un règlement ?.....	28
1) Organisation nécessaire pour améliorer la santé des enfants en Europe	28
2) Préoccupations éthiques.....	30
3) Directive 2001/20/CE relatif aux essais cliniques.....	30
4) Forces du marché insuffisantes.....	31
III/ Règlement pédiatrique européen.....	31
A)Adoption du Règlement Européen Pédiatrique.....	31
1) Historique.....	31
2) Objectifs.....	32
3) Définitions.....	33
B) Comité pédiatrique.....	33
1) Origine et Situation.....	33
2) Composition.....	34
3) Intervention du PDCO au cours du développement.....	34
4) Inventaire des besoins en pédiatrie.....	35
C) Contraintes du Règlement Pédiatrique Européen (n°1901/2006 CE).....	37
1) Obligation de proposer des études pédiatriques.....	37
2) Obligation de présenter le résultat des études pédiatriques selon un PIP approuvé.....	44
3) Obligation d'information.....	46
4) Obligation de vigilance.....	47
D) Une hiérarchie des incitations.....	48
IV/ Etat des lieux.....	49
A) Contraintes.....	49
1) Modifications PIP.....	49
2) Investissement financier supplémentaire et suivi de la conformité.....	51
3) Contraintes des Essais cliniques pédiatriques.....	52

B)	Opportunités	56
1)	Prorogation du CCP	57
2)	Protection des données de 10 ans	58
3)	Extension de l'exclusivité commerciale	60
4)	Avis scientifique	61
5)	Financements européens et nationaux	62
6)	PRIME : PRiority MEDicines.....	63
7)	“Fast track” des essais cliniques	64
C)	Les objectifs ont-ils été atteints ?	65
1)	« Plus de médicaments pour les enfants ».....	66
2)	« De meilleurs médicaments pour les enfants ».....	67
3)	« Davantage d'essais cliniques chez les enfants »	68
4)	Elaboration de recommandations EMA	71
D)	Les Limites	72
1)	Impact négatif des reports et des procédures d'accès au marché sur la disponibilité des nouveaux traitements.....	72
2)	Besoins médicaux spécifiques aux enfants.....	73
3)	Les faiblesses des Incitations.....	75
E)	Impact du règlement sur le développement en Oncopédiatrie	77
1)	Un impact influencé par les stratégies commerciales des entreprises	77
2)	Une interaction internationale des agences du médicament et de la Commission Européenne	79
3)	Des opportunités à saisir.....	80
VI	Conclusion	81

Table des abréviations

AEC	: Autorisation d'Essais Cliniques
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
BPCA	: Best Pharmaceuticals for Children Act
BPC	: Bonnes Pratiques Cliniques
CCP	: Certificat Complémentaire de Protection
CE	: Commission Européenne
CHMP	: Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	: Committee for Orphan Medicinal Products
CPP	: Comité de Protection des Personnes
CSP	: Comité des Spécialités Pharmaceutiques
DC	: Centralised Procedure
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: Food and Drug Administration
FT	: Fast Track
GCP	: Good Clinical Practices
ICH	: International Conference for Harmonization
INPI	: Institut National de la Propriété Intellectuelle
IPP	: Inhibiteurs de Pompes à Protons
JOCE	: Journal Officiel des Communautés Européennes
MRP	: Mutual Recognition Procedure
MTI	: Médicament de Thérapie Innovante
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PDCO	: Paediatric Committee
PH	: Préparations Hospitalières
PHRC	: Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PIP	: Plan d'Investigation Pédiatrique
PK	: Pharmacocinétique
PMDA	: Agence Japonaise des produits pharmaceutiques
PUMA	: Paediatric Use Marketing Authorisation
PREA	: Pediatric Research Equity Act
RCP	: Résumé Caractéristique du Produit
RGO	: Reflux Gastro Oesophagien
SAWP	: Scientific Advice Working Party
SPC	: Supplementary Protection Certificate
USIN	: Unités de Soins Intensifs Néonatales
TGA	: Administration australienne des produits thérapeutiques

Remerciements

Eric Sergheraert, je vous remercie d'avoir accepté de présider et diriger cette thèse. Je vous remercie également pour votre suivi régulier, votre écoute et votre disponibilité en filière industrie et au cours du Master 2 Affaires Réglementaires. Un grand Merci, notamment, de m'avoir guidée dans mes choix professionnels.

Alban Dhanani, je vous remercie pour votre réactivité, votre disponibilité et votre écoute tout au long de cette thèse. Je vous remercie également pour vos cours qui ont été très formateurs tout au long de ma spécialisation en Affaires Réglementaires et qui m'ont beaucoup aidée durant mon stage à l'ANSM.

Chloé Després, je vous remercie pour votre disponibilité. Je vous remercie également d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

Sylvie Benchetrit, je vous remercie pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée au cours de la rédaction de cette thèse.

Je souhaite également remercier :

Vincent Gazin, Gaëlle Guyader, Lotfi Boudali, Peggy Chocarne pour votre accueil au sein du service Oncologie, votre pédagogie, votre écoute et pour tout ce que j'ai appris grâce à vous en particulier sur les procédures d'essais cliniques.

Dominique Huges, je vous remercie pour votre suivi, vos conseils et vos encouragements en anglais tout au long de mes études notamment en filière industrie et dans le cadre du Master 2 Affaires Réglementaires.

Papa, Maman, Camille et Clément, Paul-Henri et Fanny, Edouard et Marie-Pauline, Clotilde et Pascal, je vous remercie pour votre patience et votre soutien au quotidien.

Tous mes amis de Pharmacie et mes collègues du Master 2 Affaires Réglementaires avec qui j'ai passé de très bons moments et de très bonnes soirées notamment Bertille, Lucile, Sophie, Henriette, Anissa, Eline et Xavier, Iris, Apolline, Marion, Valentine, Renuka. Je remercie aussi Briec et Audrey pour m'avoir aidée et soutenue dans mes projets professionnels notamment pour mon stage à la FDA.

I/Introduction

Contraignante, complexe et peu rentable pour l'industrie pharmaceutique, la recherche pédiatrique, pose de nombreuses difficultés spécifiques à l'enfant. En 2007, en raison d'un manque de données cliniques et de formes pharmaceutiques inadaptées, plus de 50% des médicaments étaient prescrits chez les enfants en dehors du cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Afin de stimuler et inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments à usage pédiatrique, l'Union Européenne, à l'image des Etats-Unis, a mis en place un système d'obligations et de récompenses via *le Règlement Européen Pédiatrique 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006*. Le but de ce règlement était d'assurer l'accès à des médicaments de qualité et de sécurité adaptés aux besoins spécifiques de l'enfant tout en évitant de soumettre les enfants à des études inutiles.

En comparaison avec les années 1980, il y a aujourd'hui un réel changement des mentalités du côté des industriels et des autorités concernant la recherche clinique pédiatrique. Si elle était considérée comme inconcevable avant les années 80, il semble actuellement non éthique de priver l'enfant de thérapies innovantes. De plus, longtemps négligé par les laboratoires, le développement pédiatrique, à ce jour, fait partie intégrante du développement des médicaments. A l'occasion des 10 ans de l'entrée en vigueur du règlement européen pédiatrique, la Commission Européenne a effectué un Etat des lieux sur l'impact du règlement européen sur le développement des médicaments pédiatriques dans l'UE.

Dans une première partie seront abordées les difficultés rencontrées par les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques. Ensuite, nous verrons, dans une deuxième partie, les mesures mises en place par les autorités pour inciter au développement de médicaments pédiatriques. Enfin, la troisième partie consistera à dresser un état des lieux de l'impact à 10 ans du règlement européen pédiatrique dans l'Union Européenne en termes de contraintes, d'opportunités, des objectifs atteints et des limites.

II/ Contexte de mise en place d'une réglementation

A/ Les difficultés rencontrées

1) Du côté des professionnels de santé

a) Problèmes rencontrés

Jusqu'à récemment, il était considéré comme non éthique et impossible de tester des nouveaux médicaments chez les enfants¹.

Par conséquent, en l'absence d'essais cliniques et de données disponibles, les professionnels de santé étaient confrontés à plusieurs problèmes de prescriptions notamment :

- une absence de formes pharmaceutiques adaptées. Les médecins étaient contraints de prescrire des médicaments indiqués et habituellement utilisés chez l'adulte mais n'ayant pas été testés chez l'enfant. Les pédiatres devaient adapter la posologie et la forme, par exemple en écrasant des comprimés pour les adultes et en utilisant qu'une partie.
- la non-disponibilité ou l'absence d'options thérapeutiques standards, alternatives, efficaces et sûres pour une maladie ou une affection spécifique chez les enfants
- l'absence d'information pédiatrique cohérente dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- l'absence d'essais cliniques dans des groupes d'âges particuliers comme les nouveau-nés, les nourrissons, les femmes enceintes, les personnes âgées, etc.

Ces difficultés sont les principales causes de l'usage hors-AMM chez les enfants.

Parmi les autres arguments qui ont été invoqués pour justifier l'usage « off-label », il y a :

- l'échec du traitement standard

¹ Kimland E., Odland V., Off-Label Drug Use in Pediatric Patients, Nature Publishing Group, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Volume 91 Number 5, May 2012

En Gastro-Entérologie, une utilisation importante des Inhibiteurs de Pompes à Protons (IPP) est constatée dans des indications qui sortent du cadre de l'AMM dont le Reflux Gastro Oesophagien (RGO). Le RGO est un phénomène physiologique, d'ascension vers l'œsophage du contenu gastrique. Il concernerait 32 % des nourrissons et 11 % des adolescents. L'acidité du RGO est imputée à de nombreuses complications digestives et extradiigestives (anorexie, problèmes pulmonaires...) ceci expliquant la forte prescription des IPP. Il y a deux types de reflux :

- le RGO physiologique est bénin et spontanément résolutif vers l'âge de 6 à 12 mois. Il se traite par des règles hygiéno-diététiques et posturales ;
- le RGO pathologique est caractérisé par un changement morphologique de la muqueuse œsophagienne, de symptômes sévères (dysphagie, brûlures d'estomac, douleur chronique, asthme...) ou s'il perdure au-delà de la première année de vie ou encore si les résultats de la pHmétrie indiquent une acidité inférieure à 4 répétée ou prolongée.

Le diagnostic du RGO pathologique reste flou et les méthodes d'exploration sont peu déterminantes. Les IPP sont prescrits chez 17% des nourrissons, 32% des enfants et 64% des adolescents chez qui on suspecte un reflux. Le traitement du RGO par les IPP n'est pas validé dans de nombreuses pathologies dont les symptômes cardiorespiratoires ou digestifs du prématuré, l'asthme sévère, la toux chronique etc. Dans plusieurs études où les patients traités avaient été sélectionnés comme ayant un RGO pathologique à la pHmétrie, les résultats ont montré que le traitement par IPP avait entraîné une amélioration de la pHmétrie mais non des symptômes ayant amené à le prescrire.

Ceci montre donc qu'il existe une sur-prescription importante². Cette prescription hors AMM entraîne de nombreux effets indésirables chez les patients traités et une inefficacité du traitement. L'utilisation prolongée de l'IPP sans diagnostic établi est déconseillée ainsi que l'augmentation des doses en cas d'inefficacité des IPP.

- le temps que le laboratoire met pour obtenir l'« approval » de la Food and Drug Administration (FDA) ;
- la disponibilité des nouveaux traitements approuvés.

² O. Mouterde*, M. Bellaïche, C. Dumant, E. Mallet Gastroesophageal reflux and proton pump inhibitors: panacea or prescription abuse? 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Archives de Pédiatrie 2010;17:739-740

Pour tout médicament, la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est la garantie qu'un médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des situations particulières.

En Pédiatrie, les médicaments « off-label » ou hors AMM étaient prescrits et administrés sur la base de l'expérience personnelle des médecins et non sur des résultats d'efficacité, de sécurité et de posologie pertinents.

Enfin, les médecins connaissent bien leur patient et ont le droit de prescrire en off-label. De ce fait, ils préfèrent prescrire un médicament hors-AMM afin de pouvoir donner au patient un accès immédiat au traitement.³

On peut caractériser deux types de prescriptions hors AMM⁴ :

- celles concernant les médicaments disposant d'une AMM mais utilisés hors des recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), communément appelées « *Off-Label use* » ;
- celles concernant les médicaments sans AMM, connues sous le nom de « *Unlicensed drug use* ».

b) « *Off-label* »

Le « *Off-label use* » consiste à prescrire un médicament dans une indication, une posologie, une voie d'administration ou une tranche d'âge différente de celle indiquée dans le RCP.

Même si les études réalisées se concentrent sur l'usage off-label des médicaments sur ordonnance, les prescriptions off-label concernent aussi l'utilisation des médicaments en vente libre.

L'usage off-label est légal dans la mesure où il n'enfreint pas les directives éthiques et les mesures de sécurité. Cependant, il comporte des risques et des différences au niveau des responsabilités juridiques.

³ Aamir Nabi Mir, Mohammad Ishaq Geer, Off-label use of medicines in children, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, published 1 May, 2016

⁴ DHANANI Alban, Les médicaments pédiatriques Spécificités réglementaires, Février 2016

L'utilisation hors AMM est très répandue chez les nouveau-nés et les enfants. Cela concerne principalement les antibiotiques, les analgésiques et les bronchodilatateurs.

Un tableau ci-dessous récapitule les utilisations hors-AMM les plus courantes chez l'enfant.⁵

Médicament	Off label
Amoxicilline (haute dose)	Otite moyenne
Atenolol	Hypertension
Sildenafil	Hypertension Artérielle Pulmonaire
Desmopressine Intranasale	Enurésie Nocturne
Morphine	Douleur
Salbutamol	Utilisation 2x/h soit 12x/j, AMM : 4x/j
Rifampicine	Induction enzymatique avec atrésie biliaire
Tobramycine	1x/j chez le nouveau-né AMM : 2x/j
Cyclizine	Utilisé chez l'enfant de plus de 6 ans
Beclomethasone	Utilisé chez l'enfant de moins de 12 mois AMM : 2 ans et plus

En Europe en 2015, l'usage global du hors-AMM chez l'enfant était de :

- 0,2% à 36% pour les patients hospitalisés ;
- 0,3% à 16,6% chez les patients de ville.⁶

La vaccination des enfants représente une exception majeure à cette conclusion et représente un succès pour la médecine moderne.⁷

⁵ Aamir Nabi Mir, Mohammad Ishaq Geer, Off-label use of medicines in children, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, published 1 May,2016

⁶ Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussieres JF. Unlicensed and Off-label Drug Use in Children before and After Pediatric Governmental Initiatives. J Pediatr Pharmacol Ther 2015 ; 20(4): 316-328

⁷ Commission Européenne ; Bruxelles, le 26.10.2017 ; Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil – Etat des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique dans l'Union ; COM(2017) 626 final

c) « *Unlicensed drug use* »

« *Unlicensed drug use* » en pédiatrie caractérise l'utilisation de médicaments n'ayant obtenu aucune AMM ou AMM uniquement chez l'adulte ou ayant obtenu une licence d'autorisation dans un autre pays en Europe.⁸

La liste des médicaments approuvés diffère selon les pays. Certains médicaments peuvent être autorisés dans certains pays alors que dans d'autres non.

Si l'on revient à l'exemple du Reflux Gastro Oesophagien, il y a le cisapride qui est l'objet de divergences d'évaluation entre les pays. Ce médicament est un agent prokinétique commercialisé en juillet 1993 améliorant le péristaltisme, la contraction du sphincter oesophagien et la vitesse de la vidange gastrique.

La survenue d'effets indésirables cardiaques tels que l'allongement de l'intervalle QT, l'induction d'arythmie, torsades de pointes et mort subite ont conduit à son retrait du marché par la FDA en juillet 2000.

Au Canada, ce médicament reste accessible par le Programme d'Accès Spécial de Santé Canada et est encore utilisé par les centres hospitaliers tant en ambulatoire qu'en utilisation hospitalière. La situation est identique en France. Suite à la survenue de ces effets indésirables cardiaques, l'ANSM anciennement Afssaps, en collaboration avec le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), a procédé à une évaluation favorable des risques et bénéfices associés à l'utilisation du cisapride, sous réserve de modifications importantes du RCP.

Une étude publiée en 2009 a montré que, malgré son retrait du marché en juillet 2000, le cisapride conserve une place importante dans le traitement des patients réfractaires aux autres traitements. Il est l'un des seuls prokinétiques à avoir démontré une efficacité sur le reflux gastro-oesophagien chez les enfants de moins de 3 ans.⁹

En France, en l'absence de spécialités en Pédiatrie, le législateur a mis en place un dispositif législatif et réglementaire visant à encadrer et à mettre à disposition des préparations pharmaceutiques de bonne qualité. Ces préparations, à petite échelle,

⁸ Aamir Nabi Mir, Mohammad Ishaq Geer, Off-label use of medicines in children, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, published 1 May, 2016

⁹ K Touzin, A Guichard, Revue d'utilisation rétrospective du cisapride dans le traitement du reflux gastro-oesophagien et des troubles de motilité gastrique en pédiatrie, Volume 28, numéro 4, octobre-novembre-décembre 2009

sont effectuées par les pharmaciens hospitaliers et officinaux.¹⁰ Elles sont définies par le législateur comme des médicaments.

Depuis 2004, les Pharmacies à Usage Intérieur et les établissements de santé doivent déclarer toutes préparations hospitalières à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Le contenu de ces déclarations est défini par arrêté ministériel.

La mise en œuvre de ces préparations peut se faire de différentes façons :

- extemporanément sur prescription pour un patient déterminé ;
- préparées à l'avance, stockées et destinées à plusieurs patients mais délivrées sur prescriptions médicales ;
- préparées sur la base d'une formule standardisée publiée dans le Formulaire National, stockées et délivrées sur conseil du Pharmacien.

Ces préparations magistrales, hospitalières ou officinales doivent être réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparations sous la responsabilité partagée du pharmacien qui délivre et du prescripteur.

Les préparations hospitalières (PH) sont une spécificité française. Cette catégorie n'est pas précisée dans la législation communautaire. Par conséquent, les réflexions entre les différents états membres au regard de l'harmonisation européenne des préparations à petite échelle, ne s'appuient que sur la base d'études comparatives. Celles-ci prennent en compte leur qualité, leur procédé de préparation, leurs conditions de stockage et de sous-traitance et en premier lieu leur intérêt thérapeutique.

En pédiatrie, en plus d'être traité avec des médicaments hors-AMM, les enfants reçoivent aussi des médicaments qui n'ont aucune autorisation de mise sur le marché. Pour ces derniers médicaments, la documentation de base n'a pas été évaluée de manière critique par une autorité compétente. Les médicaments préparés de manière extemporanée sont les médicaments qui sont préparés dans les pharmacies et qui sont largement utilisés dans la population pédiatrique,

¹⁰ Académie Nationale de Pharmacie, Promouvoir les médicaments Pédiatriques, Recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie, suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012

probablement en raison du manque de médicaments, de formes pharmaceutiques, de dosages adaptés à l'enfant.

Il existe peu d'informations en support de la pharmacocinétique des préparations préparées de manière extemporanée et la qualité n'est pas toujours assurée. Par conséquent, la documentation de base de ces préparations est encore plus pauvre que celle des médicaments approuvés utilisés hors-AMM.. De plus, les médicaments non approuvés ne font pas l'objet de la même pharmacovigilance que ceux approuvés.

Quelques études ont analysé l'association potentielle entre l'utilisation off-label et le risque de réactions indésirables.

Dans deux études prospectives, l'incidence des effets indésirables était plus élevée chez les enfants traités avec des médicaments non approuvés ou off-label que ceux utilisés en conformité avec le RCP. Dans une étude, les effets indésirables graves étaient le plus souvent associés à des prescriptions off-label qu'à un usage conforme.

Aucune de ces études ne pourrait toutefois démontrer des différences significatives et des études supplémentaires sont donc nécessaires. Le fait que très peu de remontées concernent les médicaments administrés de manière locale peut être dû à la faible tendance de ces médicaments à entraîner des réactions indésirables comparé aux médicaments administrés par voie systémique. Toutefois, les enfants ont un ratio surface pondérale supérieur à celui de l'adulte et il a été observé que le tacrolimus topique entraînait une concentration sanguine importante chez les enfants. Le risque potentiel associé à l'utilisation des immunosuppresseurs par voie topique nécessite des études supplémentaires.

Bien que l'utilisation des médicaments approuvés soit contrôlée par un système de pharmacovigilance, il n'existe aujourd'hui aucun processus clair pour collecter des informations sur les effets indésirables liés à l'utilisation des produits non approuvés.

Par conséquent, la notification spontanée des effets indésirables peut être le seul moyen d'identifier les effets dangereux, bien qu'il soit bien connu que le système de notification spontanée est caractérisé par une sous déclaration substantielle en raison de la méconnaissance du système, d'un manque de retour d'information, la surcharge de travail, la difficulté à reconnaître l'événement indésirable et à estimer la

taille de la population exposée, les biais, tels que l'ancienneté du médicament ou la qualité des données rapportées¹¹.

Actuellement, le titulaire de l'AMM est tenu de signaler aux autorités compétentes toute autre nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné, y compris des données sur l'utilisation du médicament en dehors de l'AMM. Si des informations importantes sur l'innocuité relatives à l'utilisation non indiquée dans le RCP deviennent disponibles, elles devraient être répertoriées dans ce dernier. La directive EMA sur les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance donne des indications supplémentaires.

Les médias et les organisations de patients jouent un rôle déterminant pour étendre et approfondir la portée et l'efficacité de la pharmacovigilance. Ceci est particulièrement important dans le cas d'une utilisation off label.

Les sociétés pharmaceutiques surveillent de plus en plus les sites des médias sociaux et établissent des interactions formelles avec les organisations de patients afin de suivre le cycle de vie de leurs produits sous d'autres que les essais post-commercialisation.¹²

d) Bilan

Plusieurs rapports de l'ANSM, montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique et qu'elles progressent en nombre : de 40 % des préparations hospitalières déclarées en 2004 à 51 % en 2010 et ce malgré une chute du nombre total de préparations hospitalières déclarées sur la même période.

Par ailleurs, une enquête effectuée fin 2011 auprès de 1 320 officinaux, a mis en évidence qu'une grande partie des préparations magistrales réalisées par les pharmaciens d'officine sont à visée pédiatrique en sortie d'hospitalisation.¹³

Ce constat met en évidence le manque de spécialités équivalentes sur le marché lié au besoin d'identification et de standardisation de ces préparations. Les experts du

¹¹ Morgan Gendron, Motivation et Réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance, A propos d'un projet de réseau, Thèse Doctorat en Médecine, 15 janvier 2013, N° 2013PA06G083

¹² European Patients' Academy EUPATI, Off-label use : <https://www.eupati.eu/regulatory-affairs/off-label-use/#Paediatrics>

¹³ Académie Nationale de Pharmacie, Promouvoir les médicaments Pédiatriques, Recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie, suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012

Formulaire National se concentrent depuis 2002 sur les formules de préparations dont l'intérêt thérapeutique est reconnu.

Cependant, la mise en œuvre de formes galéniques plus innovantes, la rationalisation des formulations en lien avec le choix des excipients, le développement et la validation des méthodes d'analyses permettant un contrôle qualité approprié nécessitent un investissement humain et technique conséquent.

Un bilan se reportant sur plusieurs études a été effectué en 2003 au sujet des prescriptions pédiatriques à l'hôpital. Les résultats montrent que le pourcentage des prescriptions hors-AMM varie entre 25 et 90% avec une moyenne de 67%.¹⁴

Un bilan en 2010 montrait que cette prescription hors AMM représentait :

- 94% des médicaments prescrits en soins intensifs ;
- 67% à l'hôpital ; et
- 30% en pratique de ville.¹⁵

La forme la plus courante d'usage off label concerne la prescription d'un médicament dans une indication différente de celle indiquée dans l'AMM.

2) Du côté des laboratoires pharmaceutiques¹⁶

Si l'on compare les considérations éthiques actuelles à celles des années 1980, on peut constater un changement important du point de vue de la recherche pédiatrique. Si avant les années 1980, les enfants étaient protégés des essais cliniques pour des raisons éthiques, il semble actuellement non éthique de leur priver l'accès à toute innovation thérapeutique et de leur administrer, un produit insuffisamment documenté.

En effet, il est essentiel qu'aujourd'hui les enfants, quelque soit la tranche d'âge, aient accès à des médicaments ayant été spécialement développés et étudiés pour eux. Ils peuvent également avoir accès à des prescriptions de médicaments fondées sur des données probantes.

¹⁴ DHANANI Alban, Les médicaments pédiatriques Spécificités réglementaires, Février 2016

¹⁵ Hue V., Pruvost I, Martinot A., Particularités Pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectriques, Urgences 2010, sfmu, Chapitre 10

¹⁶ GSK public policy positions, A publication of GlaxoSmithKline Communications and Government Affairs

Face à ce changement d'état d'esprit, les laboratoires doivent faire face à de nombreux défis et difficultés dans la mise en place d'essais pédiatriques.

a) Population pédiatrique

- Hétérogénéité

Le terme « enfant » couvre des âges et des poids très différents. La population pédiatrique est très large allant du prématuré à l'adolescent âgé de 18 ans. La norme ICH E11 définit plusieurs classes d'âges :

- Les nouveaux nés prématurés ;
- Les nouveaux nés à termes : de 0 à 27 jours ;
- Les nourrissons : de 28 jours à 23 mois ;
- Les enfants : de 2 à 11 ans ;
- Les adolescents : de 12 à 18 ans.

Chaque catégorie correspond à une classe d'âge différente et à une phase de développement et de maturation différente.

Les différentes phases de développement sont :

- La « survie » pour le prématuré (nouveau-né avant terme) ;
- « L'adaptation » pour le nouveau-né à terme ;
- La « prolifération et la croissance » pour le nourrisson et le petit enfant ;
- La « différenciation » chez l'enfant ;
- Le « gain de la faculté de la reproduction » chez l'adolescent.

- Spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'enfant n'étant pas un « adulte petit », les mécanismes d'absorption, distribution, métabolisation, élimination d'un médicament sont différents chez les enfants par rapport aux adultes :

- Absorption : les enfants ont un temps de vidange gastrique allongé, un péristaltisme plus lent et une résorption plus importante des médicaments. Contrairement à l'adulte, ces facteurs ne sont pas constants chez l'enfant qui grandit et mûrit rapidement.
- Distribution : L'eau représente un pourcentage plus élevé chez le nourrisson soit 70-75% du poids comparé à 50-60% chez l'adulte. De plus,

en raison d'un volume extracellulaire important et d'une plus faible fixation aux protéines plasmatiques, la concentration en médicament est plus importante chez l'enfant que chez l'adulte.

- Métabolisation diminuée : Certaines molécules principalement métabolisées par le foie chez l'adulte subissent une élimination ralentie et ont donc une demi-vie allongée chez l'enfant. De plus, la maturation des voies métaboliques est très différente selon l'âge, ce qui entraîne une grande variabilité.
- Élimination : Chez l'adulte, le rein représente le principal organe d'élimination des médicaments. Or, le rein étant immature à la naissance, il y a une diminution de l'élimination rénale chez l'enfant. Il est donc indispensable d'administrer une dose plus faible chez l'enfant par rapport à celle donnée chez l'adulte.

En raison des différences d'âges et des poids, la dose administrée chez la population pédiatrique est déterminée sur la base d'une règle de trois entre le poids d'un adulte et celui d'un enfant par extrapolation. Cette méthode, qui sera décrite dans le paragraphe suivant, pose de nombreux problèmes en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du traitement.

De plus, les problèmes de comportement et de développement compliquent leur traitement. Enfin, les nouveaux nés et les adolescents ont des besoins, des caractéristiques physiologiques et biologiques différents.

b) Extrapolation des posologies

Les doses pour les adultes sont relativement uniformes (mg) ou normalisées pour les différences de poids corporel (mg / kg) sans grandes différences entre les individus. Cela implique qu'il y a un nombre limité de formulations de comprimés ou de gélules. De plus, les concentrations d'un médicament sont suffisantes pour fournir la dose adulte appropriée.

Comme expliqué précédemment, les enfants ont une physiologie différente et leur manière de réagir au traitement peut varier considérablement. De plus, l'extrapolation des posologies peut provoquer des erreurs de calculs, des erreurs

d'unités, de déplacement de virgules par méconnaissance, d'étourderie et d'erreur de retranscription. De plus, il y a un risque de confusion dû à¹⁷ :

- l'illisibilité de la prescription (ex : mg / ml, g /dg /cg /mg, g = mcg =µg),
- la mauvaise présentation des médicaments,
- un manque d'information,
- l'étiquetage insuffisant (ex : morphine 1% = 1g/100g =1g/100ml = 1cg/1ml = 10mg/ml),
- l'intervention d'intermédiaires supplémentaires notamment les parents.

Par conséquent, il est nécessaire de générer et d'intégrer des données probantes sur :

- la pharmacocinétique,
- l'efficacité,
- l'innocuité des nouveaux médicaments,
- la validation des mesures des résultats adaptées à l'âge.

Cependant, la nécessité de collecter des informations afin de refléter ces différences ajoute à la complexité et crée des problèmes pratiques spécifiques à la recherche pédiatrique.

L'absence d'études à long terme sur la sécurité des médicaments utilisés chez les enfants peut également présenter des défis pour la R & D en pédiatrie.

c) Une population vulnérable

Les enfants sont moins sujets à des poly-pathologies et les co-prescriptions sont moins nombreuses. Par conséquent, leur tolérance face aux médicaments est généralement meilleure que chez l'adulte.

Toutefois, certains effets indésirables sont plus particuliers.

L'enfant est plus facilement exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments pour diverses raisons:

- la nécessité d'une posologie précise provoquant des erreurs de calcul de posologie essentiellement par voie Intraveineuse(IV) ;
- la rareté des formes galéniques adaptées à l'enfant nécessitant le déconditionnement et le reconditionnement de certains médicaments afin d'administrer la posologie adéquate ;

¹⁷ Elena Schemoul, Les médicaments chez les enfants, Ifsi de Troyes 2016

- les petits volumes à perfuser ;
- la présence d'un intermédiaire, par exemple les parents, entre le prescripteur et le patient mais aussi l'automédication parentale.

A ceci s'ajoute notamment les différences entre les sous-groupes d'enfants en terme de capacités de communication, de niveau de dépendance et au contraire d'autonomie. Par exemple, il sera plus difficile pour un enfant de 5 ans d'expliquer ses symptômes que pour un adolescent.

Selon un rapport de septembre 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) intitulé «*Promotion de la sécurité des médicaments pour enfants*», il y a seulement moins de 10% de tous les effets indésirables graves des médicaments chez les enfants qui sont signalés dans le monde.

Cela est dû au fait que les enfants décrivent souvent moins bien les symptômes et que leur communication non verbale est souvent mal comprise ou ignorée. Cela entraîne une sous-déclaration auprès des professionnels de santé et aux autorités. De plus, dans un contexte de ressources limitées, le manque d'infrastructures de soins de santé de base et la formation adéquate en pharmacovigilance pour les professionnels de la santé peut compromettre l'efficacité de la déclaration.

La prise en compte de toutes ces contraintes pratiques, cliniques et scientifiques peut rendre la production de données probantes en pédiatrie particulièrement difficile pour les chercheurs et les organismes de réglementation chargés d'examiner et d'approuver les indications pédiatriques.

d) Considérations éthiques

A ces contraintes, s'ajoutent celles, éthiques, associées au recrutement d'enfants dans les essais cliniques, aux considérations associées aux processus de consentement.

Les parents et les soignants peuvent être particulièrement réticents à exposer leurs enfants à certains des risques et inconvénients perçus associés aux essais cliniques à grande échelle.

e) Coût financier et processus de développement complexe

Des considérations économiques sont également à l'origine de la réticence des laboratoires à investir dans ce secteur.

En raison de l'hétérogénéité de la population pédiatrique, de ses spécificités pharmacologiques et de ses besoins physiologiques et biologiques différents, des études supplémentaires appropriées à l'âge sont souvent nécessaires, ce qui complique et retarde le processus de développement de médicaments à usage pédiatrique.¹⁸

Ces essais nécessitent donc un investissement financier plus important que ceux des adultes.

Pour conclure, au-delà du manque de recherche clinique et de l'éthique, ce manque de données disponibles est également dû à des contraintes scientifiques, techniques et à des stratégies de priorité commerciale.

B/ Pourquoi avoir instauré un règlement ?

1) Organisation nécessaire pour améliorer la santé des enfants en Europe

a) Impact du hors-AMM

En 2007, plus de 50% des médicaments utilisés en Pédiatrie étaient des médicaments sans AMM. Cela signifie que plus de la moitié des médicaments administrés chez l'enfant n'étaient ni étudiés ni évalués et ne possédaient donc pas un même niveau de preuve que celui obtenu chez les adultes.

Les prescriptions hors-AMM chez les enfants représentaient :

- 1 médicament sur 3 en ville ;
- 2 médicaments sur 3 à l'hôpital ;
- 9 médicaments sur 10 en unités de soins intensifs.

Les conséquences d'un usage « off-label » étaient :

- Des risques de surdosage exposant à des effets indésirables ;

¹⁸ Commission Européenne ; Bruxelles, le 26.10.2017 ; Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil – Etat des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique dans l'Union ; COM(2017) 626 final

- Des risques de sous dosage entraînant une inefficacité ;
- Une exposition inutile à des médicaments non efficaces ;
- Des effets potentiels sur la croissance et le comportement ;
- La formulation ou la voie d'administration inadaptée ;
- Un accès retardé aux médicaments innovants ;
- Une absence d'information sur une posologie adaptée.

b) Profil de sécurité pédiatrique : système immature

Les enfants ne sont pas matures au niveau de leur système enzymatique.

Molécules	Pédiatrie vs Adulte	Effets
Acétaminophène/paracétamol	Diminution de la susceptibilité	Augmentation de Glutathione turnover Augmentation de Sulfation
Chloramphénicol	Augmentation de la susceptibilité	Augmentation de la demi-vie chez l'enfant : 26h chez l'adulte : 4h
Corticostéroïdes inhalés	Augmentation de la susceptibilité	Baisse du taux de croissance
Aspirine	Augmentation de la susceptibilité	Syndrome de Reye
Acide Valproïque	Augmentation de la susceptibilité	Hépatotoxicité

c) Essais orientés dans certains domaines

L'évaluation et les formes galéniques appropriées concernaient uniquement quelques produits et les classes thérapeutiques suivants :

- Antipyrétiques ;
- Antalgiques ;
- Antibiotiques ;
- Vaccins.

d) Formulations galéniques inappropriées

Les formulations galéniques n'étaient pas adaptées à l'âge. Un comprimé ne peut être avalé par un enfant de moins de six ans. Les injections intramusculaires sont douloureuses pour les enfants qui ont une masse musculaire peu développée. Les excipients sont mal tolérés chez l'enfant notamment : le lactose peut provoquer des diarrhées, des crampes abdominales et flatulences chez les enfants déficients en lactase. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des réactions allergiques. Par conséquent, de nombreux comprimés sont coupés, écrasés, mélangés à la nourriture, ce qui peut entraîner un effet à libération prolongée non initialement voulu. Les médicaments à usage parentéral sont parfois utilisés par voie orale et des dilutions de formes injectables sont parfois réalisées. Ceci expose à un risque important d'erreurs d'administration.

2) Préoccupations éthiques

Au niveau de l'éthique, il s'agissait d'évaluer la balance Bénéfice/Risque entre la réalisation d'essais sur la population pédiatrique et l'administration de médicaments sans test préalable.

3) Directive 2001/20/CE relatif aux essais cliniques

Cette directive développait déjà des règles à suivre pour les essais cliniques en Pédiatrie et des mesures de protection pour la population pédiatrique dans le cadre des essais cliniques.

Les essais cliniques chez les enfants étant difficile à réaliser, il est nécessaire d'adapter les outils méthodologiques à l'enfant afin de pouvoir minimiser la douleur, le désagrément et la peur.

Un suivi à long-terme des enfants traités est également nécessaire afin de pouvoir dépister les effets néfastes d'une exposition à des médicaments.

4) Forces du marché insuffisantes

De plus, 22% de la population de l'Union Européenne représente les enfants âgés de moins de 16 ans soit environ 100 millions.

La population pédiatrique étant divisée en plusieurs classes d'âge, le développement d'une forme pharmaceutique adaptée à un sous-groupe spécifique est difficile en raison :

- du faible nombre de patients touchés, population cible petite ;
- de la faible rentabilité ;
- des difficultés de recrutement ;
- de la prévalence faible de la maladie.

En raison de la faible rentabilité et de l'investissement financier important lié à la complexité de la population pédiatrique, les laboratoires sont peu enclins à développer des médicaments pour les enfants. En l'absence de données disponibles et de traitements adéquates, les professionnels de santé sont contraints de prescrire des médicaments hors-AMM.

Ces prescriptions représentent un véritable problème de Santé Publique du fait du risque de toxicité et d'inefficacité du traitement chez l'enfant. De ce fait, les différences physiologiques, pharmacocinétiques et métaboliques entre les enfants et les adultes nécessitent la mise en place d'une organisation européenne permettant une évaluation spécifique et un encadrement des essais cliniques des nouveaux médicaments testés chez les enfants.

III/ Règlement pédiatrique européen

A)Adoption du Règlement Européen Pédiatrique

1) Historique

L'adoption du Règlement Pédiatrique Européen a été une initiative française durant sa présidence à l'Union Européenne. Les Européens se sont inspirés de la législation pédiatrique américaine mise en place en 1997 basée sur une double réglementation : l'une volontaire qui permet d'obtenir des incitations dont l'exclusivité

pédiatrique (BPCA¹⁹) ; l'autre contraignante qui impose de conduire des études pédiatriques (PREA²⁰).

Dans sa résolution du 14 décembre 2000, le Conseil des ministres de l'Union Européenne (UE) invitait la Commission Européenne (CE) à proposer dans les meilleurs délais des mesures en vue d'améliorer la disponibilité des médicaments adaptés aux enfants.

L'adoption du règlement européen pour les médicaments pédiatriques a mis un terme à l'injustice en répondant aux besoins de santé des enfants.

Le 27 décembre 2006, le Règlement pédiatrique est publié au Journal officiel des Communautés européennes (JOCE). Il s'agit d'un texte majeur basé sur un système d'obligations et de récompenses : la soumission volontaire de données pédiatriques n'ayant pas été satisfaisante au regard de l'expérience américaine.

Le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur le 26 janvier 2007.

Selon le type de médicament, ce règlement impose et incite à effectuer des développements de médicaments pour les enfants. Il garantit des recherches fiables sur les médicaments utilisés pour traiter les enfants, contribue à améliorer la qualité des soins, et renforce le partage de l'information sur l'utilisation des médicaments pédiatriques.

2) Objectifs

Les objectifs de ce règlement pédiatrique sont d'une part d'améliorer la santé de l'enfant en facilitant le développement et l'accessibilité aux médicaments, s'assurant que ces médicaments sont de qualités et de formes pharmaceutiques adaptées à l'âge, ainsi qu'en fournissant des informations de qualité sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie même si l'AMM n'est pas accordée.

¹⁹ Best Pharmaceuticals for Children Act

²⁰ Pediatric Research Equity Act

Par ailleurs, il s'agit d'atteindre ces objectifs sans pour autant soumettre l'enfant à des études inutiles ni retarder les AMM pour les autres tranches d'âges de la population.

Le principal objectif de ce règlement est de récompenser la mise en œuvre d'études et non la démonstration efficacité-sécurité. Pour cela, cette réglementation s'appuie sur différents piliers :

- la combinaison d'obligations et d'incitations ;
- la création d'un Comité Pédiatrique à l'EMA ;
- la mise en place d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP),
- autres mesures relatives à l'information, la transparence et la stimulation de la recherche.

3) Définitions

L'article 2 du Règlement (CE) n° 1901/2006 définit la population pédiatrique et le médicament autorisé avec une indication pédiatrique.

- Population pédiatrique : Partie de la population à partir de la naissance jusqu'à 18 ans
- Médicament autorisé avec une indication pédiatrique : Médicament dont l'utilisation est autorisée sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et pour lequel des informations détaillées concernant l'indication autorisée figurent dans le résumé des caractéristiques du produit.

B) Comité pédiatrique ²¹

1) Origine et Situation

Depuis 2007, un comité pédiatrique appelé *Paediatric Committee* (PDCO) est institué à l'EMA. Cette dernière assure le secrétariat du PDCO.

Le Directeur de l'EMA s'assure d'une coordination appropriée entre le PDCO, les autres Comités (CHMP, COMP...) et les groupes de travail de l'EMA.

²¹ Alban Dhanani, Les médicaments pédiatriques : Spécificités réglementaires, Février 2016

Le PDCO se réunit tous les mois.

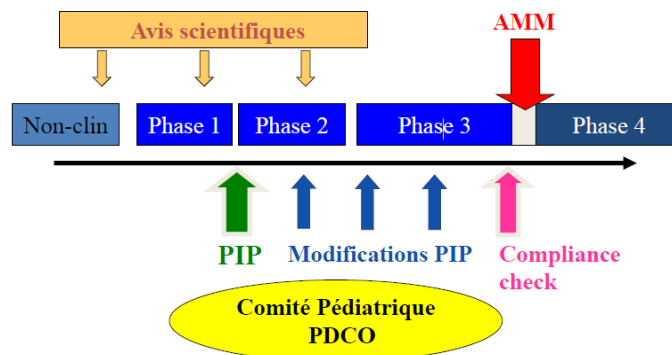
2) Composition

Il est constitué de :

- 5 membres du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)
- 1 représentant par Etat Membre non représenté par les membres désignés du CHMP
- 3 représentants des professionnels de santé
- 3 représentants des associations de patients
- Chaque membre a un suppléant

3) Intervention du PDCO au cours du développement

Le *Paediatric Committee* a une expertise et des compétences dans le développement et l'évaluation de tous les aspects des médicaments chez les enfants. Son rôle est multiple.



Le PDCO intervient à partir de la soumission du PIP par le laboratoire, c'est-à-dire à partir de la fin de la phase 1 du développement clinique chez l'adulte.

Il est chargé d'évaluer et d'émettre une opinion sur le contenu des PIPs, les dérogations et les reports ainsi que sur la conformité (*compliance check*) d'une demande d'AMM par rapport à un PIP approuvé.

Ce comité donne un avis sur la qualité, sécurité et efficacité d'un médicament pédiatrique et prête son assistance scientifique lors de l'élaboration de documents afférents à la réalisation des objectifs du règlement pédiatrique.

Il peut être amené à formuler, à la demande du directeur de l'EMA ou à la demande de la Commission Européenne, des conseils relatifs à toute question liée aux médicaments destinés à la population pédiatrique. Il a donc un rôle de conseil auprès de ces instances en ce qui concerne la communication des mesures disponibles pour la réalisation de recherches sur les médicaments destinés aux enfants.

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

Ce comité utilise ces informations pour conseiller les réseaux de recherches pédiatriques européens sur les maladies à étudier et sur les formulations pédiatriques de médicaments existants qui seraient les bienvenues.

La législation européenne est constamment remaniée et révisée, ce qui permet d'optimiser le processus d'acheminement des médicaments jusqu'aux patients.

L'avis de tous les intervenants est sollicité, y compris médecins, professionnels de santé, industries pharmaceutiques, patients et associations de patients.²² Un consensus doit être trouvé lors de l'élaboration de l'avis final. Si ce n'est pas le cas, le PDCO doit s'aligner vis-à-vis de l'avis de la majorité et mentionner ses divergences et ses positions dans l'avis rendu accessible au public.

4) Inventaire des besoins en pédiatrie²³

Le PDCO est chargé de dresser un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et en assurer la mise à jour régulière sur le site de l'EMA.

²⁴L'inventaire des besoins pédiatriques est effectué par aires thérapeutiques.

²² Site EUPATI.eu

²³ Mangold Julie, Plan d'Investigation Pédiatrique, Aspects éthiques et réglementaires, Thèse 2014

²⁴ <http://www.ema.europa.eu/ema/>: Human regulatory >Research and development> Paediatric medicines > Needs for paediatric medicines.

Il se base sur les données existantes collectées par les différents Etats-membres puis communiquées à l'EMA. Le PDCO a rédigé des lignes directrices définissant le contenu et le format des données à collecter. Celles-ci s'appuient aussi sur les données des besoins récoltées par l'ancien groupe de travail en Pédiatrie entre 2001 et 2007. Un rapport de ces besoins pédiatriques a été communiqué en 2010 aux différents Etats-Membres.

Le but était d'obtenir des données concernant l'utilisation de médicaments chez l'enfant en Europe. Cette étude a été faite pour plusieurs raisons:

- avoir une vision globale et collecter des données concernant l'utilisation conforme à l'AMM, non-conforme et non autorisée, des médicaments chez l'enfant en Europe et identifier les besoins médicaux non couverts ;
- aider les développeurs à identifier les opportunités de marché ;
- aider le PDCO à juger et reconnaître les besoins thérapeutiques et les études lors de l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique, reports et dérogations ;
- rendre disponible des informations pour les médicaments pour aider les professionnels de santé et les patients.

Le but était également d'être en conformité avec l'obligation légale mentionnée dans l'article 42 du Règlement (EC) N° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil.

Les résultats ont montré que l'usage hors-AMM et l'utilisation de médicaments non autorisés étaient très répandus en Europe et représentent des points majeurs à améliorer à l'avenir. Cela commence par l'identification des besoins médicaux pédiatriques non couverts.

Les aires thérapeutiques où les besoins pédiatriques sont les plus importants sont la gastroentérologie, le cardiovasculaire et respiratoire, et la contraception pour les adolescents.

Les maladies où le besoin médical pédiatrique est non couvert ont été identifiées et concernent les arythmies cardiaques, hypertension artérielle, l'asthme, les gastrites, l'ulcère et la dépression.

Les nouveau-nés représentent un sous-groupe distinct de la population pédiatrique. Parmi eux, les prématurés ont été reconnus, en particulier, comme étant la population la plus négligée et représente une priorité pour le développement dans le futur.²⁵

Le règlement (CE) n° 1901/2006²⁶ demande de tenir compte de la prévalence et de la gravité des affections chez les enfants, de la disponibilité des traitements alternatifs pour ces infections en recensant l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements. La notion de « sécurité propre à la pédiatrie » doit rester au centre de la réflexion.

C) Contraintes du Règlement Pédiatrique Européen (n°1901/2006 CE)²⁷

Afin de promouvoir le développement pédiatrique, de nombreuses contraintes sont imposées aux firmes pharmaceutiques depuis l'instauration du Règlement Pédiatrique Européen. En effet, les industriels ont pour obligation de soumettre un plan d'investigation pédiatrique et de présenter les résultats des études pédiatriques selon un PIP approuvé.

Ils ont également une obligation d'information et de vigilance. Chacune de ces contraintes sera développée dans les parties suivantes.

1) Obligation de proposer des études pédiatriques

Qu'est-ce qu'un PIP ?

Tout industriel qui souhaite commercialiser un médicament doit élaborer un programme de développement chez l'enfant et doit le présenter sous la forme d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP).

Celui-ci est défini comme un programme de recherche et de développement visant à garantir que soient collectées les données nécessaires pour déterminer les

²⁵ EMA/761382/2010, Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe: Questions and Answers, 6 January 2011 Human Medicines Development and Evaluation

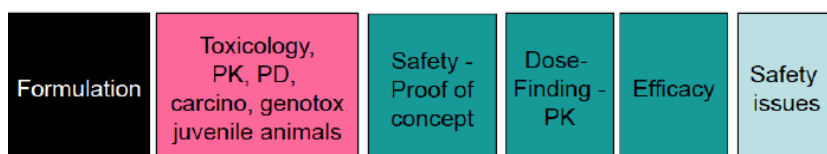
²⁶ (Art 43 ; C2)

²⁷ Alban Dhanani, Les médicaments pédiatriques : Spécificités réglementaires, Février 2016

conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique.

Il s'agit d'un document qui encadre les programmes de développement des médicaments pour assurer leur disponibilité dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique. Ce document précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre, ou plus efficace adaptées selon l'âge requis.

En pratique, il y a une discussion sur chacune des indications et formulations, pour chaque sous-groupe de la population pédiatrique.



Chaque Etat-Membre doit vérifier l'existence d'une « opinion de PIP » et sa réalisation avant la demande d'AMM d'un nouveau produit ou pour une variation de type 2 en procédure nationale, décentralisée (DC), et reconnaissance mutuelle (RMP).

Structure du PIP

Le PIP est constitué de 5 parties allant de A à E.

- Partie A : Administrative, informations sur le produit
- Partie B : Clinique
 - Pathologie ciblée, spécificités enfants vs adultes
 - Informations produit sur le mode d'action et les alternatives thérapeutiques existantes
 - Discussions sur les besoins thérapeutiques et l'intérêt du produit
- Partie C : Demande de(s) dérogation(s) complète(s)/ partielle(s) (« waiver »)
- Partie D : Stratégie de développement chez l'enfant

- Données existantes sur les adultes et les enfants et les stratégies de développement pour chaque classe d'âge, extrapolation/modeling et simulation, timelines)
- Synopsis des études qualité, préclinique et clinique
- Partie E : demande de report (« deferral »)

C'est notamment sur les données des études pharmacocinétiques que se fonde l'opinion du PDCO sur le PIP.

Synopsis Essais Cliniques

Le tableau ci-dessous décrit le « template » du synopsis des essais cliniques chez les différentes sous-populations pédiatriques :

Clinical studies – Study identifier(s)
Study design features and main objectives
Study population and subset population
Number of study participants by paediatric subset (e.g. age, sex, severity or stage)
Study duration for participants
Dosage, treatment regimen, route of administration
Control(s)
Primary endpoint(s) with time point(s) of assessment
Main secondary endpoint(s) with time(s) of assessment
Statistical plan including study conduct and analysis
Other
Plan for specific follow-up (not part of this study)
External Data Safety Monitoring Board
(Date of initiation)
Date of completion (last patient, last visit)

Modalités de soumission d'un PIP .²⁸

Cette obligation de soumettre un PIP s'applique pour :

- les nouveaux produits en cours de développement (article 7) et non encore autorisés ;
- les produits déjà autorisés (AMM) qui sont protégés par un certificat complémentaire de protection (CCP) ou un brevet notamment pour les nouvelles indications thérapeutiques, nouvelles formes pharmaceutiques et voies d'administrations (article 8) ;

²⁸ E. Sergheraert, La mise en œuvre du règlement pédiatrique, novembre 2017

- Les produits déjà autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle (article 30), ceci concerne les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA).

Les médicaments orphelins sont également soumis à l'obligation du PIP. Il y a 15 à 20% des maladies rares qui touchent les enfants lors de la désignation orpheline et 55% qui touchent les adultes et les enfants.

Certains médicaments sont exonérés de l'obligation de réaliser un PIP et de soumettre les résultats des études pédiatriques. Il s'agit des médicaments génériques ou biosimilaires, médicaments dont l'usage médical est bien établi par la bibliographie, médicaments homéopathiques et les médicaments traditionnels à base de plantes.

Concernant la date de soumission du PIP, la loi exige qu'il soit déposé avant la fin des études pharmacocinétiques chez les adultes. Le PIP est normalement soumis après une expérience clinique sur des adultes.²⁹

Initialement, les points de vue divergeaient entre la Commission Européenne et le Parlement Européen. Selon la Commission, le PIP doit être soumis au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines chez l'adulte soit à la fin de la phase 1.

Le but était « d'assurer l'ouverture rapide d'un dialogue entre le promoteur et le comité pédiatrique ». Selon la Commission européenne, « l'introduction du PIP (...) vise à assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments, en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes »³⁰.

Du côté du Parlement, sa vision initiale était de soumettre le PIP au plus tôt à l'issue de la phase 2 chez l'adulte. Ceci dans le but de faciliter la mise en place du PIP grâce aux données issues des essais chez l'adulte car 90% des essais sur les médicaments sont arrêtés avant la phase 2³¹.

²⁹ Site EUPATI, Association Européenne des Patients

³⁰ Article 16 ; Considérant 10 du règlement pédiatrique.

³¹ Article 16 ; Considérant 10 du règlement pédiatrique.

L'instruction du PIP est gratuite. Il peut subir des modifications, également soumises au PDCO pour autorisation. Les décisions sur l'approbation des PIP sont rendues publiques par l'EMA.

Ce plan d'investigation pédiatrique est juridiquement contraignant pour les laboratoires et les autorités notamment en raison du manque accru de données cliniques, de l'investissement financier, et de la durée des essais qui est généralement plus longue chez l'enfant comparé aux adultes. Dans certaines situations, les industriels peuvent demander des reports ou des dérogations au plan d'investigation pédiatrique. Ces cas particuliers seront développés ci-dessous.

Reports – « Deferrals »

Au moment de présenter le PIP, tout laboratoire peut demander un report- « deferral »- du début ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures qui figurent dans le PIP.

Les motifs sont limités à des raisons scientifiques, techniques ou liées à la Santé Publique. Un report peut être accordé :

- si la réalisation d'études chez l'adulte est jugée nécessaire avant celles chez l'enfant,
- si les études chez l'enfant sont plus longues que chez l'adulte,
- si de nouvelles données non-cliniques sont nécessaires, ou
- si des problèmes de qualité surviennent empêchant le développement de la formulation choisie.

Le report est possible pour toute la population pédiatrique (0-18 ans) ou spécifique à certaines tranches d'âge. Selon l'Article 20 et le Considérant 14 du règlement pédiatrique, la Commission pourrait préciser ultérieurement la définition des motifs d'octroi d'un report.

L'EMA a la possibilité de retarder la mise en œuvre ou l'achèvement de la totalité ou d'une partie des mesures figurant dans le PIP afin d'assurer que les recherches entreprises offrent toutes les garanties éthiques et de sécurité de la recherche et de

ne pas bloquer ou retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations³².

Afin d'éviter les reports perpétuels, il y a un délai à respecter pour le commencement ou l'achèvement des mesures au-delà duquel le report est arrêté. Le titulaire de l'AMM adulte a l'obligation de soumettre un rapport annuel décrivant l'état d'avancement des études pédiatriques. (Art 21 et 34)

³³Dérogations « Waivers »

Selon l'article 11, tout laboratoire peut demander une dérogation-« waiver » à l'obligation de présenter un PIP. Il existe 3 conditions alternatives :

- le médicament ou la classe de médicaments spécifiques n'est probablement ni efficace, ni sûr, pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique,
- la maladie ou l'affection, au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments est destiné, n'existe pas chez les enfants,
- le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les enfants.

Il existe trois types de dérogations : de classe, partielle ou totale.

La dérogation de classe est accordée lorsqu'une maladie affecte uniquement les adultes, conformément à une liste émise par le PDCO. La maladie d'Alzheimer est un exemple de dérogation.

La dérogation partielle, concerne un ou plusieurs sous-ensembles précis de la population pédiatrique, une ou plusieurs indications thérapeutiques précises ou une combinaison des deux³⁴.

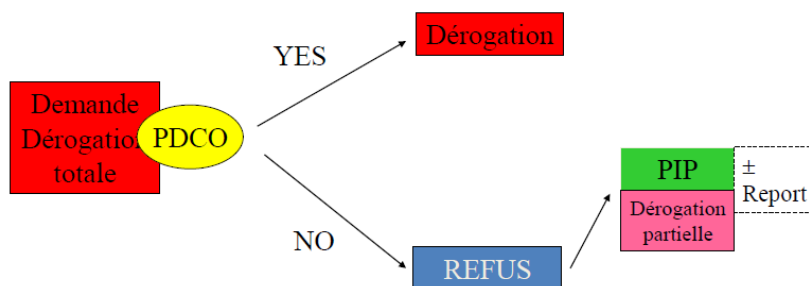
La demande d'obtention d'une dérogation peut être faite à l'initiative du comité pédiatrique qui établit une liste de dérogations avec des médicaments spécifiques ou pour certaines classes³⁵.

³² Considérant 14 du règlement pédiatrique.

³³ Alban Dhanani, Les médicaments pédiatriques : Spécificités réglementaires, Février 2016

³⁴ Article 11, Considérant 13 du règlement pédiatrique.

³⁵ Article 11, 12 et 14, Considérant 13 du règlement pédiatrique.



En cas de dérogation totale, le laboratoire n'a pas accès à la récompense.

Comme exemple de dérogation partielle, il y a la dobutamine qui a eu une dérogation pour les enfants de 1 mois à 18 ans car la pathologie ne touchait que les nouveau-nés (Annexe 1).

Procédure de révocation d'une dérogation³⁶

La révocation d'une dérogation peut être effectuée à tout moment. Le comité pédiatrique peut adopter un avis préconisant la révision d'une dérogation qui a été accordée.

En cas de révocation d'une dérogation spécifique ou d'une dérogation par classe, l'obligation de présenter le résultat des études pédiatriques selon le PIP approuvé n'est pas applicable pendant 36 mois à compter de la date du retrait de la liste des dérogations. Ceci dans le but de laisser le temps d'approuver un PIP et d'entreprendre des études pédiatriques avant le dépôt de la demande d'AMM³⁷.

2) Obligation de présenter le résultat des études pédiatriques selon un PIP approuvé

Une des conditions de validité d'une demande d'AMM est le dépôt des résultats des études pédiatriques selon un PIP approuvé sauf en cas de report ou de dérogation.

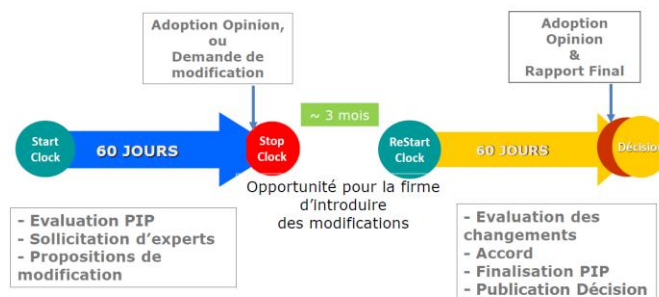
³⁶ E. Sergheraert, La mise en œuvre du règlement pédiatrique, novembre 2017

³⁷ Article 14, Considérant 13 du règlement pédiatrique.

Le 26 juillet 2008, l'obligation de soumettre un PIP s'étend à tous les nouveaux médicaments, c'est-à-dire tous les médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'Union Européenne. Le 26 janvier 2009, l'obligation de soumettre un PIP concerne seulement les médicaments autorisés couverts par un CCP ou un brevet pouvant donner lieu à un CCP. Cela englobe les médicaments avec une nouvelle utilisation pédiatrique ou non, une nouvelle voie d'administration et une nouvelle forme pharmaceutique³⁸.

Evaluation PIP

Avant la soumission du PIP, le laboratoire doit informer l'EMA de son intention de soumettre un PIP au moins 2 mois avant la date planifiée.



A J-60 jours, un Rapporteur et Peer-Reviewer sont désignés.

A partir de l'instant où le PIP est soumis, il y a 30 jours correspondant à la phase de validation. La date de démarrage du J0 correspond au jour où la demande de PIP est validée.³⁹

Il y a deux phases d'évaluation de 60 jours avec la possibilité d'un clock-stop de 3 mois entre les deux phases.

- La phase 1 de 60 jours correspond à la première évaluation. Un premier rapport est rédigé à J30. S'ensuit une phase de commentaires de J30 à J60. A partir de ces commentaires, une opinion est déclarée à J60 avec soit un accord soit une demande de modification du PIP.
- Si demande de modification du PIP, il y a un arrêt de l'horloge appelé Clock-Stop. La durée de celui-ci est de 3 mois maximum. Cette phase permet à la firme d'introduire les modifications demandées.

³⁸ Article 7 et 8 ; Considérant 11 du règlement pédiatrique.

³⁹ Alban Dhanani, Les médicaments pédiatriques : Spécificités réglementaires, Février 2016

- Le calendrier redémarre une fois les modifications soumises et une seconde phase d'évaluation de 60 jours commence. Le rapport est révisé à J90. Une phase de commentaires du rapport se déroule entre le J90 et J120. A J120, le PDCO donne son opinion finale.
- Après consultation de l'opinion du PDCO, l'EMA donne sa décision sur le PIP.

Après avoir envisagé les deux principales obligations, le règlement a également d'autres contraintes : en terme d'information et de vigilance.

3) Obligation d'information

Il y a une obligation d'information :

- vis-à-vis du public : lorsqu'un plan d'investigation pédiatrique approuvé a abouti à l'autorisation d'une indication pédiatrique pour un produit déjà mis sur le marché pour d'autres indications. Le titulaire de l'autorisation a l'obligation de mettre son produit sur le marché de l'Union Européenne en tenant compte des informations pédiatriques dans les 2 ans suivant la date d'approbation de l'indication. Cette exigence ne porte que sur des produits déjà autorisés et non sur des médicaments bénéficiant d'une AMM en vue d'un usage pédiatrique⁴⁰.
- vis-à-vis des autorités de santé :
 - o au plus tard le 26 janvier 2008, le titulaire de l'AMM devait soumettre pour évaluation à l'autorité compétente toute étude pédiatrique déjà réalisée (pour les produits déjà autorisés dans l'UE)⁴¹ ;
 - o pour tout médicament déjà autorisé : toute étude pédiatrique doit être présentée à l'autorité compétente dans les 6 mois suivant son achèvement réalisé selon un PIP ou non avec l'intention d'obtenir une indication pédiatrique ou non⁴² ;

⁴⁰ Article 33 ; Considérant 22 du règlement pédiatrique.

⁴¹ Article 45 du règlement pédiatrique

⁴² Article 46 du règlement pédiatrique.

- Après évaluation, l'autorité compétente peut mettre à jour le RCP et la notice et peut modifier l'AMM en conséquence⁴³;
- Pour des raisons économiques ou techniques, le titulaire de l'AMM peut être amené à suspendre la commercialisation d'un médicament autorisé avec une indication pédiatrique et ayant fait l'objet de récompenses.
- En cas de suspension de la commercialisation si les périodes de protection du médicament sont arrivées à échéance.

Dans ce cas-là, le titulaire informe l'EMA de son intention de suspendre la mise sur le marché du médicament au moins 6 mois avant cette suspension. Il transfère l'AMM ou autorise un tiers ayant déclaré qu'il comptait poursuivre la mise sur le marché du médicament concerné à recourir à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique, figurant au dossier du médicament⁴⁴.

4) Obligation de vigilance

Pour certains médicaments, il peut être nécessaire d'effectuer une étude complémentaire post-AMM de l'efficacité chez l'enfant. Le demandeur fournit des informations précises sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi de l'efficacité des éventuels effets indésirables de l'usage pédiatrique du médicament.

Cela concerne les demandes d'AMM incluant une indication pédiatrique, demandes d'inclusion d'une indication pédiatrique dans une AMM existante et les demandes d'AMM en vue d'un usage pédiatrique. Pour les médicaments à motifs de préoccupations particulières, un système de gestion des risques et/ou la réalisation d'études spécifiques peuvent être mis en place⁴⁵.

« Le système de gestion des risques est constitué d'un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés aux médicaments, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites interventions »⁴⁶.

⁴³ Article 45 ; Article 46 ; Considérant 34 du règlement pédiatrique.

⁴⁴ Article 35 ; Considérant 25 du règlement pédiatrique.

⁴⁵ Article 26 et 34 ; Considérant 24 du règlement pédiatrique.

⁴⁶ Articles 26 et 34 ; Considérant 24 du règlement pédiatrique.

D) Une hiérarchie des incitations

Pour compenser les efforts de recherche et d'investissement dans la recherche pédiatrique, le règlement européen pédiatrique génère des récompenses (« rewards »).

Comme présenté dans le tableau ci-dessous, il y a trois types de récompenses qui varient en fonction du type de produit concerné et de l'étendue du champ de protection plus ou moins large.

Type of MP	Obligation	Incentive	Comments
New Medicinal Product	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent*)	Necessary for validation of application
On patent and authorized medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent*)	When new indication or new route or new pharmaceutical form : necessary for validation
Orphan Medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	2 additional years of market exclusivity*	In addition to 10 years
Off patent medicine	None (voluntary PIP possible for PUMA)	10 years of data protection	Research funds Paed. Use MA (PUMA)

* if compliance with PIP, information, approval EU-wide

La plus incitative est la prorogation du CCP qui concerne les nouveaux médicaments ou les médicaments récents encore protégés par un brevet ou un CCP.

Cette prorogation s'étend à l'ensemble des données contenues dans le brevet.

Ensuite, il y a la protection des données de 10 ans pour les médicaments plus anciens dont les droits de protection sont expirés. Cette protection couvre l'indication pédiatrique uniquement.

Enfin, dans le cas spécifique des médicaments orphelins, une extension de l'exclusivité commerciale a été mise en place dans le cas d'un dépôt de PIP pour ces médicaments.

Entrée en vigueur en 2007, un premier rapport sur l'influence du règlement en 2013 a été réalisé par la Commission Européenne et a conclu à un net progrès. Cependant, en raison de la durée de développement des médicaments, le recul n'était pas suffisant. L'année 2017 représentant la 10ème année de l'entrée en vigueur du règlement, et conformément à l'article 50 paragraphe 3 de ce dernier, un état des lieux de l'impact de ce règlement sur le développement pédiatrique et des objectifs atteints a été publié par la Commission Européenne. Une analyse des contraintes, opportunités, des objectifs atteints et des limites à 10 ans de ce règlement sera développée dans la partie suivante.

IV/ Etat des lieux ⁴⁷

A) Contraintes

Les contraintes du développement des médicaments à usage pédiatrique vont au-delà des contraintes réglementaires prévues et imposées par le règlement et développées dans la partie précédente. En 10 ans, d'autres contraintes s'ajoutent, notamment les difficultés opérationnelles, techniques, scientifiques et stratégiques à prendre en considération dans la mise en pratique du règlement que l'on ne peut identifier qu'après un recul suffisant. Cependant, en raison de la durée longue des cycles de développement des médicaments qui est en moyenne de 10 ans, cette période reste courte mais permet de visualiser globalement l'intégralité de la situation.

Ces principales contraintes sont les amendements des PIP, l'investissement financier, les obligations de maintien de la conformité au PIP, et les difficultés opérationnelles de mise en place des essais cliniques chez les enfants.

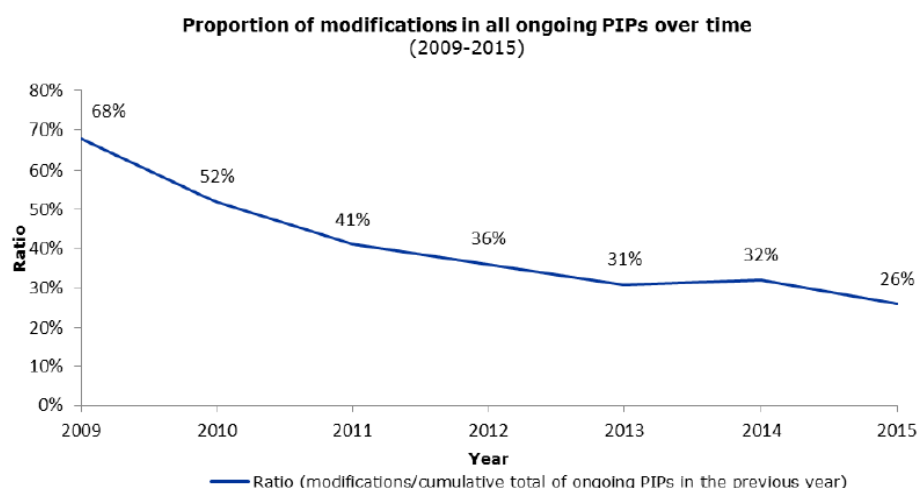
1) Modifications PIP

Continuellement influencé par les résultats des études en cours, le développement d'un médicament est un processus dynamique en constante évolution. La majorité des PIP acceptés subissent des modifications après la première décision de l'EMA. Ces amendements sont attendus et nécessaires dans le cadre de vie d'un PIP.

⁴⁷ 27 October 2016 EMA/231225/2015 Human Medicines Research and Development Support Division, 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation

Cependant, de multiples changements et plusieurs PIP par médicament peuvent entraîner une charge administrative importante pour toutes les parties prenantes et des retards dans l'achèvement des essais cliniques pédiatriques. Cependant, entre 2009 et 2015, le niveau de détails des éléments clés du PIP ont diminué provoquant une diminution du nombre de modifications des PIP⁴⁸

Figure 5. Proportion of modifications in all ongoing PIPs over time (2009-2015)



Développer un médicament pédiatrique nécessite des exigences spécifiques de haute qualité et un niveau de détails excessif dans les avis PIP peut entraîner un manque de flexibilité.

La soumission du PIP est fixée au plus tard à la fin des études de pharmacocinétique chez l'homme effectuée chez l'adulte. Même si cela crée une opportunité de discussion précoce avec les autorités sur les points critiques précoces dès le début du développement pédiatrique, il est difficile de prendre en compte tous les aspects de développement de la médecine pour les enfants à un stade où les données et des caractéristiques importantes chez l'adulte ne sont pas encore complètes et connues. Un avis PIP trop détaillé à un stade précoce peut entraîner des difficultés lors de la mise en place et être contre-productif au regard des nouvelles données disponibles et des changements nécessaires. Enfin, la soumission du PIP étant à l'initiative du demandeur, la précocité du dépôt incite le PDCO à exiger tous les niveaux de détails

⁴⁸ 27 October 2016 EMA/231225/2015 Human Medicines Research and Development Support Division, 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation.

nécessaires lors de la soumission originale du PIP afin d'éviter un PIP insuffisamment exhaustif.

2) Investissement financier supplémentaire et suivi de la conformité

Afin de disposer de capacités de recherche pédiatrique appropriée, les firmes pharmaceutiques ont été contraintes d'investir financièrement dans la mise en place d'infrastructure spécifique à la pédiatrie.

De plus, l'inclusion dans des essais cliniques de patients vulnérables tels que les enfants est sujette à déclencher des inspections de routine des sites d'essais par les autorités réglementaires. Ces inspections permettent un examen minutieux de la conformité aux BPC (bonnes pratiques cliniques). Entre 2007 et 2015, l'EMA a coordonné 70 inspections *Good Clinical Practices* (GCP) de sites d'essais pédiatriques à la demande du CHMP pour les produits soumis à la procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée. A ce nombre, s'ajoute les autres inspections effectuées par les agences de médicaments de l'UE et des pays-tiers. Le nombre d'inspections le plus élevé a été réalisé en 2014 (19 sites), comparé à celles effectuées en 2011, 2012, 2013 et 2015 (11 sites chacun).

Les inspections sont comptées par site et plusieurs sites peuvent concerner un seul médicament.

Les inspections GCP ont révélé des déficiences en particulier une gestion inadéquate des essais avec des cas de non-respect du protocole, de non respect des documents essentiels ou des procédures opératoires standards, une protection inappropriée du sujet (sécurité et bien-être, données personnelles et conception de l'essai), et autres défaillances au niveau de la fabrication et de la responsabilisation du produit, notamment pour les procédures de consentement éclairé et les comités d'éthique institutionnels.

Les principales déficiences identifiées étaient dues à :

- 57% au promoteur,
- 7% à l'investigateur,
- 35% à plusieurs sujets, ou
- 2% à un laboratoire externe.

Cependant, une comparaison des inspections GCP entre les essais pédiatriques et tous les essais a indiqué que le nombre de constatations critiques et principales par site inspecté est similaire lorsque l'on considère tous les essais ou les essais pédiatriques uniquement.

Pour les inspections demandées par le CHMP, les résultats critiques des essais cliniques menés auprès de la population pédiatrique représentaient environ 6% du nombre total de résultats, soit le même pourcentage que dans tous les essais (adultes et enfants). En outre, il convient de préciser que, même en cas de constatation de conclusions critiques, la conduite de l'essai clinique était considérée comme conforme aux BPC et que les données étaient jugées fiables pour une utilisation dans la procédure d'évaluation dans la majorité des cas. De plus, certaines carences n'ont d'importance que pour les enfants ou peuvent avoir un impact plus important sur celles-ci notamment les carences relatives au consentement éclairé et ne peuvent donc être signalées que dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques

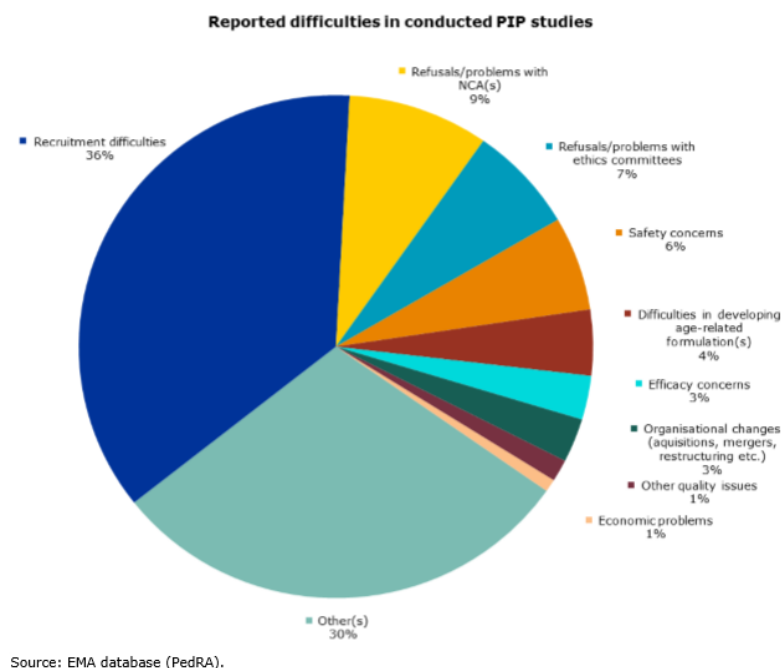
3) Contraintes des Essais cliniques pédiatriques⁴⁹

La gestion des essais cliniques en pédiatrie pose de nombreux défis tant du côté des investigateurs et promoteurs que des autorités compétentes. Pour les industriels, les institutionnels et les centres d'organisations de recherche pédiatrique, les difficultés vont consister à élaborer un protocole adapté à la population pédiatrique, à mettre en place un design d'étude approprié, à trouver une formulation pédiatrique adaptée à l'âge, à prélever et à collecter des échantillons de sang et à évaluer la fonction cognitive des enfants.

Pour aider au développement pédiatrique et à la mise en place des essais cliniques chez les enfants, plusieurs guidelines s'appuyant sur l'état actuel des connaissances, sont mises à disposition des investigateurs et promoteurs, sur le site officiel de l'EMA. Cependant, en raison du manque de données, de preuves cliniques pertinentes, de considérations éthiques et d'un faible recul, ces guidelines demeurent incomplètes et ne sont pas assez précises pour les investigateurs et promoteurs. Ces recommandations sont donc en évolution constante. Chacune de ces difficultés sera développée ci-après.

⁴⁹ Barry Mangum, A Practical Approach to the Challenges of Pediatric Drug Development, 17 November 2017

Figure 10. Reported difficulties in conducting PIP studies (2007-2015)



a) Considérations globales des essais pédiatriques

Afin d'avoir des plans d'études cliniques pédiatriques les plus opérationnels possibles, la complexité va être dans le recrutement des patients et la sélection de l'équipe en charge de l'étude. Le recrutement des enfants est compliqué dans la mesure où il y a moins d'enfants pouvant participer aux études que d'adultes que ce soit sur le territoire américain ou européen.

Si l'on prend l'exemple d'un médicament destiné aux bébés prématurés, 4,2 millions d'enfants naissent chaque année aux Etats-Unis. Mais seulement 10% (420 000 bébés) sont nés avant terme.

Ces difficultés de recrutement sont aggravées par les études concurrentes.

En Europe, la population pédiatrique est moins nombreuse qu'aux Etats-Unis et les traitements diffèrent. Par exemple, les unités de soins intensifs néonatales (USIN) en Europe comptent en moyenne 14 lits. Aux États-Unis, l'USIN en moyenne compte environ 60 lits. Pour cette raison, de nombreux sponsors préfèrent mener leurs essais pédiatriques aux États-Unis avec des travaux néonataux supplémentaires menés dans les réseaux européens.

b) Design

De même, le choix des investigateurs et des sites d'essais appropriés constituent également un défi. Alors que le bassin d'investigateurs en pédiatrie s'accroît aux États-Unis et dans le monde entier, il est encore difficile de trouver des investigateurs pour certaines maladies. L'étude de faisabilité peut prendre beaucoup de temps dans la mesure où l'ensemble des centres de traitements potentiels prévus initialement peuvent ne pas tous être en mesure de réaliser cette étude. En effet, il n'est pas possible de proposer des programmes concurrents pour un même état pathologique ou une même population de patients. Les défis pour un promoteur vont être de concilier les critères d'inclusion et d'exclusion en fonction des exigences de la FDA ou l'EMA afin d'aboutir à une conception d'étude réalisable.

Pour soutenir la recherche en pédiatrie, des réseaux de sites se développent de plus en plus. Un groupe de compagnies pharmaceutiques collabore à la mise en place d'un réseau de 30 sites de recherches cliniques pédiatriques aux États-Unis, dans l'UE et en Amérique Latine.

Ces sites seront assistés par du personnel auxiliaire qui identifiera et recrutera des patients pour les essais du réseau. Ce modèle contribuera à réduire le fardeau administratif des sites. C'est également un modèle économique pour le secteur pharmaceutique qui permet de réduire les délais de démarrage et d'inscription.

c) Formulation pédiatrique⁵⁰

En raison de la fragmentation et de l'hétérogénéité de la population pédiatrique, la conception d'une formulation pédiatrique adaptée à l'âge est nécessaire mais contraignante. En effet, plusieurs spécificités sont à prendre en compte selon les sous-groupes pédiatriques. Les critères fondamentaux à définir sont :

- L'acceptabilité. Celle-ci a un impact significatif sur l'adhésion du patient et donc sur la sécurité et l'efficacité du médicament. En cas de forme solide, la taille du comprimé, de la granule ou de la gélule doit être adaptée à l'âge. Pour les formes liquides, la palatabilité doit être déterminée et le choix de la méthode et des critères d'acceptation sont différents selon les laboratoires.
- La modification de la formulation en cas de comprimé écrasé ou de poudre mélangée à la nourriture doit faire appel à des études de compatibilité. En

⁵⁰ Sylvie Benchetrit, L'évaluation des médicaments en pédiatrie, à partir des plans d'investigations pédiatriques, selon le règlement européen, Formation Pédiatrie, 30/03/2018

effet, cela peut avoir une influence sur l'efficacité, la sécurité, la stabilité et sur le comportement pharmacocinétique du médicament.

- Les excipients à effets notoires sont à définir selon l'âge. Leur sécurité doit également être vérifiée et la forme pharmaceutique doit être décrite dans le protocole.

Si l'on prend l'exemple des nourrissons, ils reçoivent souvent des médicaments via des sondes naso-gastriques (NG). Cette approche est problématique car le médicament adhère généralement à la paroi latérale du tube NG. Ainsi, le médicament n'atteint pas son site d'action et n'est pas efficace. De plus, le rinçage du tube ne suffit pas pour administrer la bonne dose aux patients.

Une formulation adéquate est nécessaire chez l'enfant afin de faciliter l'observance, la sécurité, l'efficacité et la tolérance du traitement. Dans le cas d'une préparation magistrale ou hospitalière, les Bonnes Pratiques de Fabrication doivent être respectées.

d) Echantillons de sang et collectes

En pédiatrie, afin d'éviter les désagréments, la peur et la douleur, il est important :

- de limiter le nombre de prélèvements,
- d'avoir un volume de sang total prélevé adapté au poids et à l'âge de l'enfant,
- de choisir une zone de prélèvement adaptée de façon à minimiser la douleur et les ecchymoses,
- d'éviter les prélèvements intrusifs tels que les biopsies, les sondes pH etc,
- de privilégier les prélèvements tels que la salive, les selles ou l'urine qui peuvent être utilisés dans la modélisation et la simulation pharmacocinétique pour aider à déterminer la dose optimale et les intervalles de dosage.

L'élaboration de la stratégie de dosage des médicaments pédiatriques nécessite de prélever des échantillons de sang sur des patients afin de comprendre leur profil pharmacocinétique (PK). Ceci est un problème majeur en pédiatrie, en particulier chez les plus jeunes car le calendrier d'échantillonnage du protocole de l'étude doit être conçu de manière à maximiser les informations provenant d'un nombre minimal d'échantillons.

Les approches de modélisation et de simulation, telles que les modèles pharmacocinétiques de population, peuvent être utiles pour caractériser la pharmacocinétique d'un médicament à partir de données éparses. Le volume de sang pédiatrique doit être pris en compte lors de l'élaboration de la stratégie d'échantillonnage.

Population	Quantité échantillon (ml sang/kg)
Bébé prématuré	90
Nouveau-né à terme	80
Entre 1 à 12 mois	75
Jusqu'à 3 ans	70
>	65

e) Mesures des fonctions cognitives

La population pédiatrique étant très variée et large, les méthodes pour évaluer les fonctions cognitives doivent être adaptées en fonction de l'âge. De plus, les sous-groupes pédiatriques ont des capacités d'attention et de concentration qui varient entre eux et qui sont plus courtes qu'un adulte. Ceci explique le fait qu'il est souvent plus difficile de mesurer les résultats cliniques chez les enfants que chez les adultes notamment lorsque les autorités compétentes insistent sur le fait que le potentiel d'effets cognitifs à long terme doit être réalisé même pour les médicaments non neurologiques.

B) Opportunités

Pour compenser les nombreuses contraintes imposées par la réglementation et les essais cliniques pédiatriques, plusieurs opportunités s'ouvrent aux firmes pharmaceutiques. Ces opportunités concernent les incitations financières permettant un meilleur retour sur investissement et les procédures mises en place pour faciliter ou accélérer la recherche clinique. Elles sont définies par la prorogation du CCP, la protection des données de 10 ans, l'extension de l'exclusivité commerciale, l'avis scientifique, les financements européens et nationaux, le programme européen *PRiority MEDicines*, et le « *fast-track* » des essais cliniques en France.

1) Prorogation du CCP⁵¹

Définie dans le règlement (CE) n°1768/92, la prorogation du CCP s'applique aux nouveaux médicaments et aux médicaments déjà autorisés et protégés par un brevet ou CCP avec une nouvelle indication thérapeutique, forme pharmaceutique ou voie d'administration. La durée maximale d'un CCP communautaire est de 5 ans et la prorogation est de 6 mois⁵².

Trois conditions de fond cumulatives doivent être remplies pour pouvoir en bénéficier : toutes les mesures du PIP approuvé doivent être réalisées, le produit doit être autorisé dans tous les Etats membres, enfin les informations pertinentes provenant des études doivent être incluses dans l'information du produit => RCP/ Notice.

Le prix du médicament n'est pas pris en compte dans la décision de l'octroi de cette récompense :

« Toute décision prise par les autorités des Etats membres en matière de fixation du prix des médicaments ou d'inclusion de ces derniers dans le régime d'assurance maladie national ne devrait en aucun cas influencer sur l'octroi d'une telle récompense »⁵³.

Même si les études réalisées dans le cadre d'un PIP ne permettent pas au laboratoire d'obtenir une nouvelle indication pédiatrique, la firme pharmaceutique pourra bénéficier d'une prorogation de 6 mois du CCP pour ce médicament.

Ce n'est donc pas l'indication thérapeutique pédiatrique qui est récompensée mais la recherche effectuée pour obtenir des données sur une utilisation pédiatrique. Cependant, ces nouvelles informations devront être intégrées dans le RCP et la notice même si les études effectuées n'ont pas permis d'obtenir une nouvelle indication.

Par ailleurs, pour éviter les cumuls de récompense, un CCP ne peut faire l'objet que d'une seule prorogation (Art 36 et 52 ; C 28).

⁵¹ E. Sergheraert, La mise en œuvre du règlement pédiatrique, novembre 2017

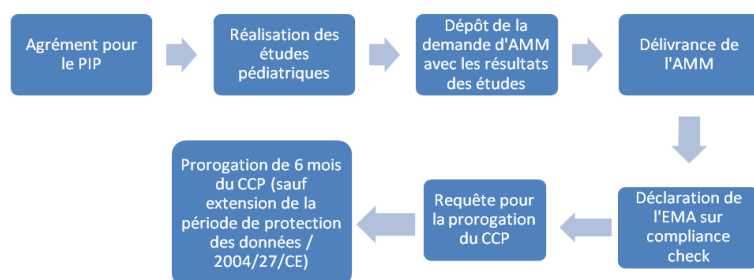
⁵² Article 36 ; Considérant 26 du règlement pédiatrique.

⁵³ Considérant 26 du règlement pédiatrique.

Suivant la même logique d'éviter le cumul de récompense, les médicaments désignés orphelins sont exclus de cette récompense conformément au règlement (CE) n°141/2000.

La prorogation du CCP ne s'applique pas si le demandeur sollicite et obtient une prolongation d'un an de la période de protection de la mise sur le marché du médicament concerné, fondée sur le fait que « ladite nouvelle indication pédiatrique apporte un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes »⁵⁴

Le schéma ci-dessous décrit les différentes étapes de la procédure d'octroi :



Il y a un délai imposé pour la demande de prorogation du CCP. Celle-ci doit être déposée au plus tard 2 ans avant l'expiration du CCP. Pendant les 5 ans qui ont suivi l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique : ce délai était fixé à 6 mois (article 52 du règlement pédiatrique) Cet article a été instauré afin de laisser le temps aux entreprises innovantes, dont le délai de demande de prorogation était dépassé au moment de l'instauration du règlement, de pouvoir terminer leur PIP et de bénéficier de la récompense. La période de transition a donc été favorable pour les laboratoires innovants.

Une prorogation de certificat peut être révoquée lorsqu'elle a été accordée contrairement aux dispositions de l'article 36 du règlement (CE) n° 1901/2006. Toute personne peut présenter une demande de révocation de la prorogation du certificat à l'instance compétente. Cette révocation sera publiée par les offices de brevet (Institut National de la Propriété Intellectuelle INPI en France)

2) Protection des données de 10 ans

Pour stimuler la commercialisation de médicaments non couverts par des droits de propriété intellectuelle, un nouveau type d'AMM a été créé appelé PUMA : *Paediatric*

⁵⁴ Article 36 et 37 ; Considérant 29 du règlement pédiatrique.

Use Marketing Authorisation. Cela porte exclusivement sur les médicaments développés en vue d'une utilisation en pédiatrie. Ce nouveau type d'AMM suit les procédures d'autorisations existantes⁵⁵

Le dossier PUMA porte exclusivement sur les données pédiatriques. Il peut cependant faire référence à des données non pédiatriques d'un médicament qui est ou a été autorisé dans la Communauté. Les firmes pharmaceutiques déposant une demande de PUMA obtiennent une période de protection de données de 10 ans. Celle –ci porte sur l'indication pédiatrique uniquement. Cette récompense est une dérogation à l'AMM globale. Grâce à la PUMA, le laboratoire peut bénéficier de la notoriété existante de la dénomination commerciale du produit correspondant utilisé chez les adultes⁵⁶.

La protection des données de 10 ans est définie comme l'impossibilité pour un concurrent d'utiliser les données générées par le demandeur de la PUMA afin d'obtenir l'AMM pour un autre médicament. Pendant 8 ans, aucun laboratoire générique ne pourra déposer un dossier de demande d'AMM. De plus, aucun générique ne pourra être commercialisé pendant 10 ans.

L'intérêt entre les 6 mois de CCP et les 10 ans de protection des données va être fonction de l'étendue de la population cible. D'une part, il y a les 6 mois de CCP qui couvrent l'ensemble des données du brevet et du contenu de l'AMM. D'autre part, il y a la protection des données de 10 ans couvrant l'indication pédiatrique uniquement.

La prorogation du CCP est souvent considérée comme la récompense la plus précieuse. Jusqu'à la fin de l'année 2016, plus de 40 médicaments ont bénéficié de cette récompense et les entreprises ont déposé une demande de certificat correspondant au niveau national. D'après le rapport à 10 ans de l'EMA basé sur celui de la Commission Européenne, 23 Etats-Membres ont déclaré, à la fin de l'année 2015, l'octroi ou l'attente de 322 extensions de CCP pour 39 médicaments alors que 99 PIP avaient été achevés. Cela prouve que les entreprises reçoivent régulièrement la récompense de la part de l'office national de brevet auprès duquel elles ont déposé leur demande.

⁵⁵ Art 38 ; C19 et 20

⁵⁶ Art 38 ; C19 et 20

La valeur monétaire des récompenses du CCP dépend en grande partie du revenu global qu'un médicament particulier génère pendant la période au cours de laquelle il est protégé par un CCP. La concurrence des produits génériques sera retardée pour l'ensemble du médicament y compris son utilisation pour les adultes. Ceci garantit au titulaire de l'AMM une période supplémentaire de revenus plus élevés. Cette période correspond généralement au pic des ventes et donc permet aux firmes pharmaceutiques d'accéder à un retour sur investissement conséquent⁵⁷.

La protection des données de 10 ans a cependant un intérêt dans le cas où la population pédiatrique est supérieure à la population adulte.

3) Extension de l'exclusivité commerciale

Les médicaments orphelins sont développés pour des affections qui sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit.

Pour inciter les firmes pharmaceutiques à développer des médicaments pour les maladies rares, plusieurs incitations ont été mises en place dont l'exclusivité commerciale.

Dans le cas le plus rare où un médicament orphelin pour une indication pédiatrique est protégé par des droits de propriété industrielle, il fallait éviter le cumul des incitations : prorogation et exclusivité commerciale. De ce fait, l'exclusion de la prorogation du CCP a été substituée à une extension de 2 ans de l'exclusivité commerciale⁵⁸.

L'exclusivité commerciale est de 10 ans pour les médicaments orphelins et est prorogée de 2 années si un plan d'investigation pédiatrique est réalisé.

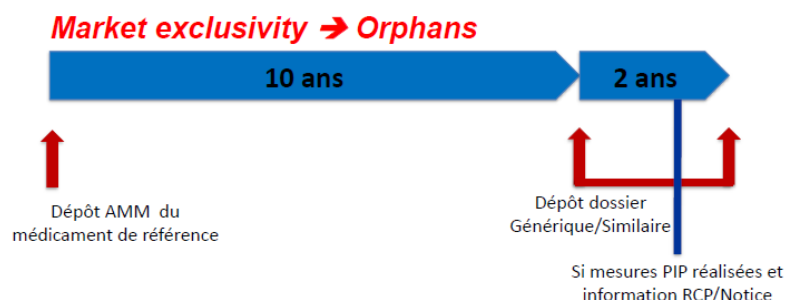
Cette récompense est accordée par indication thérapeutique. C'est une protection contre tout médicament similaire:

- même structure moléculaire,

⁵⁷ Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil, Etats des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union, Bruxelles, le 26.10.2017 COM (2017) 626 final

⁵⁸ Art 37 ; C29 du règlement pédiatrique.

- même mécanisme d'action,
- même indication thérapeutique.



4) Avis scientifique

L'Avis scientifique est défini dans l'article 26 du règlement 1901/2006 :

« Avant la présentation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique et au cours de la mise en œuvre de celui-ci, toute personne physique ou morale qui développe un médicament à usage pédiatrique peut demander conseil à l'Agence au sujet de la conception et de la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique, conformément à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE)n°726/2004.

En outre, cette personne physique ou morale peut solliciter des conseils sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et des systèmes de gestion des risques, visés à l'article 34. Les conseils donnés par l'Agence, en vertu du présent article, ne donnent lieu à aucun paiement»

Afin d'aider la recherche en pédiatrie, de nouveaux référentiels et recommandations ont été adoptés par les différents groupes de travail de l'EMA ou des Agences Nationales. Ces recommandations portent sur la qualité pharmaceutique, les aspects pré-cliniques et les aspects cliniques.

Les laboratoires peuvent bénéficier d'avis scientifiques et d'assistance à l'élaboration de protocole dans le cas des médicaments orphelins. Les avis scientifiques sont gratuits lorsqu'ils concernent une question sur le développement d'un médicament pédiatrique. Les demandes d'avis scientifiques et d'assistance à l'élaboration du protocole sont transmises au *Scientific Advice Working Party* (SAWP) qui consulte régulièrement le PDCO.

5) Financements européens et nationaux

Pour les médicaments non couverts par un brevet, un financement communautaire de la recherche est défini dans l'article 40 dans la perspective de la soumission d'une autorisation de mise sur le marché en pédiatrie (PUMA) :

« Un financement pour la recherche sur les médicaments en faveur de la population pédiatrique est prévu dans le budget communautaire en vue de soutenir les études liées aux médicaments ou aux substances actives non couverts par un brevet ou un certificat de protection supplémentaire » (Art 40 ; C1)

« Le financement communautaire visé au paragraphe 1 est octroyé à travers les programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration ou toute autre initiative communautaire pour le financement de la recherche » (Art 40 ; C2)

En accord avec la Direction Générale Recherche de la Commission Européenne et afin de s'assurer que les fonds sont consacrés à la recherche de médicaments présentant les besoins les plus élevés dans la population pédiatrique, le PDCO a adopté une liste de priorités des produits hors brevet pour lesquels des études sont nécessaires.

Cette liste a été mise à jour avant chaque appel à propositions.

Il y a eu 7 appels pour le programme-cadre 7 et à ce jour, 21 projets portant sur au moins 26 médicaments non brevetés ont reçu un financement de l'UE dans le cadre du plan SANTE 2007-2011 et deux essais cliniques menés par des chercheurs concernant des médicaments non couverts sont financés⁵⁹.

Certaines initiatives ont été prises au niveau national pour financer la recherche et le développement de médicaments à usage pédiatrique. De 2007 à 2015, les commentaires des États membres ont été reçus et rassemblés dans les rapports annuels à la CE. De plus, la France a mis en place au niveau national un Programme Hospitalier de Recherche Clinique ou plan de recherche clinique hospitalière appelé PHRC qui finance des essais dans des hôpitaux publics. Comme indiqué en 2011, la pédiatrie était un axe prioritaire de ce programme.

⁵⁹ (Ruggieri et al., 2015).

6) PRIME : PRiority MEDicines⁶⁰

PRIME est un programme lancé par l'Agence Européenne du Médicament pour renforcer le soutien au développement des médicaments ciblant un besoin médical non couvert.

Ce système basé sur le volontariat repose sur une interaction renforcée et sur un dialogue précoce avec les développeurs de médicaments prometteurs, afin d'optimiser les plans de développement et d'accélérer l'évaluation afin que ces médicaments puissent être accessibles aux patients le plus rapidement possible. Ce programme permet également la génération de données fiables sur les bénéfices et les risques des médicaments.

PRIME s'appuie sur la réglementation et les outils existants notamment les avis scientifiques et l'évaluation accélérée. Cela signifie que les développeurs ayant bénéficié de PRIME peuvent espérer être éligibles à une évaluation accélérée lors de la demande de l'AMM.

En s'engageant précocement avec les développeurs, l'EMA vise à améliorer la conception des essais cliniques afin que les données générées soient adaptées à l'évaluation d'une demande d'AMM. Un dialogue précoce et des conseils scientifiques garantissent également que les patients ne participent qu'aux essais conçus pour fournir les données nécessaires à une soumission, en utilisant au mieux les ressources limitées.

Le premier médicament à avoir bénéficié de ce programme accéléré est un *first in class* de la famille des CART-cell: Kymriah (Novartis). Ce médicament a une indication pédiatrique dans la Leucémie Aigüe Lymphoblastique à cellules B en rechute ou réfractaire chez les enfants et jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans.

⁶⁰ Site officiel de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

7) “Fast track” des essais cliniques ⁶¹

a) Définitions

Afin de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients, l'ANSM met en place deux circuits courts appelés « *Fast track* » permettant de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicament dans le respect de la sécurité des patients. Ce nouveau dispositif lancé depuis le 15 octobre 2018, concerne :

- les essais cliniques de traitements innovants : « Accès à l'innovation » *Fast track 1*
- les nouveaux essais avec une molécule connue : « Soutien au développement » *Fast track 2*

	Fast track 1	Fast track 2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
Objectifs	Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule) dans les essais cliniques	Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	Essais précoces ^[1] Onco pédiatrie et hématopédiatrie Maladie rares	Molécules ou associations de molécules déjà évaluées en France Et dans la même indication ^[2] que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain Essai de design complexe ^[3] MTI= médicament de thérapie innovante	1 ^{er} essai France Essai design complexe ^[3] MTI
Délai d'instruction	40 jours	25 jours

[1] tout essai précoce : cela concerne les essais gérés par la cellule « essais de phase précoce » mais aussi les essais dits de phase 2

[2] même pathologie, population cible, traitement (symptomatique, curatif, préventif, diagnostique). De plus, les données en qualité pharmaceutique et sécurité non clinique doivent avoir déjà été évaluées (pas de nouvelles données qualité ou non clinique dans la demande d'AEC déposée)

[3] Essai design complexe sont des essais de type adaptatif composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.

⁶¹ ANSM, Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la procédure Fast-track auprès de l'ANSM, Guide pratique d'information pour les demandeurs, Phase test – Octobre 2018, 10 octobre 2018 version 1.0 AEC_DOC020_v01

Cette procédure est optionnelle basée sur le volontariat des promoteurs académiques ou industriels et s'applique à la demande des promoteurs essai par essai.

Les délais d'instruction seront de maximum 40 ou 25 jours selon le type d'essai, contre 60 jours prévus actuellement par la réglementation.

Pour les 2 types de procédures, il y a 3 étapes :

- la recevabilité consistant à vérifier que l'intégralité des documents essentiels à l'évaluation a été soumise,
- l'évaluation : celle-ci est constituée d'une phase si l'ANSM n'a pas de questions relatifs à l'essai ou de deux phases en cas d'envoi de questions au promoteur,
- la décision.

b) Délais d'instruction *Fast-track* 1 « Accès à l'innovation »

Etape	Dates Jalon proposées FT1
Recevabilité	A 5j
Evaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM	A J21
Réponses promoteur	A J29
Evaluation des réponses par l'ANSM puis notification	A J40

c) Délais d'instruction *Fast-track* 2 « Soutien au développement »

Etape	Dates Jalon proposées FT2
Recevabilité	A 5j
Evaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM	A J14
Réponses promoteur	A J22
Evaluation des réponses par l'ANSM puis notification	A J25

C) Les objectifs ont-ils été atteints ?

Le bilan à 10 ans du règlement pédiatrique a montré que celui-ci a eu un impact positif sur le nombre de médicaments développés chez les enfants. Plus de médicaments et de meilleurs médicaments ont été développés durant ces dix dernières années avec une augmentation du nombre d'essais cliniques pédiatriques. De plus, une meilleure transparence, un meilleur partage de l'information entre les différents états membres s'est développé au sein de l'Union Européenne. Enfin, cette collaboration n'est pas uniquement limitée à l'Europe mais s'étend au-delà des frontières avec notamment les téléconférences entre l'EMA et la FDA. La Pédiatrie représente le seul domaine où il y a autant d'interaction entre ces deux institutions.

1) « Plus de médicaments pour les enfants »

Des analyses montrent que le règlement a eu des répercussions importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique au sein de l'UE. Les entreprises pharmaceutiques considèrent maintenant ce développement comme faisant partie intégrante du développement général des médicaments, même si certaines perçoivent encore la recherche pédiatrique comme une nécessité réglementaire et non comme un choix commercial.

Entre 2007 et 2016, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique incluant les nouvelles AMM et nouvelles indications, ont été autorisés liés aux exigences du règlement.

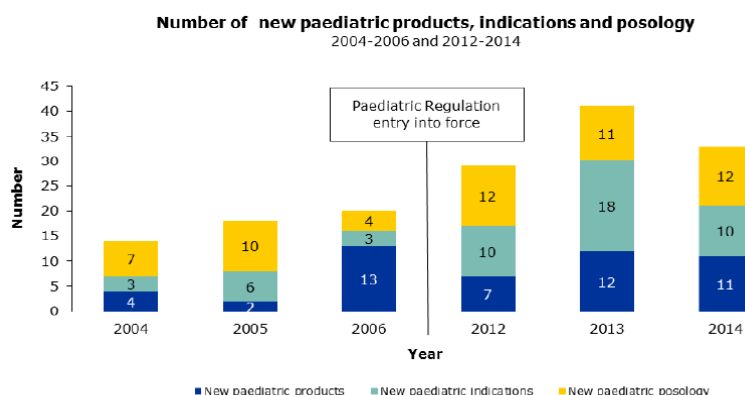
Le nombre de PIP approuvés a été supérieur à 1000 en 2017 et 131 d'entre eux ont été achevés à la fin de l'année 2016. Le nombre de PIP achevé est en nette hausse.

De plus, les évaluations d'études pédiatriques réalisées par les autorités compétentes avant l'entrée en vigueur (article 45) ont contribué à consolider les éléments de preuve préexistants et à compléter les informations sur les produits par des données pédiatriques.

Le nombre croissant de médicaments devenant disponibles pour les enfants a été illustré par une analyse des médicaments autorisés en procédure centralisée pour les 3 années précédant l'entrée en vigueur du règlement par rapport aux 3 années les plus récentes au moment de l'analyse. Cette dernière période a permis de voir l'impact potentiel du règlement. Le développement pédiatrique étant un processus complexe, cette analyse a mis en évidence l'effet positif et non l'impact définitif du

règlement. Sur le graphique ci-dessous, on observe que le nombre de médicaments autorisés en pédiatrie entre les 3 années précédents l'entrée en vigueur du règlement et la période entre 2012 et 2014 a plus que doublé passant de 31 à 68.

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)

Des comparaisons à l'échelle internationale ont été réalisées entre les systèmes juridiques dotés d'une législation spécifique et les autres. Elles ont mis en évidence un nombre de nouveaux médicaments à usage pédiatrique beaucoup plus élevé dans les systèmes juridiques appliquant des dispositions législatives spécifiques : Etats-Unis et Union Européenne.

Significantly more new medicines for children in regions with paediatric legislation (EU & US): 2007-2015

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: EU data include CAPS and national/DCP/MRP products. Medicines exempt from paediatric obligations have been excluded from data provided by other regions (e.g. generics)

2) « De meilleurs médicaments pour les enfants »

Grâce au règlement, une amélioration de la disponibilité des médicaments destinés aux enfants a été observée dans certaines aires thérapeutiques notamment dans le domaine de la rhumatologie ou des maladies infectieuses. La forte augmentation du nombre de nouveaux traitements destinés aux enfants atteints de maladies rhumatologiques à la suite de l'achèvement de PIP a transformé un secteur auparavant négligé.

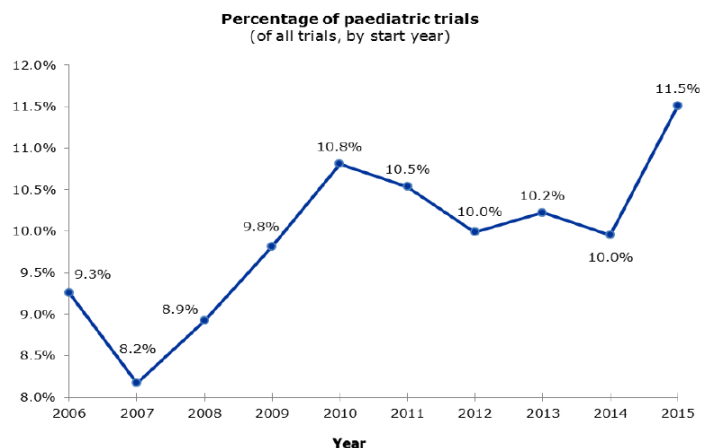
En rhumatologie, par exemple, quatorze PIP ont été achevés, aboutissant à ce jour à l'autorisation de commercialisation de 8 nouvelles indications pédiatriques. De nouvelles options de traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), notamment le canakinumab, l'abatacept, l'étanercept et l'adalimumab, ont été autorisées.

3) « Davantage d'essais cliniques chez les enfants »

Le règlement a pour objectif de s'assurer de la production de données probantes sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments avant leur administration chez des enfants. En 10 ans, le règlement a globalement stimulé la recherche pédiatrique. En effet, depuis l'entrée en vigueur du règlement, on observe :

- Une hausse significative de la proportion d'essais cliniques pédiatriques figurant dans la base de données européenne des essais cliniques EudraCT. La proportion d'essais cliniques auxquels participent les enfants a augmenté de 50% entre 2007 et 2015 passant de 8,25% à 11,5% jusqu'à atteindre 12,4% en 2016.

Figure 2. Proportion of clinical trials that include children



Note: A paediatric trial is a trial that includes at least one participant below 18 years of age.
Source: EudraCT database

- Une priorisation de la recherche éthique de haute qualité sur la sécurité et l'efficacité des médicaments pédiatriques.
- Un regroupement des réseaux spécialisés nationaux et européens, des chercheurs et des centres spécialisés dans la réalisation des essais dans la population pédiatrique.

- Une coordination de la réalisation des études relatives aux médicaments pédiatriques et éviter les essais inutiles chez les enfants.
- Un progrès au niveau de la recherche dans les sous groupes pédiatriques auparavant négligés. Avant le règlement, la recherche sur les nouveau-nés était quasiment inexistante dans le domaine du développement des médicaments.
- Des aspects scientifiques et éthiques pris en considération par le PDCO dans son évaluation de PIP mais aussi par l'EMA et les autorités compétentes nationales.
- La création d'un débat d'experts sur la conception optimale des essais pédiatriques comprenant des initiatives liées à l'échange de bonnes pratiques et à l'élaboration de nouvelles lignes directrices scientifiques. L'un des facteurs favorisant a été la création d'un réseau de réseaux de recherche à l'EMA (Enpr-EMA) qui a réussi à obtenir l'adhésion de réseaux nationaux. Il fait aussi intervenir des équipes multidisciplinaires américaines, canadiennes et japonaises.
- Une meilleure transparence et un meilleur transfert de l'information : L'accès public aux données pédiatriques, par l'intermédiaire de bases de données et de publications, contribue au partage de l'information et à la transparence. Deux bases de données majeures sont utilisées :
 - Base de données européenne sur les essais cliniques appelé EUDRACT : elle permet l'enregistrement obligatoire des essais cliniques européens ainsi que ceux dans les PIP. Les protocoles des essais cliniques et des informations sur les résultats obtenus sont également accessibles.
 - Accès à certaines données dans la base EudraVigilance qui est une base de données européenne répertoriant les effets indésirables. Les autres sources d'informations sont les publications des décisions de l'EMA sur les PIP et les données pédiatriques obligatoires incluses dans le RCP et la notice des médicaments.

- Une volonté de réduire le nombre de participants nécessaires aux études grâce au maintien du développement de concepts d'essai innovants ainsi que de stratégie de modélisation et de simulation
- La création de groupes consultatifs composés de jeunes patients, une discussion sur les informations appropriées à transmettre à ces derniers et aux parents concernant les études cliniques, les questions pratiques, dont le formulaire de consentement
- La création d'un partenariat public-privé par l'Union financé en fin 2016. Il s'agit d'un réseau paneuropéen visant à faire face aux défis et difficultés opérationnelles des essais pédiatriques
- Un soutien de la Commission Européenne auprès de réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins dans l'ensemble de l'Europe afin de lutter contre les affections rares ou complexes nécessitant un traitement hautement spécialisé et une concentration des connaissances et de ressources. Certains des réseaux thématiques inclus dans le projet sont essentiellement axés sur les maladies pédiatriques rares.
- Un partage de l'information disponible sur les médicaments pédiatriques via le *Worksharing* Pédiatrique. Favoriser l'utilisation de ces médicaments représente l'un des objectifs du Règlement. Les modifications sont effectuées par le biais du RCP et de la notice de l'AMM. Les articles 45 et 46 du règlement imposent la soumission :
 - Des données sur les études pédiatriques anciennes et achevées au 26 janvier 2007 selon l'article 45.
 - Des données sur les études pédiatriques achevées après le 26 janvier 2007 ainsi que toutes les futures études pédiatriques en référence à l'article 46.

En accord avec l'EMA et la Commission Européenne, toutes les études pédiatriques seront évaluées selon une procédure dite de « *worksharing* » en vue d'harmoniser l'évaluation entre les Etats membres et d'éviter une évaluation nationale indépendante susceptible d'aboutir à des décisions divergentes.

Une procédure de «*Worksharing* » consiste à un partage des tâches. Un pays rapporteur est désigné pour évaluer les études pédiatriques soumises pour un médicament selon l'article 45 ou 46 et de transmettre un rapport aux autres Etats membres pour commentaires.

A la fin de la procédure, des modifications du RCP ou de la notice de l'AMM du médicament concerné peuvent être proposées afin d'améliorer et de favoriser l'utilisation du médicament en pédiatrie.

4) Elaboration de recommandations EMA

De nombreuses guidelines sont mises à disposition du demandeur sur le site de l'Agence Européenne.⁶² Ces guidelines ont été rédigées en collaboration avec plusieurs groupes de l'EMA dont le PDCO et le CHMP. Ces recommandations ont pour objectif d'apporter une aide au demandeur à des étapes clés du développement du médicament notamment :

- Au niveau de la formulation pharmaceutique avec le choix des excipients, de la forme pharmaceutique, voie d'administration, dosage, acceptabilité du patient.
- Pour évaluer en non clinique l'innocuité des médicaments à usage pédiatrique, des informations sur des tests de toxicités réalisés chez des animaux jeunes sont disponibles. Elles décrivent les difficultés potentielles rencontrées pour évaluer la toxicité chez la population adulte avec les tests actuels.
- Au niveau des essais cliniques, plusieurs guidelines ont été rédigées pour aider au choix du design, méthodes statistiques, des groupes control, des considérations pharmacologiques et pharmacocinétiques à prendre en compte..
- Au niveau des considérations éthiques à prendre en compte notamment en termes de consentement du patient, d'échantillons à prélever...

⁶²<https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/scientific-guidelines-paediatrics>.

A ces guidelines s'ajoutent des meetings avec des experts, des workshops et des concept and reflection papers.

D) Les Limites

Dans cette partie, je présenterai les principales limites du règlement pédiatrique notamment l'impact des reports et des procédures d'accès au marché sur la disponibilité des nouveaux traitements. Ensuite, nous verrons l'influence du portefeuille adulte sur le développement pédiatrique.

Enfin, dans une dernière partie, je développerai les faiblesses des incitations qui ont été mise en évidence par la Commission Européenne.

1) Impact négatif des reports et des procédures d'accès au marché sur la disponibilité des nouveaux traitements

La délivrance d'une AMM ou l'ajout d'informations pédiatriques pour des médicaments existants ne conduit pas immédiatement à la commercialisation et à la disponibilité des médicaments concernés pour l'ensemble des patients pédiatriques de l'Union Européenne. En effet, plusieurs procédures peuvent retarder ou empêcher l'accès au médicament pour les patients. Ces freins à la disponibilité sont :

- L'attente des décisions de remboursement au niveau national.
- Les habitudes de prescriptions des médecins : une étude a été réalisée et a montré que 58% des personnes interrogées ont déclaré qu'il y avait de plus en plus de médecins qui prescrivaient des nouveaux médicaments approuvés chez les enfants grâce au règlement.
- Déploiement échelonné des nouveaux produits qui retarde la disponibilité finale dans toute l'Union Européenne. Deux articles du règlement visent à éviter ce retard en particulier l'article 36 qui affirme que la récompense ne sera octroyée uniquement si le produit est autorisé dans tous les états membres. Le second article est l'article 33 qui impose une mise sur le marché dans les deux ans suivant la date d'autorisation d'une nouvelle indication pédiatrique. Cependant, ce retard ne peut être totalement évité, notamment lorsque la récompense n'était pas envisageable.

- Achèvement tardif des études pédiatriques par rapport à la finalisation et à l'AMM adulte correspondante à cause de nombreux reports définis dans l'article 20. Afin de s'assurer que les recherches sont menées uniquement lorsqu'elles sont sûres et éthiques, le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans un PIP peut être accordé. Ce report a pour but d'éviter de retarder ou d'empêcher l'autorisation de produits destinés aux adultes.

Le report est un outil très utilisé. Presque la totalité des PIP relatifs à des nouveaux médicaments liés à un développement chez l'adulte incluent le report d'une ou plusieurs mesures. Il est arrivé que le PDCO ait accordé des reports sur une longue durée ayant entraîné une certaine frustration des cliniciens et des patients. En particulier dans le cas où un produit innovant à indication pédiatrique ne serait disponible qu'après plusieurs années après son AMM adulte. Cela peut engendrer des retards dans la mise en place des essais pédiatriques et des difficultés dans les procédures de recrutement des patients. En effet, les parents sont susceptibles de ne pas percevoir la valeur ajoutée d'intégrer leur enfant dans un essai clinique si un médicament autorisé chez l'adulte est disponible en hors-AMM chez les enfants. Les soumissions de PIP étant à l'initiative du demandeur, les reports peuvent également être dues à des soumissions tardives des PIP.

2) Besoins médicaux spécifiques aux enfants

a) Avancées pédiatriques dépendent du portefeuille des produits adultes

La plupart des PIP étant fondé au départ, sur un programme de recherche et de développement chez l'adulte, les avancées chez l'enfant dépendent du portefeuille de produits pour adultes des entreprises et des perspectives de revenus dans un segment du marché en particulier.

Les enfants bénéficieront directement des traitements lorsque les besoins pédiatriques coïncident avec ceux des adultes ou du marché.

Cependant, les maladies chez les enfants sont biologiquement différentes de celles que l'on retrouve chez l'adulte. De plus, il y a des maladies que l'on retrouve

uniquement chez les enfants. Les réalités scientifiques, cliniques et les stratégies commerciales ont un réel impact sur le règlement et mettent en avant les limites de celui-ci.

Si l'on prend l'exemple du diabète de type II, un grand nombre d'entreprises se sont concentrées dans cette aire thérapeutique ces dernières années. De nombreux produits chez les adultes et plusieurs programmes de recherches pédiatriques ont été développés. Cependant, si la prévalence du diabète de type II est en constante augmentation chez l'adulte depuis les années 1980, il reste relativement rare chez les enfants. Ce décalage entre la charge de morbidité entre les adultes et les enfants peut entraîner des difficultés en termes de faisabilité des essais cliniques dans la mesure où il peut ne pas avoir assez d'enfants pour réaliser l'essai.

Pour faire face au nombre limité des patients, des recherches collaboratives entre les laboratoires ont été suggérées mais ces derniers sont réticents notamment s'il s'agit d'un médicament prometteur chez les adultes.

De plus, le PDCO ne peut établir des priorités entre des médicaments appartenant à des mêmes aires thérapeutiques. L'objectif du PIP étant de déterminer et de convenir des études qui doivent être menées chez l'enfant, le PDCO intervient et approuve généralement le PIP avant que les résultats cliniques chez l'adulte soient disponibles. Or, seuls les essais cliniques peuvent permettre de sélectionner le médicament le plus prometteur chez les enfants.

b) Les Nouveau-nés : population négligée, oubliée ?⁶³

Les nouveaux nés représentent la catégorie de la population pédiatrique la plus négligée avec des besoins médicaux non couverts. Depuis l'instauration du règlement, on observe une augmentation des demandes d'essais cliniques chez les nouveaux nés par les firmes pharmaceutiques et par le Comité Pédiatrique. Actuellement, les études chez les nouveaux nés représentent 26% de l'ensemble des PIP. Par souci de protéger au maximum cette population, beaucoup de reports ont été accordés en attendant d'avoir des résultats pertinents et exploitables chez les

⁶³ 27 October 2016 EMA/231225/2015 Human Medicines Research and Development Support Division, 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation

autres groupes d'âges. Par conséquent, en absence de données cliniques chez les nouveau-nés, un usage hors-AMM important a été observé dans cette population.

3) Les faiblesses des Incitations

a) Prorogation CCP ⁶⁴

Généralement considérée comme la récompense la plus précieuse, la prorogation du CCP a toutefois certaines limites et contraintes :

- La complexité de la procédure : Les CCP sont des titres nationaux. De ce fait, les prorogations doivent être accordées par l'office national de brevet de chaque Etat membre dans lequel le CCP existe.
- Le délai de soumission de la demande de prorogation de CCP : Celle-ci doit être déposée deux ans avant l'expiration du certificat ; les conditions d'obtention de la prorogation doivent être satisfaites avant l'expiration du CPP. Il est arrivé que cette contrainte ait empêché les entreprises de bénéficier de la récompense car elle n'avait pas réussi à achever leur PIP dans les délais requis.

b) PUMA ⁶⁵

Afin de stimuler la recherche sur des médicaments existants, le règlement offre huit ans d'exclusivité des données et dix ans d'exclusivité de marché à tout nouveau médicament non protégé par un brevet qui a été développé exclusivement dans le but d'une indication pédiatrique. Cette exclusivité de marché pour l'indication pédiatrique est accordée même si le médicament a déjà fait l'objet d'une précédente exclusivité de marché, dérogeant ainsi au concept d'AMM global.

En plus de cette récompense, un financement de l'UE via les programmes-cadres pour la recherche et le développement technologique sont proposés. Cependant, il semblerait que ces incitations ne soient pas suffisantes pour convaincre l'industrie

⁶⁴ Commission Européenne ; Bruxelles, le 26.10.2017 ; Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil – Etat des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique dans l'Union ; COM(2017) 626 final

⁶⁵ Commission Européenne, 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, Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil, Bruxelles, le 24.6.2013 COM(2013) 443 final

pharmaceutique à développer dans ce secteur, puisque la PUMA se réalise sur base du volontariat et non pas dans le cadre obligatoire des articles 7 et 8 du règlement pédiatrique.

Plusieurs raisons ont été évoquées :

- L'exclusivité de marché et l'exclusivité des données ne suffisent pas à compenser les risques économiques importants à la conception pharmaceutique pédiatrique.
- Le manque de motivation des chercheurs qui sont réticents à s'investir dans des essais sur des médicaments déjà disponibles sur le marché depuis plusieurs années.
- L'industrie pharmaceutique craint que l'exclusivité de marché ne parvienne pas à changer les habitudes de prescription des médecins. Ces derniers peuvent continuer à prescrire des médicaments concurrents contenant la même substance active en hors-AMM, à prix inférieur. De plus, les pharmaciens peuvent être amenés à substituer des formes pour adultes à prix inférieur.
- Les règles nationales de fixation des prix et remboursements des Etats membres ne permettent pas que les recherches supplémentaires soient récompensées au moment des négociations sur les prix.

c) La récompense des médicaments orphelins

A ce jour, 7 médicaments orphelins ont obtenu une extension de deux ans de l'exclusivité commerciale. Cependant, dans certains cas, plusieurs entreprises renoncent à la désignation orpheline afin de pouvoir bénéficier de la prorogation du CCP. Cela s'explique par le fait que la prorogation du CCP protège la gamme de produits toute entière d'un composé spécifique pour différentes indications thérapeutiques tandis que l'exclusivité commerciale à 12 ans couvre uniquement l'indication dans la maladie orpheline. De ce fait, quand un médicament touche une maladie rare et commune, les revenus découlant de la récompense du CCP peuvent être supérieures à celle des deux ans d'extension de l'exclusivité commerciale pour l'indication orpheline.

Actuellement, 90% des médicaments orphelins récemment autorisés sont protégés par un brevet. Au moment de l'instauration du règlement des médicaments orphelins,

très peu de médicaments orphelins étaient protégés. Cela montre un impact positif de ce règlement orphelin sur les traitements innovants.

Toutefois, l'impossibilité pour un laboratoire de conserver le statut de médicament orphelin tout en bénéficiant de la prorogation du CCP est une faiblesse majeure du règlement orphelin qui privilégie les médicaments non couverts par un brevet.

Enfin, étant donné que la plupart des produits sont encore protégés, il est impossible, à ce jour, de comparer la valeur économique de l'extension commerciale à 12 ans sur un échantillon similaire à celui de la prorogation du CCP.

E) Impact du règlement sur le développement en Oncopédiatrie

Même si plusieurs nouveaux traitements se sont développés en Oncologie Pédiatrie depuis l'entrée en vigueur du règlement, les avancées restent faibles comparées à l'évolution des traitements anticancéreux adultes. Ceci étant dû à des différences scientifiques, biologiques et à l'influence des stratégies commerciales des entreprises. Toutefois, le règlement pédiatrique a favorisé la mise en place d'une collaboration européenne et internationale spécifique à la pédiatrie. Des opportunités sont également à saisir notamment avec la création du programme PRIME de l'EMA et de la procédure accélérée *Fast-track* des essais cliniques.

1) Un impact influencé par les stratégies commerciales des entreprises

L'Oncologie Pédiatrique est un autre exemple illustrant les avancées insuffisantes où les besoins médicaux sont non couverts. Même si le cancer est rare chez l'enfant et malgré les progrès suite à l'instauration du règlement pédiatrique, il reste la principale cause de mortalité due à la maladie après la petite enfance.

Ce manque de développement de traitements anticancéreux pédiatriques est souvent imputé au concept de dérogation proposé dans l'article 11 du règlement. Cet article autorise une dérogation aux exigences du PIP pour des médicaments spécifiques ou pour certaines classes de médicaments dans des circonstances précises.

La dérogation a pour objectif d'éviter des études de recherches inutiles voire non éthiques et de poser des limites sur l'étendue des obligations.

Entre 2007 et 2016, l'EMA a accordé quelques dérogations de classe et 486 dérogations spécifiques à un produit concernant l'utilisation d'un médicament dans le traitement d'une ou plusieurs maladies. Il est approprié de renoncer à des études chez l'enfant si la maladie n'existe pas chez l'enfant, cependant, il n'est pas exclu que ce médicament puisse être efficace dans une autre maladie pédiatrique.

La plupart des cancers pédiatriques présentent des ressemblances biologiques avec les cancers adultes. Cependant, les organes touchés chez l'enfant peuvent être différents de ceux de l'adulte et ces cancers sont considérés comme des maladies différentes.

L'inconvénient de cette dérogation est qu'une entreprise peut demander une dérogation pour un médicament adulte alors que celui-ci peut avoir un mécanisme moléculaire qui peut être potentiellement efficace dans certains cancers pédiatriques.

Concernant le développement des médicaments contre le cancer, le nombre de traitements innovants autorisés chez l'adulte a fortement augmenté créant de meilleures options de traitement, de meilleurs résultats chez les patients et un meilleur taux de survie. Les traitements anticancéreux représentent un quart des médicaments actuellement en fin de développement et sont la catégorie la plus importante en termes d'innovation et de développement.

Cependant, ce rythme d'avancées constaté pour les traitements anticancéreux adultes ne se reflète pas chez les enfants. Des médicaments datant des années 90 sont toujours utilisés pour traiter certains cancers pédiatriques.

Le règlement a conduit à l'autorisation de nouveaux traitements dans le cadre d'un PIP dans le gliome de haut grade, le rhabdomyosarcome, l'astrocytome et la leucémie aigüe lymphoblastique.

Les PIP concernant des médicaments anti-cancéreux couvrant plusieurs mécanismes d'action différents peuvent contribuer à de nouvelles avancées thérapeutiques. A ce jour, 68 PIP approuvés pour des médicaments contre le cancer couvrent plus de 30 mécanismes d'action différents.

Afin de contraindre les entreprises à investir dans le développement des médicaments contre les cancers pédiatriques, l'EMA a réexaminé en 2015 sa position sur les dérogations de classe en limitant sa portée en faveur du principe du mécanisme d'action. Ce concept repose sur le fait qu'une entreprise renonce à la dérogation et s'engage à réaliser des recherches pédiatriques sur un médicament compte tenu du bénéfice potentiel de ce dernier dans le traitement des cancers chez l'enfant.

Ce principe du mécanisme d'action peut amener l'EMA à engager le dialogue avec les entreprises qui investissent dans le développement pédiatrique contre le cancer. Si ces entreprises souhaitent toujours recourir à une dérogation, elles devront fournir une justification auprès d'une demande directe de dérogation spécifique au PDCO. Ce processus permet de prendre en considération le potentiel pédiatrique malgré la demande de dérogation. En outre, il contraint les entreprises à contacter le Comité Pédiatrique à un stade plus précoce pour s'assurer du respect des exigences réglementaires.

On peut espérer que cette démarche puisse susciter une meilleure adhésion des entreprises.

2) Une interaction internationale des agences du médicament et de la Commission Européenne⁶⁶

La Pédiatrie représente le domaine thérapeutique où il y a le plus d'interactions entre les agences du médicament notamment entre la FDA et l'EMA.

Le règlement attribue à l'EMA et au PDCO la gestion des Plans d'Investigation Pédiatrique, des reports et des dérogations. L'EMA a un rôle majeur dans la mise en application du règlement. Des efforts ont été observés en matière de simplification des avis sur les PIP de façon à réduire les amendements et la charge administrative. Les modifications concernent le plus souvent les délais à 43% et le nombre d'enfants participants à une étude (14%).

⁶⁶ Commission Européenne ; Bruxelles, le 26.10.2017 ; Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil – Etat des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique dans l'Union ; COM(2017) 626 final

En 2014, la Commission Européenne a mis en place des mesures visant à rationaliser le processus d'approbation des PIP.

En 2015, l'EMA a piloté plusieurs réunions d'interactions précoces avec les entreprises pour permettre l'intégration des besoins pédiatriques dès le commencement du développement des médicaments. Beaucoup de réunions ou de groupes consultatifs entre les différents comités de l'EMA sont organisés de manière à faciliter les échanges d'informations et de connaissances sur un produit.

Afin d'augmenter la coopération interrégionale, un forum de discussion appelé « cluster pédiatrique » a été instauré en 2007 dans le but d'échanger des informations par téléconférences. Ces dernières incluent des membres de la FDA, de l'EMA, de l'Agence Japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA), de Santé Canada et des membres de l'Administration Australienne des produits thérapeutiques (TGA).

Ces réunions permettent d'éviter des exigences contradictoires concernant le programme de développement pédiatrique et d'aligner les points de vue.

3) Des opportunités à saisir

- Le PRiority MEdicines program (cité précédemment), mis en place par l'EMA visant à offrir un accès accéléré au marché pour les médicaments innovants répondant à un besoin médical non couvert.
- Le *Fast-track* (cité précédemment) : Les délais administratifs d'ouverture des essais cliniques sont plus longs en France que dans d'autres pays. Ceci peut entraîner une perte de chance pour les enfants atteints de cancer en rechute ou en échec thérapeutique.⁶⁷ Cette procédure Fast-track représente une opportunité notamment en OncoPédiatrie où le temps est compté.

Les mesures prises dans cette procédure sont :

- La mise en place d'une équipe spécialisée et dédiée à l'ANSM pour prioriser l'évaluation et accélérer l'autorisation des dossiers de demandes d'essais cliniques dans les cancers pédiatriques.

⁶⁷ Site Imagine for Margo, Deux avancées majeures pour accélérer les délais d'ouvertures des essais cliniques pédiatriques : <https://imagineformargo.org/deux-avancees-majeures-pour-accelerer-les-delaix-douverture-des-essais-cliniques-pediatriques/>

- La revue des essais cliniques pédiatriques avec un tirage au sort au sein d'un nombre limité de CPP comme précisé dans la proposition de loi adoptée par l'Assemblée Nationale le 28 septembre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes.⁶⁸
- Les CPP choisis seront spécialisés en Onco Pédiatrie de façon à accélérer l'évaluation et l'autorisation des essais.

**Proposition de loi relative à la désignation aléatoire
des comités de protection des personnes**

Article unique

(Conforme)

À la première phrase du premier alinéa du I de l'article L. 1123-6 du code de la santé publique, après le mot : « aléatoire », sont insérés les mots : « parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet, ».

VI/ Conclusion

Entré en vigueur en 2007, le règlement européen pédiatrique a eu des répercussions positives sur le développement des médicaments pédiatriques. En 10 ans, il y a eu une augmentation du nombre d'essais cliniques ainsi que du nombre de nouveaux médicaments chez les enfants. A cela s'ajoute le développement d'un réseau européen d'investigateur permettant un meilleur échange des informations pédiatriques et une collaboration internationale entre l'EMA et la FDA.

Le cycle de développement d'un médicament étant en moyenne de 10 ans, la période observée par le rapport de la Commission européenne est limitée mais ce dernier a permis de cerner les différentes limites du règlement européen pédiatrique. Les principales limites du règlement concernent principalement le plan d'investigation pédiatrique avec les modifications, les reports qui retardent la disponibilité des traitements et l'accessibilité des récompenses ainsi que les dérogations.

On peut supposer que les voies d'améliorations de l'EMA et du PDCO, à l'avenir, seront de contribuer à éviter les reports importants et à simplifier les avis sur les PIP. De plus, la soumission précoce du PIP représente également une contrainte majeure. Il est difficile, en effet, de prendre en compte tous les aspects de

⁶⁸ Site officiel du Sénat : <https://www.senat.fr/leg/pp17-725.html>

développement de la médecine pour les enfants à un stade où les données et les caractéristiques importantes chez l'adulte ne sont pas encore complètes et connues. Par conséquent, il faudrait permettre une approche du cycle de vie du PIP conforme aux progrès du développement et mettre en place des délais supplémentaires pour l'interaction avec le PDCO lors de l'affinement du PIP.

Malgré ces contraintes, des opportunités sont à saisir notamment avec la procédure PRiority MEdicines mise en place en 2016 par l'EMA visant à accélérer la procédure d'accès au marché pour les médicaments innovants développés pour des maladies à besoin médical non couvert. Il y a également la procédure *Fast-track* mise en place en octobre 2018 par l'ANSM dont le but est d'assister les compagnies pharmaceutiques et accélérer la mise en place des essais cliniques pédiatriques.

Bibliographie

Organisée par types de documents

Articles :

1. Kimland E., Odland V., Off-Label Drug Use in Pediatric Patients, Nature Publishing Group, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Volume 91 Number 5, May 2012
2. O. Mouterde*, M. Bellaïche, C. Dumant, E. Mallet Gastroesophageal reflux and proton pump inhibitors: panacea or prescription abuse? 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Archives de Pédiatrie 2010;17:739-740
3. Aamir Nabi Mir, Mohammad Ishaq Geer, Off-label use of medicines in children, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, published 1 May, 2016
4. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières JF. Unlicensed and Off-label Drug Use in Children before and After Pediatric Governmental Initiatives. J Pediatr Pharmacol Ther 2015 ; 20(4): 316-328
5. K Touzin, A Guichard, Revue d'utilisation rétrospective du cisapride dans le traitement du reflux gastro-oesophagien et des troubles de motilité gastrique en pédiatrie, Volume 28, numéro 4, octobre-novembre-décembre 2009
6. Hue V., Pruvost I, Martinot A., Particularités Pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectriques, Urgences 2010, sfmu, Chapitre 10
7. Barry Mangum, A Practical Approach to the Challenges of Pediatric Drug Development, 17 November 2017

Rapports – Guidelines – Présentations Réglementaires :

1. DHANANI Alban, Les médicaments pédiatriques Spécificités réglementaires, Février 2016
2. Commission Européenne ; Bruxelles, le 26.10.2017 ; Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil – Etat des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique dans l'Union ; COM(2017) 626 final
3. Académie Nationale de Pharmacie, Promouvoir les médicaments Pédiatriques, Recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie, suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012
4. GSK public policy positions, A publication of GlaxoSmithKline Communications and Government Affairs
5. Elena Schemoul, Les médicaments chez les enfants, Ifsi de Troyes 2016
6. EMA/761382/2010, Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe: Questions and Answers, 6 January 2011 Human Medicines Development and Evaluation
7. E. Sergheraert, La mise en œuvre du règlement pédiatrique, novembre 2017

8. 27 October 2016 EMA/231225/2015 Human Medicines Research and Development Support Division, 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation
9. Sylvie Benchetrit, L'évaluation des médicaments en pédiatrie, à partir des plans d'investigations pédiatriques, selon le règlement européen, Formation Pédiatrie, 30/03/2018
10. ANSM, Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la procédure Fast-track auprès de l'ANSM, Guide pratique d'information pour les demandeurs, Phase test – Octobre 2018, 10 octobre 2018 version 1.0 AEC_DOC020_v01
11. Commission Européenne, 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, Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil, Bruxelles, le 24.6.2013 COM(2013) 443 final

Sites internet :

1. European Patients' Academy EUPATI, Off-label use : <https://www.eupati.eu/regulatory-affairs/off-label-use/#Paediatrics>
2. BPCA
3. PREA
4. <http://www.ema.europa.eu/ema/> : Human regulatory >Research and development> Paediatric medicines > Needs for paediatric medicines.
5. <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/scientific-guidelines-paediatrics>
6. Site officiel de l'EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
7. Site Imagine for Margo, Deux avancées majeures pour accélérer les délais d'ouvertures des essais cliniques pédiatriques : <https://imagineformargo.org/deux-avancees-majeures-pour-accelerer-les-delaix-douverture-des-essais-cliniques-pediatriques/>
8. Site officiel du Sénat : <https://www.senat.fr/leg/pp17-725.html>

Textes réglementaires :

1. Règlement (CE) N°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), Journal Officiel de L'Union Européenne
2. Ruggieri et al., 2015).
3. Commission Européenne, Situation des médicaments pédiatriques dans l'Union, Communiqué de Presse, Bruxelles, le 26 octobre 2017

4. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population, final 2008 : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf

Thèses :

1. Morgan Gendron, Motivation et Réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance, A propos d'un projet de réseau, Thèse Doctorat en Médecine, 15 janvier 2013, N° 2013PA06G083
2. Mangold Julie, Plan d'Investigation Pédiatrique, Aspects éthiques et réglementaires, Thèse 2014
3. Aurélie Tireford. Aspects réglementaires des médicaments orphelins destinés à la population pédiatrique : contraintes et opportunités pour l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2010 <dumas-00593263>
4. Julie Mouton, Médicaments à usage pédiatrique : Analyse comparative de la réglementation mis en place aux Etats-Unis et en Europe, Février 2017



EMA/22299/2013

European Medicines Agency decision P/0016/2013

of 25 January 2013

on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a waiver for dobutamine (hydrochloride) (EMA-001262-PIP01-12) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council

Disclaimer

This Decision does not constitute entitlement to the rewards and incentives referred to in Title V of Regulation (EC) No 1901/2006.

Only the English text is authentic.

Opinion

1. The Paediatric Committee, having assessed the proposed paediatric investigation plan in accordance with Article 17 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, recommends as set out in the appended summary report:

- to agree the paediatric investigation plan in accordance with Article 18 of said Regulation,
- to grant a waiver for one or more subsets of the paediatric population in accordance with Article 13 of said Regulation and concluded in accordance with Article 11(1)(b) of said Regulation, on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended does not occur in the specified subset(s) of the paediatric population.

The Icelandic and the Norwegian Paediatric Committee members agree with the above-mentioned recommendation of the Paediatric Committee.

2. The measures and timelines of the agreed paediatric investigation plan and the subset(s) of the paediatric population and condition(s) covered by the waiver are set out in the Annex I.

This opinion is forwarded to the applicant and the Executive Director of the European Medicines Agency, together with its annex and appendix.

London, 7 December 2012

Dérogation pour la population âgée de 1 mois à 18 ans
car pathologie concerne les nouveaux nés

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DUJARDIN

Prénom : Raphaëlle

**Titre de la thèse : Le Règlement Européen Pédiatrique : Etat des lieux à 10 ans
des contraintes et opportunités dans le développement des médicaments à
usage pédiatrique.**

Mots-clés : Médicament, Pédiatrie, Réglementation, Essais Cliniques, Impact, Acquis, Limites, Contraintes, Opportunités, OncoPédiatrie

Résumé : Longtemps négligé par les laboratoires, le développement pédiatrique fait, désormais partie intégrante du développement des médicaments depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique en 2007. Dix années après la mise en place du règlement, un rapport a été rédigé par la Commission Européenne évaluant l'impact de ce règlement sur le développement des médicaments chez les enfants. A partir de cet état des lieux, le travail qui sera développé dans cette thèse consiste à définir : les acquis, les limites, les opportunités, les contraintes et les perspectives d'améliorations à envisager dans les années à venir.

Membres du jury :

Président, Directeur de thèse: (Sergheraert, Eric, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Assesseur(s) : (Dhanani, Alban, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Membre extérieur : (Després, Chloé, Pharmacien en Affaires Réglementaires, Minakem)