



HAL
open science

Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'Union Européenne

Ophélie Bonneaux

► **To cite this version:**

Ophélie Bonneaux. Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'Union Européenne. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738830

HAL Id: hal-01738830

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738830>

Submitted on 20 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Faculté de Pharmacie



Université Henri Poincaré – Nancy 1

2010

LES ESSAIS CLINIQUES EN PÉDIATRIE, UN ENJEU MAJEUR POUR LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES DANS L'UNION EUROPÉENNE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 juin 2010

Pour obtenir

le **Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

Par Mademoiselle **Ophélie BONNEAUX**

Née le 1^{er} mars 1985 à Épinal (88)

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur

Directrice : M^{me} Sophie LAURENT, Chef de Projet

Juges : M^{me} Isabelle ANDERLINI, Pharmacienne

M. Pascal CHASTAGNER, Professeur en Onco-Pédiatrie

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND.....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCA Y	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique

Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDIAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Mes tous premiers remerciements reviennent à mes parents, Martine et Jean-Michel ainsi qu'à ma sœur, Florence qui depuis le début de ma scolarité m'ont toujours encouragée et soutenue dans les bons moments mais aussi et surtout dans les moments plus difficiles. Ils ont toujours été présents à mes côtés pour m'écouter et me guider lorsque j'ai eu des choix à faire même si ceux-ci devaient m'amener à traverser la France. Pour tout cela et tellement d'autres choses encore je les remercie.

Je remercie Sophie LAURENT qui m'a fait le très grand plaisir d'être ma Directrice de Thèse et sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est devenu. Je la remercie pour son œil averti sur la construction et l'articulation de chaque paragraphe par rapport à l'ensemble car il est toujours difficile de se relire soi-même. Je la remercie aussi pour avoir su apporter des critiques constructives tout en m'encourageant par la suite. Cette attitude m'a aidé à rester concentrée et à ne pas perdre pied lors de ce travail de longue haleine. Je tiens aussi à la remercier pour tout autre chose, pour m'avoir permis de découvrir une entreprise dans laquelle j'ai pu effectuer deux stages qui m'ont énormément apporté tant au niveau compétences professionnelles qu'au niveau humain.

Je remercie également M. MAINCENT qui m'a fait l'honneur d'accepter présider ce jury, malgré son emploi du temps chargé, en restant très disponible, ainsi que M^{me} ANDERLINI et M. CHASTAGNER pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie aussi Ruben, pour sa présence, son écoute et sa disponibilité, quelque soit l'heure du jour ou de la nuit, lors de ces sept dernières années et même à 600 km de distance. Je le remercie aussi de m'avoir encouragé à faire Industrie malgré l'éloignement que cela impliquait.

Par ailleurs, je remercie mes amis, Mathieu, Benoît, Magdalena, Baptiste, Romain, Céline, Sophie... pour les bons moments passés ensemble et mes collègues de travail de la Pharmacie Place Ronde et de chez Servier pour leur patience à mon égard et leur sympathie. Je remercie aussi toute ma famille d'avoir été là tout simplement.

TABLE DES MATIERES

Table des figures	11
Table des annexes.....	11
Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	13
1. Nécessité des AMM Pédiatriques	16
1.1. Utilisations de médicaments hors AMM.....	17
1.1.1. Généralités.....	17
1.1.2. Exemples d'utilisation de médicaments hors AMM en pédiatrie	20
1.1.3. Conséquences de prescriptions de médicaments hors AMM.....	22
1.2. Différences pharmacocinétiques entre enfants et adultes.....	28
1.2.1. Absorption des médicaments	28
1.2.2. Distribution des médicaments	30
1.2.3. Métabolisme des médicaments.....	31
1.2.4. Élimination des médicaments.....	34
1.3. Évaluation des préparations des médicaments utilisées hors AMM.....	35
1.4. Pharmacovigilance lors d'utilisation de médicaments chez l'enfant	37
2. Particularités des essais cliniques en pédiatrie	40
2.1. La législation des essais cliniques en général	41
2.1.1. Les recommandations internationales	41

2.1.2. Les textes législatifs	44
2.1.3. Autres textes règlementaires	50
2.2. Les problèmes éthiques à considérer.....	52
2.2.1. Une étude éthique.....	52
2.2.2. Le rapport risques/bénéfices.....	53
2.2.3. Consentement et approbation	54
2.3. Les problèmes pratiques en relation avec les essais cliniques chez les enfants	62
2.3.1. Le lieu.....	62
2.3.2. Choix des médicaments, du moment et de la durée de l'étude	62
2.3.3. Le schéma de l'étude.....	65
2.3.4. Quels patients pédiatriques ?.....	67
2.3.5. Le recrutement.....	68
2.3.6. Problèmes des études de pharmacocinétique	68
2.3.7. La pharmacodynamie	70
2.4. Formulation galénique pour des essais en pédiatrie.....	72
2.4.1. Les excipients.....	73
2.4.2. L'administration du médicament	74
2.4.3. Les lignes directrices concernant les formes galéniques pour les études cliniques	81
3. La situation aux Etats-Unis	84
3.1. Les instances règlementaires aux Etats-Unis	85

3.2. Les textes règlementaires	88
3.2.1. Pediatric Labeling Regulation	88
3.2.2. Pediatric Plan.....	88
3.2.3. Pediatric Rule	89
3.2.4. Guidance for industry : the Content and Format for Pediatric Use Supplement.....	90
3.2.5. Pediatric Exclusivity Provision /Act	91
3.2.6. Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA).....	91
3.2.7. Résumé	92
3.3. Evaluation et analyse de ces réglementations	93
4. La législation dans l'Union Européenne	95
4.1. La nouvelle réglementation de 2007	96
4.1.1. Les obligations des industriels	97
4.1.2. Les dérogations et reports possibles du PIP	99
4.1.3. Les incitations auprès des industriels	100
4.1.4. Autres principaux éléments du texte	103
4.2. Le Comité Pédiatrique de l'EMA	104
4.2.1. Ses membres.....	104
4.2.2. Ses missions	104
4.3. Les particularités Françaises	106
4.3.1. Les missions de la Cellule des Médicaments Pédiatriques	107

4.3.2. Le Groupe de Travail Pédiatrique	107
4.3.3. Le Comité d’Orientation Pédiatrique	109
4.3.4. Le Réseau d’Investigation Pédiatrique des Produits de Santé	111
4.3.5. Les CICs Pédiatriques	112
4.4. Résumé	114
4.5. Les conséquences de ce règlement.....	115
4.5.1. Les points positifs.....	115
4.5.2. Les points négatifs.....	115
Conclusion.....	118
Annexes.....	119
Références bibliographiques.....	143

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Résultats d'une méta-analyse portant sur l'incidence des événements indésirables dans les différents groupes de la population pédiatrique.....	37
Figure 2 : Exemple d'un consentement pour enfant de 6 à 10 ans.....	59
Figure 3 : Tableau des définitions des catégories d'âge selon les âges.....	67
Figure 4 : Exemples d'excipients et leurs fonctions.....	73
Figure 5 : Tableau indiquant les voies préférées pour chaque âge.....	83

TABLE DES ANNEXES

1. Règlement CE n°1901/2006.....	120
2. Liste des priorités selon l'EMA.....	139

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité
Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASMR : Amélioration du Service Médical
Rendu

BID : Bénéfice Individuel Direct

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPCA : Best Pharmaceutical for Children Act

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Economique des Produits de
Santé

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CCPPRB : Ancien Comité de Protection des
Personnes : Comité de Consultation pour la
Protection des Personnes se prêtant à des
Recherches Biomédicales

COP : Comité d'Orientation Pédiatrique

CRF : Case Report Form

CYP : Cytochrome P 450

EI : Evènement Indésirable

EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation
des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

ICH : International Conference of
Harmonisation

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineuse

NICHD : National Institut of Child Health and
Human Development

NIH : National Institut of Health

NR : Non Remboursé

PPRU : Pediatric Pharmacology Research Unit

PUMA : Paediatric-Use Marketing
Authorisation

RCP : Résumé des Caractéristiques du produit

RIPPS : Réseau d'Investigation Pédiatrique des
Produits de Santé

SC : Sous-Cutané

UGTs : UDP-Glucuronosyltransférases

UT : Unité Thérapeutique

Introduction

L'une des priorités actuelles en matière de santé chez l'enfant et l'adolescent est l'acquisition de plus grandes connaissances sur l'utilisation des médicaments.

Les enfants et les adolescents représentent environ 25 % de la population Européenne, or plus de la moitié des médicaments utilisés pour le traitement de leur maladie [1], et en particulier chez le nouveau-né, le sont sans évaluation scientifique suffisante, de leur efficacité comme de leur toxicité. Ceci est inacceptable d'un point de vue scientifique mais aussi éthique [2].

De nombreux médicaments ne disposant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour un usage pédiatrique sont donc délivrés hors AMM. Le danger pour les enfants est le possible sous-dosage entraînant un manque d'efficacité ou le possible surdosage pouvant provoquer une toxicité [1]. En l'absence d'essais cliniques, 60 % des contre-indications pédiatriques dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) ne s'appuient sur aucune base scientifique. Les industriels et les Agences du médicament reportent celles-ci dans le seul souci de protection en cas d'accident.

La conduite d'essais cliniques en pédiatrie est toujours sous représentée dans l'Union Européenne. La Directive Européenne sur les Essais Cliniques 2001/20/EC était attendue pour simplifier les essais cliniques et ainsi stimuler la recherche clinique. Cependant sa mise en application n'a pas encore eu d'impact positif en terme de nombre d'études conduites.

Les essais cliniques chez l'enfant sont plus difficiles à réaliser car les contraintes imposées par les Comités d'Éthiques sont nombreuses (utilisation du placebo discutée, limitation des procédures à réaliser dans le cadre du protocole, limiter la douleur, accord des deux parents obligatoire...), les familles sont souvent réticentes et le recrutement par tranche d'âge (prématurés : moins de 36 semaines de gestation, nouveaux nés : de 0 à 28 jours, petits enfants : de 29 jours à 23 mois, enfants : de 24 mois à 11 ans, adolescents : de 11 à 17 ans) est nécessaire pour que l'étude soit représentative de toute la population pédiatrique mais est cependant lent.

D'un point de vue économique, les points qui entrent en ligne de compte pour l'industrie pharmaceutique sont :

- un développement des études plus coûteux que pour l'adulte,
- des normes de sécurité imposant des présentations galéniques repensées ainsi que des conditionnements particuliers,
- une cible étroite.

Ceci est valable pour tous les médicaments sauf pour les antibiotiques, antipyrétiques, anti-asthmatiques et les vaccins qui eux sont beaucoup prescrits. C'est aussi pour cette raison que les demandes d'AMM pour une utilisation chez l'enfant sont généralement déposées à l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA), afin de pouvoir bénéficier de plus de patients potentiels sur toute l'Europe plutôt que dans un seul pays [4].

Pour faire face au manque d'études cliniques en pédiatrie, les Etats-Unis ont mis en place en 2002 une nouvelle législation : the Best Pharmaceutical for Children Act. Elle propose en particulier des incitations financières aux compagnies pharmaceutiques pour réaliser des études en pédiatrie. Le Paediatric Rule paru en 1998 permet à la Food and Drug Administration (FDA) de demander des informations complémentaires aux industriels ayant précédemment déposé un brevet pour un médicament potentiellement utilisable chez les enfants. Grâce à cela des données portant sur 40 000 enfants ont été fournies entre 1998 et 2005 [5].

Au niveau Européen, depuis janvier 1995 sur les 45 nouveaux médicaments ayant obtenu une AMM auprès de l'EMA, 29 pouvaient être utiles chez l'enfant mais seulement 10 ont obtenu l'AMM pédiatrique [1]. Une autre étude montre qu'en 2001 les choses ont peu évolué : seuls 47 des 141 médicaments potentiellement utilisables chez les enfants ont obtenu une AMM pédiatrique de l'EMA. La plupart des médicaments ayant obtenu une AMM étaient des vaccins, avec un large marché pédiatrique et des médicaments anti VIH (pour lesquels une grande incitation financière pour leur développement avait été mise en place) [7].

À partir de ces différents constats et en prenant en compte la situation aux États-Unis, l'EMA a mis en place une nouvelle réglementation depuis janvier 2007 : le Règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Il doit permettre d'améliorer la santé des enfants par différents moyens :

- augmenter la qualité et l'éthique des recherches cliniques en pédiatrie,
- augmenter la disponibilité des médicaments autorisés pour les enfants,
- améliorer l'information sur les médicaments.

Mais ceci sans faire d'études non nécessaires chez les enfants et sans retarder le développement des médicaments pour adultes [8].

Actuellement sur le site clinicaltrials.gov qui répertorie tous les essais cliniques, on peut identifier 3466 études pédiatriques en cours sur un total de 11594 essais pédiatriques enregistrés [6].

Ce travail de thèse essaiera de démontrer la nécessité de développer des médicaments chez l'enfant à travers l'exemple de l'utilisation de médicaments hors AMM et la description des différences qui existent entre les adultes et les enfants. Dans un deuxième temps seront identifiées les particularités des essais cliniques en pédiatrie, qui, pour la plupart constituent des freins à la recherche dans ce domaine. Ensuite la situation aux États-Unis avec les textes réglementaires mis en place depuis une quinzaine d'années sera étudiée et les résultats qui en ont découlés décrits. La dernière partie décrira les solutions trouvées par l'Union Européenne et plus particulièrement le Règlement paru en janvier 2007, censé stimuler les essais cliniques en pédiatrie.

1. NECESSITE DES AMM PEDIATRIQUES

Pour qu'un médicament puisse être commercialisé dans un État membre de l'Union Européenne, le dossier d'AMM fourni par l'industriel qui en fait la demande doit être évalué par l'Autorité Compétente Nationale en question [en France : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)]. Les industriels peuvent aussi faire une demande d'AMM centralisée en passant par l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA) pour une commercialisation dans tous les pays membres de l'Union Européenne. Lorsque le médicament répond à des critères de qualité pharmaceutique, d'efficacité thérapeutique et d'innocuité dans les conditions normales d'utilisation, l'Agence lui délivre alors une AMM. L'efficacité thérapeutique et l'innocuité sont appréciées lors d'essais cliniques sur la base d'un rapport bénéfice/risque où les bénéfices doivent prévaloir sur les risques potentiels [9].

Tous les médicaments destinés aux adultes disposent d'une AMM. Il paraîtrait logique que la prescription des médicaments pour l'enfant soit très encadrée et que la réglementation pédiatrique soit plus contraignante que pour la population générale. Malgré cela, beaucoup de médicaments sont utilisés hors AMM chez les enfants. Ces médicaments n'ont pas été testés dans des essais cliniques chez l'enfant et personne ne peut garantir leur efficacité et même leur innocuité pour une telle utilisation [2]. Il existe peu de référentiels de posologie. L'absence de validation et le peu de publications internationales conduisent les médecins à prescrire en fonction de leur expérience propre.

Une AMM Pédiatrique permettrait d'assurer aux enfants et à leurs parents que les médicaments qu'ils utilisent sont efficaces et sûrs pour cette population et permettrait aussi de mieux les traiter.

1.1. UTILISATIONS DE MEDICAMENTS HORS AMM

1.1.1. GENERALITES

Les enfants de moins de 16 ans représentent 20 % de la population Européenne, soit près de 75 millions de personnes or en 2008, la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie n'étaient pas adaptés aux besoins des enfants. Par exemple, une étude réalisée en France sur les prescriptions hors AMM en pédopsychiatrie à l'hôpital Robert Debré à Paris a montré que 48 % des jeunes enfants se sont vus prescrire un psychotrope en dehors des indications de l'AMM. Cette utilisation hors des indications retenues par l'AMM des médicaments peut s'avérer préjudiciable pour la santé et la qualité de vie des enfants.

Lorsque nous nous référons aux mentions citées dans le Vidal, celles-ci sont aléatoires et varient selon les motivations de l'industriel ayant soumis le dossier d'AMM. Trois situations peuvent se présenter :

1.1.1.1. L'UTILISATION PEDIATRIQUE DE MEDICAMENT EST PREVUE DANS LE RCP

Dans ce cas, les posologies sont indiquées, ainsi que des recommandations et une surveillance propre à la population pédiatrique.

C'est le cas par exemple du Doliprane 2,4 %® (Paracétamol en sirop) [10] dans la rubrique posologie du RCP :

« Cette présentation est réservée à l'enfant de 3 à 26 kg (soit environ de la naissance à 9 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures.

La seringue pour administration orale, graduée par demi-kilogramme, permet d'administrer 15 mg/kg/prise. La dose à administrer pour une prise est donc obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.

Cette dose peut être renouvelée si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 prises par jour.

Exemples :

Enfant de 3,5 kg : la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 3,5 kg.

Enfant de 13 kg : la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 13 kg.

Enfant de 15 kg : la dose par prise est d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 10 kg et d'une seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 5 kg. »

1.1.1.2. EMPLOI DU MEDICAMENT EXPLICITEMENT CONTRE-INDIQUE

Les principaux motifs de contre-indication sont les suivants [11] :

- toxicité particulière : 7 % chez tous les enfants et 19 % lorsqu'il s'agit des enfants de moins de 2 ans,
- absence d'étude : 7 %,
- galénique inadaptée : 6.5 % chez tous les enfants et 15 % lorsqu'il s'agit des enfants de moins d'1 an,
- dosage inadapté : 1 %,
- non précisé : 79 %.

C'est le cas, par exemple, des anti-histaminiques par voie orale tel que l'Actifed® dans la rubrique posologie [12] :

« Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie : Un comprimé par 24 heures.

La durée du traitement est limitée à : 7 jours sans avis médical pour les rhinites et conjonctivites allergiques saisonnières ou non saisonnières ;

3 jours sans avis médical pour l'urticaire aiguë localisée. »

D'autres molécules contenant par exemple un vasoconstricteur sont aussi explicitement contre-indiquées avant l'âge de 12 ans. Dans ce cas, la contre-indication concerne des problèmes de tolérance qui ont été décrits chez l'enfant, comme des troubles neuropsychiatriques avec des convulsions ou encore des accidents cardiovasculaires [2].

La plupart du temps les médicaments sont contre-indiqués pour les enfants tout simplement parce qu'aucune étude n'a été faite dessus selon les volontés de l'industriel. Cela entraîne certes moins de coûts et de démarches administratives pour l'industriel mais cela prive aussi les enfants d'un traitement supplémentaire.

1.1.1.3. ABSENCE DE MENTION CONCERNANT L'ENFANT

Pour de nombreux médicaments, le RCP ne donne aucune indication concernant une éventuelle utilisation pédiatrique (posologie...).

Exemple : le Kredex®, β -bloquant où dans le RCP on peut lire dans la rubrique Posologie : « *Réservé à l'adulte* » [13].

Deux raisons peuvent expliquer ce manque : soit le médicament n'a pas été évalué, soit il ne concerne pas la population pédiatrique. Cependant il arrive que des médicaments aient été évalués chez l'enfant mais que l'industriel ne souhaite pas déposer de dossier pédiatrique devant la Commission d'AMM [2].

Les prescriptions de médicaments hors AMM chez l'enfant représentent en France :

- en soins intensifs 90 % des prescriptions en 2002,
- en milieu hospitalier 67 % des prescriptions en 2002,
- en ambulatoire 35 % des prescriptions en 2002.

Alors qu'en ambulatoire elles représentent 13 % en Allemagne, 21 % aux Pays-Bas et 10 % en Angleterre [11].

L'utilisation hors AMM de médicaments expose inéluctablement à des risques cliniques et du fait de la réglementation à des risques médico-légaux. Le non respect de l'AMM expose le médecin à des risques juridiques :

En juridiction civile et administrative, soulignons l'importance de la nécessité d'information sur les risques prévisibles et sur les risques graves.

En juridiction pénale, la responsabilité du médecin peut être mise en cause dans le cas d'un accident thérapeutique ou plus simplement pour mise en danger d'autrui en exposant directement à un risque immédiat de mort ou de blessure (cf. 1.1.3.) [14].

1.1.2. EXEMPLES D'UTILISATION DE MEDICAMENTS HORS AMM EN PEDIATRIE

Le phénomène de prescription hors AMM de médicament dans la population pédiatrique n'est pas rare et s'accroît de plus en plus. A cause de cela, des spécialistes en pédiatrie s'inquiètent des conséquences éventuelles et font régulièrement des études pour évaluer ces pratiques.

Dans les années 1990, les spécialités pédiatriques étaient peu développées en France. Une étude portant sur l'analyse des 130 médicaments disponibles dans les pharmacies hospitalières de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris entre 1993 et 1996, a identifié deux médicaments qui étaient spécifiquement pédiatriques (Taloxa® et Survanta®), quatre autres médicaments présentaient des formes galéniques appropriées à la population pédiatrique (Clarytine®, Nurofen®, Orelox® et Videx®) et trente quatre avaient des posologies pédiatriques. Soit, quarante médicaments sur 130 pouvaient être dispensés chez les enfants.

Une autre enquête réalisée par l'équipe de pharmacologie de l'hôpital de Saint-Vincent de Paul, avec le soutien du Groupe de Pharmacologie et de Thérapeutique Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie confirme aussi la trop grande fréquence des prescriptions hors AMM. Celle-ci a été menée sur une seule journée de mars 1998 dans les services de réanimation pédiatrique du territoire national et portait sur les prescriptions réalisées ce jour-là. Sur les 62 centres sollicités, 59 ont accepté de participer à l'étude.

Les prescriptions étaient au nombre de 2383 pour 588 enfants (de l'âge : prématuré à 17 ans) dont 50 % de nouveaux nés.

Sur le total de ces prescriptions, 94 % n'étaient pas conformes aux AMM adultes et pédiatriques si existantes d'après les données du Guide National de Prescription et du dictionnaire Vidal :

- 65 % concernaient des médicaments pour lesquels aucune information sur la posologie n'était disponible chez l'enfant,
- 28 % étaient utilisés dans une indication non conforme,

- 13 % étaient utilisés à des posologies non conformes,
- 9 % étaient prescrits pour une voie d'administration qui ne correspondait pas à celle des recommandations (les recommandations font part de voies d'administration jugées trop difficiles à mettre en place chez les enfants),
- dans 73 % des cas, la formulation galénique n'était pas adaptée et avait dû être modifiée
- dans 2 % des cas le médicament était contre-indiqué [4].

En comparaison, une étude prospective a été faite au Royaume-Uni dans deux unités de médecine et de chirurgie pédiatrique et montre que sur 609 patients inclus, 25 % d'entre eux ont reçu des prescriptions hors AMM.

Dans une autre étude réalisée dans un service de réanimation pédiatrique au Royaume-Uni pendant 4 mois, le pourcentage de prescriptions hors AMM était de 35 % et 70 % des patients ont reçu au moins un médicament hors AMM au cours de leur hospitalisation.

Dans une étude portant sur les prescriptions hors AMM en médecine de ville au Royaume-Uni, plusieurs centaines d'enfants ont reçus des antidépresseurs n'ayant pas d'AMM pédiatrique [2].

Voici quelques exemples de médicaments très utilisés chez l'enfant en milieu hospitalier en France et ne disposant pas d'AMM pédiatrique en 2002 [4] :

- le diphénamil®, ce médicament est utilisé pour éviter la mort subite du nourrisson et il est commercialisé sous le nom de Prantal® comme anti-spasmodique dans le Vidal 1991. Malgré son efficacité prouvée dans la mort subite du nouveau-né et l'ajout en 1998 de nouvelles propriétés dans son RCP, il n'avait pas encore d'AMM dans cette indication en 2002.
- captopril®, utilisé en cardiologie (insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle) mais ne présentant pas d'indication chez l'enfant dans son RCP [15].
- ranitidine®, utilisé pour traiter les reflux gastro-oesophagiens, les oesophagites et les ulcères de stress mais sans données chez l'enfant dans son RCP [16].

Quatorze pour cent des médicaments sont prescrits chez les enfants en dépit d'une contre-indication alors qu'une alternative avec AMM, même principe actif et voie d'administration existe [11].

En effet, au sein de certaines classes thérapeutiques, les stratégies de traitement font que ce n'est pas toujours le principe actif disposant d'une AMM qui est choisi au final. Ainsi le propranolol (Avlocardyl®) est le β -bloquant le plus prescrit sous forme de préparation alors qu'une solution pédiatrique buvable d'acétolol (Sectral®) existe et devrait donc être utilisée en première intention, cela d'autant plus que la lipophilie du propranolol majore les effets indésirables chez l'enfant tels que les cauchemars.

Un autre exemple de médicament utilisé hors AMM est le propofol®. Les anesthésistes préfèrent l'utiliser alors qu'il n'a pas d'AMM pour cette indication plutôt que d'autres principes actifs disposant d'une AMM pédiatrique (tel que le Protoxyde d'Azote en oxygène médical ALS 125 bars gaz pour inhalation®). Dans ces deux cas, les médecins souhaitent utiliser la molécule qui leur paraît la plus efficace [4].

Ainsi les médecins prescrivent des médicaments hors AMM à une population qu'ils connaissent pour être plus sensibles aux effets indésirables que les adultes lorsqu'ils pensent que c'est la meilleure stratégie thérapeutique.

1.1.3. CONSEQUENCES DE PRESCRIPTIONS DE MEDICAMENTS HORS AMM

1.1.3.1. POUR L'ENFANT

De nombreuses études à travers le monde et dans différents domaines examinent la nature et les conséquences de l'utilisation des médicaments hors AMM chez les enfants.

* Etude dans le domaine de l'oncologie pédiatrique [17] :

Cette étude a examiné l'incidence et la nature des médicaments prescrits hors AMM chez des patients en oncologie pédiatrique. Les prescriptions des patients hospitalisés et en consultations externes ont été analysées pendant 4 semaines.

Tous les patients ont reçu au moins un médicament hors AMM ou sans AMM¹. Des préparations sans AMM ont été utilisées dans 40 % des prescriptions d'agents cytotoxiques, dû à un manque de formulations adéquates disponibles pour les enfants. Parmi les médicaments concernés : la mercaptopurine et le methotrexate. Ces molécules sont utilisées depuis de nombreuses années dans le traitement de la leucémie chez l'enfant. Leur profil d'efficacité et de toxicité ont été démontrés lors d'essais réalisés directement sur la population traitée. Les auteurs de l'étude ont exprimé leur déception quant au fait que ces médicaments sont les principales solutions thérapeutiques pour la leucémie chez l'enfant et d'autres cancers et qu'elles ne sont pas disponibles dans une formulation couverte par une AMM et appropriées pour faciliter l'administration aux enfants.

*Etude dans le domaine des agents anti-infectieux systémiques :

Cette étude est basée sur une cohorte portant sur les pratiques générales aux Pays-Bas. Elle a montré que sur une période d'un an, sur 2094 enfants recevant 2855 prescriptions d'agents anti-infectieux systémiques, 20 prescriptions (0.7 %) étaient sans AMM et 410 (14 %) étaient hors AMM.

Parmi les médicaments les plus prescrits hors AMM il y avait l'amoxicilline, l'azithromycine et la triméthoprime. La principale raison à cela était des problèmes de doses.

Ces études sont des exemples parmi d'autres montrant que cette pratique se généralise à travers tous les secteurs de soins pédiatriques en Europe. La seule justification à cette pratique est la balance entre le bénéfice suggéré par cette pratique et le risque de traiter les enfants avec des médicaments ne disposant pas d'AMM pédiatrique.

Une autre étude réalisée en France et publiée en 2002 a examiné les prescriptions dans les cabinets de pédiatrie. Il en résulte que l'utilisation de médicaments hors AMM est

¹ La notion de « sans AMM » se voit notamment en milieu hospitalier lorsque les pharmaciens doivent déconditionner des médicaments pour adultes afin de pouvoir adapter la forme galénique, le dosage et la voie d'administration aux enfants

significativement associée à l'apparition d'événements indésirables (EI), particulièrement lorsqu'ils sont utilisés pour une indication différente de celle de l'AMM.

Les événements indésirables liés au médicament utilisé hors AMM augmentent de 1,41 % et jusque 2 % par rapport aux médicaments utilisés dans le cadre de leur AMM [7].

Plusieurs études ont analysé les EI chez les enfants depuis les années 90 :

L'étude de Gill (1995) porte sur 909 enfants âgés de 4 jours à 16 ans.

Parmi les événements indésirables rapportés :

- 10 ont motivé une hospitalisation
- 76 sont apparus chez 63 enfants (soit 7 %)
- 35 médicaments sont en cause dont 25 utilisés hors AMM

L'analyse de Turner (1999) porte sur 936 enfants et 4455 médicaments prescrits.

Parmi les événements indésirables rapportés :

- des EI sont apparus chez 10 % des enfants
- 4 % des EI sont dus à des médicaments avec AMM
- 6 % des EI sont dus à des médicaments utilisés hors AMM

L'analyse de Clarkson (2001) porte sur 95 événements indésirables et montre que :

24 EI sur 95 sont dus à un médicament utilisé hors AMM

On peut en conclure qu'une grande partie des EI survenus chez les enfants sont dus à des médicaments utilisés hors AMM.

Ces EI sont-ils évitables ? La réponse est oui. Ils le sont car 90 % sont dose-dépendants et 47 % d'entre eux seraient même évitables avec une alternative non médicamenteuse. Les principaux médicaments entraînant des EI sont les antibiotiques et les vaccins en ambulatoire, les anti-épileptiques et anti-cancéreux en milieu hospitalier. Ils atteignent majoritairement (à 63 %) la peau, le système digestif et le système nerveux central [10].

1.1.3.2. POUR LES PRATICIENS

Le manque de spécialités pédiatriques oblige le médecin à prescrire des médicaments réservés aux adultes à des enfants, en fonction tout de même des données connues chez l'adulte. En transgressant une AMM, le médecin prescrit des médicaments dans des cas où la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été démontrées. D'une part le médicament peut être inefficace, d'autre part il peut conduire à des EI qui risquent selon leur gravité d'engager la responsabilité du médecin prescripteur.

Le médecin peut voir sa responsabilité engagée à deux niveaux [4] :

Vis-à-vis des patients :

Dès qu'un médicament est prescrit hors AMM un risque existe pour le patient. En cas d'incident thérapeutique, la condamnation n'est pas automatique. Des experts sont nommés qui peuvent prouver que la prescription est conforme aux données actuelles de la science et que dans ce cas particulier il s'agissait pour le patient de la meilleure alternative thérapeutique. Toutefois la responsabilité pénale du médecin peut être retenue en cas de manquement à l'obligation légale d'information. Le médecin est tenu d'informer ses patients du fait que la prescription est hors AMM et des risques éventuels afin de recueillir le consentement de son patient à cette pratique (articles R 4127-34, R 4127-36, L 1111-2 et L1111-4 du code de santé publique).

L'obligation d'information a été renforcée afin d'améliorer la situation des victimes de préjudices provoqués par ces pratiques. En effet, dès 1998 la Cour de Cassation a considéré que le médecin devait informer son patient de tous les risques graves même exceptionnels (14 octobre 1997).

Vis-à-vis des caisses d'Assurance Maladie :

Les indications de l'AMM correspondent à celles qui sont remboursables par l'Assurance Maladie. Les médecins qui prescrivent un médicament en dehors des indications thérapeutiques doivent le préciser sur l'ordonnance par l'ajout en face du médicament de la mention « Non Remboursable ». Dans ce cas le médicament sera à la charge du patient. Par exemple, le Dexeryl® est parfois noté « NR » sur certaines ordonnances prescrites pour des enfants car il ne

sera pas utilisé dans le cadre d'un « état de sécheresse cutanée de dermatite atopique et d'ichtyose » mais simplement comme crème hydratante.

D'un côté, le médecin prescrit un médicament hors AMM car il se fonde sur des études récentes qui ont confirmé l'efficacité de ce traitement et celui-ci ne voit pas pourquoi son patient ne serait pas remboursé.

De l'autre côté l'Assurance Maladie ne doit rembourser que les médicaments prescrits dans le cadre de leur AMM.

Donc soit le médecin choisit d'inscrire sur l'ordonnance la notion « NR » et c'est le patient qui devra payer son traitement, soit il choisit de ne pas la noter et c'est lui à son tour qui risque de devoir en supporter les conséquences, à savoir, une poursuite devant l'Ordre des médecins pour remboursement indu d'un médicament et la sanction est alors le remboursement de l'indu par le médecin. Le patient doit là aussi être informé de l'obligation de la mention « NR » : article L 1111-3 du code de santé publique.

Dans un arrêt de la cour de cassation du 18 septembre 2008 il est précisé que : « *La prescription hors AMM ne constitue pas nécessairement un manquement du praticien à son obligation de respecter les "données acquises de la science". Il faut que le traitement soit par ailleurs « reconnu » dans cette indication hors AMM.* » [18]

La prescription hors AMM est suspecte mais non nécessairement fautive. Le dépassement de l'AMM peut porter sur la posologie, la population concernée (enfants) ou l'indication.

La prescription hors AMM pourrait être considérée comme un non respect de l'article R 4127-39 du code de la santé publique et de l'article 221-6 du code pénal.

La prescription hors AMM dans une indication reconnue n'exonère pas le praticien de toute responsabilité si une complication survient, c'est-à-dire s'il fait prendre un risque injustifié : article R 4127-8 et R 4127-40 du code de la santé publique. A l'inverse l'article L 1110-5 prévoit la condamnation d'un praticien s'il n'a pas prescrit hors AMM.

Donc avant de prescrire hors AMM il faut que le médecin :

- s'assure que la prescription hors AMM est « reconnue »,
- s'assure qu'on ne fait pas prendre au malade un risque injustifié,
- informe le malade sur la justification de la prescription et sur le signalement « NR ».

Les conséquences des prescriptions des médicaments en dehors de leurs AMM sont difficilement évaluables car il existe très certainement une sous-déclaration très importante aux centres de pharmacovigilance des EI. Le risque de moindre efficacité d'un médicament utilisé d'une manière non optimale est encore plus dur à quantifier et les éventuelles conséquences légales sont aussi difficiles à évaluer car aucun pédiatre n'a encore fait l'objet de poursuites judiciaires en France pour cette raison.

1.1.3.3. LES AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les infirmier(e)s sont également dans une position difficile car ils doivent administrer un médicament dont le dosage, la formulation galénique et la voie d'administration ne sont pas adaptés aux enfants.

Quel est le rôle et quelle est la responsabilité du pharmacien lorsqu'il délivre l'ordonnance ?

Le pharmacien sait que le médicament est prescrit pour un enfant puisque les ordonnances sont nominatives et précisent en général le poids et parfois même la taille du patient. Mais d'un point de vue pratique il est quasiment impossible pour le pharmacien se trouvant confronté à la délivrance d'un médicament hors AMM de le savoir car le médecin ne précise pas la pathologie pour laquelle il prescrit chaque médicament. Ainsi le pharmacien se retrouve confronté à des posologies qu'il ne peut pas contrôler avec précision, même avec un Vidal puisqu'il ne connaît pas l'indication. Malgré tout, sa responsabilité peut être engagée s'il délivre une posologie non adaptée à un enfant.

1.2. DIFFERENCES PHARMACOCINETIQUES ENTRE ENFANTS ET

ADULTES

Les prescriptions hors AMM se basent sur des données acquises chez les adultes. Cependant, le devenir des médicaments dans l'organisme est différent chez l'enfant et l'adulte et cela à toutes les étapes, de l'absorption à l'élimination. On ne peut pas non plus considérer que la population pédiatrique est une population homogène car d'une classe d'âge à l'autre les résultats obtenus varient et ne sont pas transposables.

La période néo-natale en particulier est caractérisée par l'immatunité de nombreux processus métaboliques (immatunité des systèmes de glucurono-conjugaison et de la mono-oxydase entraînant des métabolismes différents entre un nouveau-né et un adolescent par exemple).

C'est pourquoi il est dangereux de calculer une posologie par une simple règle de trois en prenant le poids de l'adulte comme référence. Les posologies d'un médicament même rapportées au poids, doivent être adaptées à l'âge gestationnel chez le nouveau-né et à l'âge postnatal [2].

Il y a de nombreux facteurs qui influent sur le métabolisme des médicaments. La compréhension de la biodisponibilité des médicaments chez les nouveaux nés, les petits enfants et les enfants est cruciale pour l'évaluation des médicaments et pour développer des doses adaptées. Le degré de maturation des processus physiologiques a une influence capitale sur le devenir des médicaments dans le corps selon l'âge du patient.

Dans les paragraphes suivants, nous allons étudier les principales réactions mises en jeu dans la pharmacocinétique des médicaments en mettant en avant l'effet de l'âge sur chacune de ces réactions [7].

1.2.1. ABSORPTION DES MEDICAMENTS

1.2.1.1. PAR VOIE ORALE

L'absorption des médicaments est évaluée par la vitesse d'absorption et la biodisponibilité. Ce calcul nécessite plusieurs échantillons de sang. Ceci explique que les données sur la

biodisponibilité et l'absorption des médicaments chez les enfants soient sommaires et particulièrement chez les nouveaux nés et les petits enfants.

Plusieurs changements physiologiques de maturation chez le nouveau-né sont documentés :

- le changement du pH dans la lumière du tractus gastro-intestinal,
- le changement de pH intra-gastrique,
- le vide gastrique,
- la motilité intestinale,
- le transport des sels biliaires à travers la lumière et la flore intestinales.

Ces changements physiologiques peuvent directement affecter la stabilité et le degré d'ionisation d'un médicament.

La différence dans le développement des activités enzymatiques intestinales métabolisant les médicaments et des systèmes d'efflux peuvent complètement altérer la biodisponibilité des médicaments. Ceux-ci constituent l'effet de premier passage et ne sont pas encore complètement caractérisés chez l'enfant.

1.2.1.2. PAR VOIE RECTALE

L'administration rectale paraît être plus influencée par la formulation que par la maturation intestinale. L'absorption des médicaments comme les suppositoires est souvent intermittente et retardée.

1.2.1.3. PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE

L'absorption des médicaments par voie intra-musculaire est variable et dépend du flux sanguin musculaire. Ces variations de flux surviennent pendant la maturation ainsi que dans des maladies aiguës.

À cause de la douleur liée à l'injection intra-musculaire, cette voie n'est pas populaire auprès des enfants et leurs parents.

1.2.1.4. PAR VOIE TRANSCUTANEE

L'absorption transcutanée des médicaments est souvent ignorée. Il y a une exposition systémique pouvant conduire à des effets indésirables.

L'absorption transcutanée des médicaments est meilleure chez les nouveaux nés et les petits enfants que chez les adultes. Ceci est plutôt lié au rapport surface de peau et poids du corps de l'enfant et à l'augmentation de l'hydratation de la couche cornée (facteur limitant de l'absorption cutanée des médicaments).

1.2.2. DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

La distribution des médicaments varie en fonction de l'âge des patients. Ces changements sont en relation avec l'évolution de la taille des compartiments du corps et des liaisons des protéines. L'eau représente 75 % du poids corporel chez le nouveau-né, 85 % chez le prématuré. Ce pourcentage diminue avec l'âge jusqu'à atteindre une valeur proche de celle des adultes (60 %) à un an. L'eau extracellulaire représente environ 45 % du poids du corps chez le prématuré et diminue avec l'âge pour atteindre 25 % environ à un an et 15 à 20 % à la puberté. Le compartiment graisseux est plus petit chez les nouveaux nés (15 % à terme et 1 % chez les nouveaux nés prématurés) que chez les adultes. Il augmente jusque 25 % chez le petit enfant et diminue ensuite pour augmenter de nouveau avant la puberté.

1.2.2.1. LIAISON DES PROTEINES

La plupart des médicaments connus pour avoir un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques chez les adultes ont une fraction non liée plus importante chez les nouveaux nés que chez les petits enfants durant la première année de vie. Cela est dû d'une part à la plus basse concentration en protéine porteuse (albumine pour acides faibles et alpha-1-glycoprotéine pour les bases faibles) chez le nouveau-né et d'autre part au volume de distribution de la plupart des médicaments, exprimé par unité de poids corporel, qui est plus élevé chez les nouveaux nés et chez les petits enfants que chez les adultes.

1.2.2.2. TRANSPORTEURS

Les transporteurs sont importants lors de la distribution du médicament. La P-glycoprotéine, un membre de la famille des transporteurs ATP binding, fonctionne comme un système d'efflux qui

est capable d'extruder des toxines ou des xénobiotiques par exemple. Son expression et sa localisation dans des tissus spécifiques facilitent sa capacité à limiter l'entrée cellulaire de substrats. Les données sur la P-glycoprotéine chez les humains suggèrent un schéma de localisation chez les nouveaux nés similaire à celui de l'adulte, mais avec un niveau d'expression plus faible.

1.2.3. METABOLISME DES MEDICAMENTS

Le principal site de métabolisme des médicaments est dans le foie. Le tractus gastro-intestinal, les cellules sanguines et d'autres organes participent aussi au métabolisme des médicaments. Le métabolisme des médicaments convertit les composants lipophiles (graisses solubles) en substances plus polaires et ainsi plus solubles dans l'eau afin qu'elles soient excrétées dans la bile ou l'urine.

Les enzymes qui participent au métabolisme des médicaments ne participent pas seulement à la décomposition des médicaments, mais aussi à celle des autres produits chimiques que nous ingérons ou inhalons délibérément ou involontairement.

La plupart des voies qui participent au métabolisme des médicaments sont divisées en réaction de phases 1 et 2.

La phase 1 comprend des réactions d'oxydation, réduction, hydrolyse et d'hydratation.

Les principales voies pour la phase 2 impliquent la glucuronidation, la sulfatation, la méthylation, l'acétylation et la conjugaison du glutathion.

1.2.3.1. METABOLISME DES MEDICAMENTS EN GENERAL

Les réactions de phase 1 (comme déméthylation et hydroxylation) et les réactions de phase 2 (glucuronidation et acétylation) sont généralement moins nombreuses chez le nouveau-né que chez l'adulte, expliquant les basses clairances² et les longues demi-vies des médicaments chez les

² La clairance représente la capacité d'un organe à éliminer totalement une substance donnée d'un volume donné de plasma artériel par unité de temps.

enfants. Les conséquences peuvent en être sévères, comme l'illustrent certains exemples de risques vitaux chez des enfants : le « syndrome du bébé gris » chez les nouveaux nés traités par du chloramphénicol et plus récemment l'exemple du cisapride et des torsades de pointe.

Le profil de maturation des voies métaboliques est différent d'une voie métabolique à l'autre et le profil de l'adulte est atteint à différents âges en fonction de la voie métabolique qui y participe. La déméthylation et l'acétylation de la caféine s'effectuent rapidement pendant la petite enfance par exemple.

1.2.3.2. METABOLISME DE PHASE I DES MEDICAMENTS

L'oxydation est la principale voie à laquelle participent les enzymes qui dépendent du cytochrome P450. La totalité du P450 contenu dans le foie fœtal se situe entre 30 et 60 % de la valeur adulte et approche la valeur adulte vers 10 ans. Différents modèles de développement ont été identifiés pour les CYP participant à l'activité dans le foie du fœtus : certains ont une activité minime dans le foie du fœtus mais avec une augmentation rapide dans les heures qui suivent la naissance et d'autres se développent tout au long de l'enfance

Pour beaucoup de médicaments substrats des CYP, les valeurs de la clairance sont souvent diminuées à la naissance, mais augmentent ensuite rapidement, atteignant un maximum à 2 ans, autrement dit, les médicaments sont de plus en plus rapidement éliminés du sang.

Prenons l'exemple de deux métabolismes de phase 1 :

1.2.3.2.1. METABOLISME DE PHASE 1 AVEC LE CYP 3A

La sous-famille du CYP 3A est la sous-famille des CYP la plus abondamment exprimée dans le foie des enfants et des adultes. Cette sous famille est impliquée dans le métabolisme de plus de la moitié des médicaments, incluant cyclosporines, tacrolimus, cisapride, midazolam, fentanyl, lidocaïne, nifedipine, indinavir et verapamil.

La sous-famille du CYP 3A est constituée d'au moins 4 enzymes : CYP 3A4, 3A5, 3A7 et 3A43. Les CYP 3A4 et 3A5 comptent pour 30 à 40 % du total des CYP contenus dans le foie et l'intestin. Ils sont exprimés différemment mais avec une même spécificité de substrats. Le CYP 3A7 est le principal isoforme dans le foie des fœtus et des nouveaux nés.

Pendant les premiers jours après la naissance, une transition a lieu entre la forte activité du CYP 3A7 depuis la naissance qui va décroître et celle du 3A4 qui va augmenter. Finalement, le niveau du CYP 3A4 chez l'adulte est atteint pendant les premières années de la vie.

Le CYP 3A n'est pas seulement localisé dans le foie, mais aussi dans l'intestin. Donc le métabolisme intestinal des médicaments contribue aussi à la clairance pré-systémique des substrats du CYP 3A. Une étude récente montre, in vitro, que le développement progressif de l'activité du CYP 3A intestinal suit en miroir celle du CYP 3A du foie. Ainsi, la biodisponibilité orale des substrats du CYP 3A sera augmentée en réponse à la diminution de la clairance pré-systémique chez les nouveaux nés.

1.2.3.2.2. METABOLISME DE PHASE 1 AVEC LE CYP 1A2

Le CYP 1A2 compte pour environ 13 % du total de l'expression des enzymes du cytochrome P450 dans le foie des adultes sains. La caféine est reconnue pour bien se prêter à l'étude de son activité in vivo.

Les études sur les nouveaux nés prématurés ont montré une réduction de la clairance de la caféine en comparaison avec des nouveaux nés à terme et des enfants. Cela montre que l'activité du CYP 1A2 est plus basse à la naissance et augmente par la suite.

1.2.3.3. METABOLISME DE PHASE 2 : GLUCURONIDATION ET SULFATATION

Beaucoup de médicaments subissent une conjugaison avec l'acide glucuronique après une oxydation. Les autres médicaments la subissent comme première voie métabolique. Les UDP-glucuronyltransférases (UGTs) représentent un groupe important d'enzymes du métabolisme de phase 2. À ce jour, au moins 10 UGTs ont été identifiées. De multiples médicaments sont glucuronidés, par exemple la morphine, le paracétamol, la codéine, le lorazepam, la naloxone, le propofol et le chloramphenicol.

La sulfatation est l'autre voie métabolique de phase 2 et il en résulte la formation de métabolites solubles dans l'eau qui peuvent être excrétés par le rein. Les sulfotransférases sont les enzymes de la sulfatation. Chaque médicament subit une sulfatation différente.

1.2.4. ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

A la naissance, la maturation est proportionnelle à l'âge gestationnel, ainsi la filtration glomérulaire est basse chez les nouveaux nés. Elle augmente rapidement durant les deux ou trois premiers jours de la vie et atteint les valeurs adultes durant la troisième semaine de vie.

La sécrétion tubulaire est diminuée chez les nouveaux nés et atteint les valeurs adultes après le second mois de vie. La réabsorption tubulaire des médicaments est la plupart du temps passive. En conséquence, la basse clairance chez les nouveaux nés nécessite une faible dose d'entretien et la longue demi-vie permet de donner la dose à de grands intervalles.

Le profil de maturation, en fonction de l'âge, nécessite un ajustement individuel de la dose, particulièrement pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit. La dose individuelle ajustée nécessite un calcul par unité de poids corporel et une formulation des médicaments appropriée [7].

Ainsi comme aime à le rappeler tous les spécialistes en pédiatrie : « L'enfant n'est pas un petit Homme ». Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses différences pharmacocinétiques entre les adultes et les enfants, que cela soit au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination. Pour toute prescription d'un médicament dont la dose n'est pas précisée dans son RCP, le médecin se doit d'étudier la littérature scientifique afin de connaître les dernières données médicales concernant le médicament qu'il souhaite prescrire pour éviter le manque d'efficacité ou tout EI.

1.3. ÉVALUATION DES PRÉPARATIONS DES MÉDICAMENTS UTILISÉES

HORS AMM

De nombreux médicaments prescrits à la population pédiatrique ne sont pas présentés sous une forme permettant l'administration aux enfants. Ainsi en l'absence de formes pédiatriques et de notices applicables à l'enfant, les médecins doivent choisir le médicament et la dose pédiatrique à utiliser en fonction des données disponibles chez l'adulte.

Les médecins se retrouvent dans l'obligation de prescrire des doses (en gramme, milligramme ou microgramme) à prendre quotidiennement et c'est au pharmacien d'effectuer les préparations extemporanées des médicaments dans la formulation adéquate en fonction de l'âge du patient. Pour cela les pharmaciens doivent déconditionner des spécialités commercialisées pour l'adulte afin de pouvoir adapter le dosage, la forme galénique et la voie d'administration. Le plus souvent, que cela soit en pharmacie d'officine ou en milieu hospitalier ces préparations sont sous forme de gélules.

Le choix des gélules comme formulation galénique la plus souvent préparée par les pharmaciens se justifie par les raisons suivantes :

- la stabilité, la formulation, la validation et le contrôle des formes buvables sont plus difficiles à maîtriser que pour les gélules,
- la dose délivrée par les formes buvables est moins précise,
- la durée de conservation des gélules lors de la fabrication de lots est plus longue,
- les gélules peuvent être ouvertes afin de les administrer chez les enfants de moins de 6 ans pour éviter les fausses routes contrairement aux comprimés qui ne peuvent pas être avalés par les jeunes enfants. De plus la fabrication des comprimés est un procédé coûteux et lourd qui ne peuvent être réalisés ni en milieu hospitalier, ni en officine.

En pratique, même lorsque les préparations sont réalisées dans les meilleures conditions, il reste des incertitudes. Ainsi lorsque le pharmacien prépare des gélules à partir de comprimés il y ajoute

l'excipient majoritaire (généralement du lactose, de l'amidon ou de l'hydroxyméthyl-cellulose). Mais l'effet de cet excipient sur le médicament, lui, n'a pas été évalué.

Par exemple, on peut supposer que la prise quotidienne pendant un mois de gélules préparées avec du lactose puisse entraîner une perturbation de l'absorption du principe actif voire induire des troubles digestifs.

D'autre part, la préparation de gélules comportant de très faible quantité de principe actif entraîne un risque d'hétérogénéité dans le lot de fabrication.

Un autre exemple est celui de la préparation de solutions ou suspensions buvables. Le pharmacien doit chercher le conservateur qui évitera la prolifération bactérienne ainsi que l'arôme qui rendra gustativement le produit acceptable tout en respectant le principe actif. Il est admis que les flacons préparés extemporanément ne doivent pas être conservés plus d'une semaine après ouverture alors que par comparaison les flacons du commerce déjà prêts à l'emploi peuvent être gardés de 7 jours à 3 mois une fois entamés.

Pour remplacer les préparations individuelles longues à réaliser, des dosages standardisés par tranche de poids pour les médicaments dont la marge thérapeutique est large sont parfois proposés aux cliniciens par les pharmacies hospitalières. L'objectif est de rentabiliser la production et de garantir une meilleure qualité des préparations.

Cependant, les préparations extemporanées de formes galéniques destinées aux enfants ne font pas l'objet de procédures standardisées toutes identiques en France et ces pratiques non standardisées peuvent constituer un risque d'erreur. Il est certain que la préparation industrielle reste le moyen le plus sûr d'assurer la fiabilité des préparations en terme de dosage [4].

1.4. PHARMACOVIGILANCE LORS D'UTILISATION DE MEDICAMENTS

CHEZ L'ENFANT

Les premières études portant sur les effets indésirables des médicaments chez les enfants se sont déroulées dans des hôpitaux des Etats-Unis et du Royaume-Uni dans les années 1970. Un programme de surveillance détaillé a été établi à l'hôpital d'enfants de Boston. Par la suite, il y a eu plus d'études sur les enfants hospitalisés ou en ambulatoire et sur les admissions à l'hôpital secondaires à des effets indésirables de médicaments dans plusieurs pays du monde.

Une méta-analyse de 17 études prospectives rapporte une incidence générale des événements indésirables de 9,5 % chez les enfants hospitalisés, de 1,5 % chez les enfants qui viennent en consultation externe et de 2 % chez les enfants admis en pédiatrie.

Figure 1 : Résultats d'une méta-analyse portant sur l'incidence des effets indésirables dans les différents groupes de la population pédiatrique

Types de patients	% de patients atteints d'EI
Enfants hospitalisés	9,5 (CI : 6,8 – 12,3)
Enfants vus en externe	1,5 (CI : 0,7 – 3,0)
Admissions en pédiatrie	2,1 (CI : 1,0 – 3,8)
Nouveaux nés hospitalisés	11 – 30
Enfants hospitalisés en oncologie et hématologie	56
Enfants épileptiques vus en externe	53

L'incidence des effets indésirables s'amplifie avec l'augmentation du nombre de médicaments prescrits. Le développement de la maladie et les médicaments prescrits affectent l'incidence des effets indésirables avec de fortes conséquences chez les nouveaux nés, en oncologie et chez les patients épileptiques.

Des études ont analysé les relations entre un médicament particulier ou des groupes de médicaments et leurs effets indésirables spécifiques et elles ont aidé à la construction de lignes directrices pour diminuer de tels effets indésirables dans le futur. Par exemple, il faut éviter d'utiliser le valproate de sodium chez les enfants avant l'âge de 3 ans.

Les autorités réglementaires de plusieurs pays ont compté sur un système de déclarations spontanées qui a été utile pour trouver la relation entre un effet indésirable apparaissant chez un enfant et un médicament (exemple : les problèmes dans le domaine visuel avec la vigabatrine [7]).

Les obligations de signalement des effets indésirables sont identiques pour les adultes et les enfants. Cependant, la Commission Européenne souligne une sous-notification des effets indésirables survenant chez les enfants. Ceci résulte de nombreuses utilisations hors AMM des médicaments en pédiatrie. Le fait d'utiliser des médicaments bénéficiant d'une AMM pédiatrique faciliterait les déclarations, notamment de la part du médecin. En effet, lorsqu'il prescrit un médicament hors AMM, il le fait sous sa responsabilité et il devient alors responsable des effets indésirables survenant chez son patient [4].

Afin d'augmenter la prise de conscience et de stimuler la déclaration des effets indésirables, un Centre Régional de Surveillance Pédiatrique a été établi dans la région du Trent au Royaume-Uni. Un projet de trois ans a été créé par l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA) et le Trent NHS. Il en résulte une augmentation significative du report des effets indésirables (sévères et modérés). Le plan identifie aussi les effets indésirables ayant potentiellement entraîné la mort.

Une autre étude, produite en collaboration entre l'EMA et les autorités réglementaires du Royaume-Uni, recueille les notifications spontanées d'effets indésirables suspectés d'être associés aux décès d'enfants. Cette étude décrit plus de 300 cas et un large champ d'effets indésirables suspectés qui illustrent le fait que les enfants peuvent souffrir d'autant d'effets indésirables que les adultes. L'insuffisance hépatique est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté et les anti-convulsivants sont les médicaments les plus souvent incriminés chez les enfants [7].

Une surveillance post AMM est fortement recommandée pour tous les médicaments pédiatriques. Dans certains cas, des études de suivi sur le long terme peuvent être importantes pour déterminer les effets de certains médicaments sur la croissance et le développement de l'enfant. De plus ces études post AMM permettent d'obtenir des informations de sécurité et d'efficacité pour des sous-groupes dans la population pédiatrique ou d'autres informations pour l'ensemble de la population pédiatrique [19].

La plupart des effets indésirables ayant touché les enfants dans les 120 dernières années sont connus. De nouvelles méthodes de pharmacovigilance sont nécessaires afin d'améliorer la reconnaissance d'un effet indésirable existant et aussi pour détecter précocement les effets indésirables non connus. Le développement de nouvelles méthodes de pharmacovigilance en pédiatrie a une conséquence en termes de coûts. Cependant la prévention de la mortalité et de la morbidité chez les enfants justifie de telles dépenses [7].

L'étude des effets indésirables ne suffit pas à résoudre le problème initial venant du manque d'information concernant l'utilisation pédiatrique des médicaments non prévus pour cet usage. Il faudrait donc résoudre le problème du manque d'AMM pédiatrique et cela réduirait dans la foulée la fréquence des effets indésirables. Pour délivrer des AMM, encore faudrait-il avoir des soumissions de la part des industriels or celles-ci sont limitées. En effet les essais cliniques en pédiatrie suivent dans un premier temps la réglementation des adultes et dans un second temps une réglementation pédiatrique qui ajoute elle, des spécificités et des difficultés dans la rédaction du protocole, comme dans la mise en pratique de l'étude. Ces éléments limitent beaucoup les soumissions de dossiers d'AMM pédiatrique de la part des industriels.

2. PARTICULARITES DES ESSAIS CLINIQUES EN PEDIATRIE

La population pédiatrique est considérée comme une population vulnérable. La protection contre les risques qu'une recherche chez les enfants peut entraîner est de la plus grande importance. Cette protection contre les risques ne doit pas conduire à refuser une proposition de recherche surtout si des retombées bénéfiques sur la santé sont prévisibles. Les enfants ne sont pas des adultes plus petits et il y a un besoin de réaliser des essais cliniques spécifiques qui ne peuvent être réalisés chez les adultes.

En général les enfants (mineurs) ne peuvent pas donner leur consentement, mais leur adhésion doit être recherchée en utilisant des systèmes d'informations appropriés à leur âge. L'incapacité légale des enfants à fournir un consentement a des implications sur le schéma, l'analyse et le choix des comparateurs utilisés pour l'étude, qui doit être effectuée sous la direction d'un investigateur expérimenté en pédiatrie. Les Comités d'Ethique ont besoin d'une expertise pédiatrique pour évaluer la balance bénéfice/risque de la recherche chez les enfants avant de l'autoriser.

La douleur, la peur, le désarroi et la séparation parentale doivent être anticipés et minimisés quand cela est possible. Les nouveaux nés constituent la population la plus vulnérable de toutes les classes d'âge pédiatrique et requièrent des précautions d'autant plus importantes [20].

Les principales particularités des essais cliniques en pédiatrie qui limitent les dépôts d'AMM de la part des industriels sont décrites dans les chapitres qui suivent.

2.1. LA LEGISLATION DES ESSAIS CLINIQUES EN GENERAL

2.1.1. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

2.1.1.1. LA DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE (1964)

Elle rassemble des recommandations et des principes éthiques à l'attention des médecins dans le domaine de la recherche biomédicale portant sur des sujets humains. Elle a été rédigée et adoptée par l'Association Médicale Mondiale en juin 1964.

Cette déclaration a été amendée à plusieurs reprises et des ajouts de notes de clarification ont été faits en 2002 et 2004 ; sa septième version a été votée en 2008 à Séoul.

Les points importants de cette déclaration à retenir sont les suivants :

- l'expérimentation doit avoir été au préalable réalisée en laboratoire et sur l'animal,
- l'expérimentation doit faire l'objet d'un protocole expérimental à soumettre à un Comité d'Éthique pour examen, commentaire, avis et approbation,
- les personnes qui effectuent la recherche doivent être scientifiquement qualifiées,
- l'objectif visé doit être mis en rapport avec le risque encouru par le sujet,
- le sujet doit être informé avant sa participation à la recherche,
- l'obtention du consentement éclairé du sujet est obligatoire,
- la recherche doit répondre à un objectif acceptable sur le plan éthique,
- les risques et les avantages pour le sujet doivent être évalués,
- le respect de l'exactitude des résultats en cas de publication doit être garanti [21].

Cette déclaration fait état des essais cliniques chez une population pédiatrique dans plusieurs paragraphes sans pour autant les nommer comme tels :

« - 17. La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté. »

« -27. Lorsque la recherche implique des personnes incapables, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de leur représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une étude qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si cette étude vise à améliorer la santé de la population qu'elle représente, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes. »

« -28. Lorsqu'une personne considérée comme incapable est en mesure de donner son assentiment³ concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en plus du consentement éclairé du représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté. » [22]

2.1.1.2. LA DÉCLARATION DE MANILLE (1981)

C'est un ensemble de directives internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Il s'agit d'un projet conjoint entre l'Organisation Mondiale de la Santé et le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales.

Elle traite de plusieurs points importants tels que :

- le consentement des sujets (y compris : enfants, femmes enceintes ou allaitantes, malades mentaux ou déficients mentaux, autres groupes sociaux vulnérables, sujets dans les communautés en développement),
- les Comités d'appréciation éthique,
- l'information exigée des chercheurs,
- les indemnités des sujets en cas d'accident,
- la confidentialité des données [21].

³ L'assentiment est une notion différente du consentement qui implique une notion de compréhension avant de donner son accord.

Cette déclaration précise la conduite à tenir dans le cas d'essais pédiatriques dans plusieurs articles :

« 7. Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles est toujours nécessaire. »

« 8. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé ; de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal. »

« 9. Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recelant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance. » [23]

2.1.1.3. THE COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES – CIOMS (1982)

Ce sont des recommandations éthiques internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. La dernière mise à jour a été faite en 2002.

Voici les quelques thèmes abordés :

- justification éthique et validité scientifique de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, évaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur,
- consentement éclairé individuel et son mode d'obtention,
- bénéfices et risques de la participation à l'étude et le droit à un traitement et dédommagement des sujets ayant subi un préjudice,

- choix du témoin dans les essais cliniques,
- recherche impliquant des personnes vulnérables : des enfants, des personnes qui en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé ou encore des femmes enceintes en tant que sujet de recherche,
- préservation de la confidentialité [21].

Cette déclaration donne des informations sur la façon de mener la recherche clinique chez les enfants dans 3 lignes directrices résumées ci-dessous :

« N°9 : Lorsqu'il existe une justification éthique et scientifique pour conduire une étude sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé, elle peut être réalisée à condition que les risques dus aux interventions ne soient pas supérieurs aux risques de la prise en charge courante médicale et psychologique. »

« N°13 : Une justification spécifique doit être donnée pour faire participer à une recherche biomédicale des individus vulnérables et tous les moyens nécessaires doivent être mis en place pour préserver leur sécurité et leur bien-être. »

« N°14 : Avant de débiter une recherche impliquant la participation d'enfants, l'investigateur doit s'assurer que :

- *cette recherche ne peut pas être effectuée chez les adultes*
- *le but de la recherche est d'obtenir des connaissances supplémentaires relevant des besoins de santé des enfants*
- *l'accord et la compréhension de l'enfant ont été obtenus dans la limite des capacités de chaque enfant.*
- *le choix d'un enfant de refuser de participer ou de continuer une étude sera respecté. »*
[24]

2.1.2. LES TEXTES LEGISLATIFS

2.1.2.1. LA LOI HURIET-SÉRUSCLAT, LOI N°88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988

Il s'agit d'une loi relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Cette loi a été créée par le Comité Consultatif National d'Éthique. Il souhaitait

mettre en place une législation particulière pour la recherche biomédicale chez l'Homme. Elle constitue désormais le droit Français de l'expérimentation humaine. Sa dernière modification date d'août 2004.

La loi affirme la légalité de la recherche biomédicale et elle fonde sa logique sur :

- le rappel de la primauté d'une logique de protection des personnes dans la recherche biomédicale,
- la définition claire du statut des deux acteurs : promoteur et investigateur,
- la distinction entre les recherches avec ou sans Bénéfice Individuel Direct (BID),
- l'obligation d'un consentement libre et éclairé,
- la mise en place des Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale (CCPPRB) [21].

La loi Huriet, établi aussi quelques réglementations sur la conduite d'étude chez une population mineure :

« Art. L. 1122-2. - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi :

- *le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 1122-1, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;*
- *le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement. »*

« Art. L. 1124-2. - Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le promoteur peut verser aux personnes qui s'y prêtent une indemnité en compensation des contraintes subies. Le

montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé. Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article. »

« Art. L. 1121-6. - Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale. » [25]

2.1.2.2. LA DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 4 AVRIL 2001

Cette directive vise au rapprochement des dispositions législatives, règlementaires et administratives des États membres de l'Union Européenne relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques (BPC) dans les essais cliniques de médicaments à usage humain.

Elle porte notamment sur des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques interventionnels, effectués sur des êtres humains et portants sur les médicaments [21].

Un paragraphe traite en particulier du cas des enfants :

« Article 4 : Essais cliniques sur les mineurs

Outre toute autre restriction pertinente, un essai clinique sur des mineurs ne peut être entrepris que si:

a) le consentement éclairé des parents ou du représentant légal a été obtenu, ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être annulé à tout moment sans que ce dernier en pâtisse ;

b) le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices ;

c) le souhait explicite d'un mineur, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal ;

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;

e) certains avantages directs résultant de l'essai clinique sont obtenus pour le groupe de patients, et seulement dans le cas où cette recherche est essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche; en outre, cette recherche doit, soit se rapporter directement à une condition clinique dont le mineur concerné souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs

f) les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence ont été suivies ;

g) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés ;

h) le protocole a été adopté par un comité d'éthique doté de compétences en pédiatrie, ou après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la pédiatrie ;

i) les intérêts du patient priment toujours sur ceux de la science et de la société. » [26]

2.1.2.3. LA LOI N°2004-806 DU 9 AOUT 2004 : TRANSPOSITION DE LA DIRECTIVE 2001/20/CE DU 4 AVRIL 2001 AU DROIT FRANÇAIS

Cette loi a plusieurs missions :

- faire appliquer l'harmonisation de la loi Européenne dans la protection des personnes, les bonnes pratiques cliniques et de fabrication en France,
- faciliter les procédures, les délais et les documents pour la mise en place d'une recherche biomédicale en France,
- permettre à la France d'échanger des informations via la base de données européenne : The European clinical trials database.

Elle comporte six grands axes :

I. Le rôle des institutions :

- Renforcement du rôle de l'autorité compétente : l'AFSSAPS en France,
- Modification des CCPPRB qui deviennent des Comités de Protection des Personnes (CPP).

II. L'échange d'information entre AFSSAPS et CPP :

Mise en place de la base de données EudraCT-Eudravigilance.

III. La suppression de la distinction entre BID et sans BID

- Évaluation de la balance bénéfices/risques des protocoles par les CPP et mise en place d'indemnités en compensation des contraintes subies,
- Mise en place d'un examen médical préalable et l'inscription à la sécurité sociale,
- Assurance : régime de responsabilité du promoteur sauf preuve à sa charge,
- Autorisation des lieux de recherche limitée à 5 ans,
- Mise en place du fichier des volontaires.

IV. La participation et l'information du public :

- Les associations agréées de malades et d'usagers du système de santé deviennent membres des CPP,
- Diffusion par l'AFSSAPS des essais autorisés,
- Transmission des éléments pertinents du protocole par l'AFSSAPS.

V. La création de cas particuliers d'obtention du consentement éclairé :

- Recherche biomédicale sans consentement en cas d'urgence,
- Nouvelle catégorie de patients vulnérables – autorisation d'une personne de confiance.

VI. La mise en place de « bonnes pratiques » pour toutes les recherches biomédicales :

- Bonnes pratiques cliniques (BPC)
- Bonnes pratiques de fabrication (BPF) [21]

Concernant les mineurs, voici les transpositions qui ont été faites :

« Art. L. 1121-7.

Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

– soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

– soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

« Art. L. 1122-2.

I. – Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

II. – Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

– la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;

– la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;

– l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles. » [27]

2.1.3. AUTRES TEXTES REGLEMENTAIRES

Le principal texte concernant les essais cliniques en pédiatrie avant 2006 était l'International Conference of Harmonisation (ICH) E 11.

Elle est entrée en vigueur en janvier 2001 dans le but d'encourager et de faciliter le développement international des médicaments pédiatriques. Cette ligne directrice donne un aperçu des différents problèmes qui se posent dans le développement des médicaments pédiatriques, dans l'approche de la sécurité, de l'efficacité et de l'étude éthique de ces produits dans une population pédiatrique [28].

L'ICH décrit les autorités dont l'industrie pharmaceutique dépend et leurs réglementations respectives pour chacune des trois grandes régions internationales (Europe, Japon et USA). L'objectif est de standardiser les procédures nécessaires pour évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments. Les signataires de l'ICH E11 sont :

- la Commission Européenne et par extension l'EMA, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques et la Fédération Européenne des Associations de l'industrie pharmaceutique
- la FDA et la "Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)"
- le Ministère Japonais de la santé et de la protection sociale et l'association Japonaise des industriels pharmaceutiques.

Ces trois autorités sont souvent aidées par des observateurs, comme l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Agence canadienne pour la protection de la Santé et l'Association Européenne pour la liberté du commerce.

La création de la ligne directrice ICH E 11 a pris 4 ans. Ce document décrit les procédures que les professionnels devront suivre afin de mettre un médicament pédiatrique sur le marché. Il remplace les recommandations préexistantes en Amérique, Europe et Japon. Il insiste sur un certain nombre de points :

- la définition de 5 classes d'âge pédiatrique,
- la nécessité d'évaluer les médicaments pour leur utilisation spécifique en pédiatrie,
- le besoin d'avoir des formes galéniques adaptées aux différentes classes d'âge et de prendre en compte le potentiel toxique des excipients,
- les aspects éthiques des essais cliniques chez les enfants [7].

2.2. LES PROBLEMES ETHIQUES A CONSIDERER

La législation a toujours souhaité protéger les enfants de l'expérimentation. Paradoxalement, il y a aussi un souhait de garantir que tous les traitements donnés ont été rigoureusement évalués et pour cela il est nécessaire que certains enfants soient inclus dans des protocoles de recherche. Lorsqu'on essaie de suivre les principes dictés par les lignes directrices de l'ICH E11, certains problèmes récurrents d'éthique surviennent :

- est-ce une étude éthique ?
- rapport risques/bénéfices
- consentement/approbation
- situations d'urgences

Nous allons reprendre ces points un à un dans les parties suivantes.

2.2.1. UNE ETUDE ETHIQUE

Il est de la responsabilité du Comité d'Ethique de la recherche de décider si la recherche proposée est éthique. Cela peut être à un niveau local ou, dans le cas d'études multicentriques, à un niveau national. Un nombre de questions clés doit être considéré avant de décider, elles incluent :

- Cette question vaut-elle la peine qu'on se la pose ?
- Cette étude a-t-elle déjà été faite auparavant ou la réponse peut elle être obtenue par une étude chez les adultes ?
- Les risques et bénéfices ont-ils été évalués chez les enfants ?
- Le projet de protocole répond-il à la question ?
- Les chercheurs sont-ils compétents et les équipements adéquats ?
- L'information au patient et aux parents est-elle suffisante ?
- A combien se montent les prévisions de compensation ?
- Comment va se dérouler le recrutement ?

2.2.2. LE RAPPORT RISQUES/BENEFICES

Le risque doit être considéré comme la probabilité de désagrément et d'environnement à risque physique, émotionnel, social ou économique. Lorsque le rapport risques/bénéfices d'une recherche thérapeutique est en faveur des bénéfices, la recherche peut être reconnue comme se justifiant aux vues des bénéfices qu'elle entraînera et les risques associés doivent être acceptés.

Dans le cas d'une recherche non thérapeutique (par exemple une étude pour vérifier qu'un produit actif pénètre bien jusqu'à sa cible dans l'organisme sans pour autant étudier l'effet du produit), la participation des enfants, quelque soit le risque, pourrait ne pas paraître justifiée. Le Royal College of Paediatrics and Child Health Ethics Advisory Committee dit qu'« *un projet de recherche qui n'a pas l'intention d'apporter directement des bénéfices aux patients enfants n'est pas nécessairement non éthique ou illégal.* » Cet établissement d'enseignement supérieur a un rôle important dans l'éducation médicale au Royaume Uni. Son but est d'améliorer les connaissances médicales sur la population pédiatrique d'une part des personnels médicaux mais aussi du grand public.

Pour cette raison, l'acceptation ou la non acceptation de la recherche nécessite l'évaluation du niveau de risque qui la caractérise. Dans leur ligne directrice, le Royal College of Paediatrics and Child Health Ethics Advisory Committee classe le risque en 3 catégories : minime, bas et haut :

Risque minime : le moins de risque possible, couvert par des procédures, comme des questionnaires, des mesures et des observations des enfants à condition que cela soit fait de façon précise. La collection d'un simple échantillon d'urine ou l'utilisation de sang pris à part de ceux de l'étude sont considérés comme n'appartenant pas à cette catégorie.

Risque bas : couvert par des procédures qui peuvent engendrer une brève douleur et il est reconnu que pour la plupart des enfants, des injections et des ponctions veineuses constituent plutôt des risques bas que minimes.

Haut risque : procédures qui sont injustifiées pour la seule recherche et qui doivent être effectuées seulement quand la recherche est combinée avec du diagnostic ou du traitement pour l'intérêt de l'enfant. Ex : biopsie, ponction artérielle, cathéter cardiaque.

Le contexte est aussi important. Pour l'échantillon sanguin, la manipulation du petit enfant afin d'obtenir un échantillon et le volume nécessaire constitueront plus qu'un risque minimal. Cependant le risque est minimal pour les enfants plus âgés qui peuvent comprendre les raisons, et où la procédure peut être effectuée habilement et par étape pour réduire la douleur avec par exemple une crème anesthésiante locale [7].

2.2.3. CONSENTEMENT ET APPROBATION

Le consentement et l'approbation sont des procédures. Il n'y a pas d'événement qui ne soit pas confirmé par un document signé. Le consentement éclairé représente la capacité du patient à évaluer le protocole qu'on lui présente. Les conditions pour que le consentement soit légal sont que le patient doit [7] :

- être compétent d'esprit (pouvoir donner un assentiment)
- être complètement informé
- capable de comprendre l'information
- capable de décider volontairement de donner son autorisation

2.2.3.1. LA NOTION DE COMPETENCE

Etant donné qu'un enfant (mineur) n'est pas capable de donner légalement un consentement éclairé, le consentement doit être recherché chez les deux parents ou l'autorité de tutelle. Un consentement spécifique et écrit des parents ou du responsable légal doit être recherché avant d'inclure un enfant dans un essai.

L'information doit être donnée par un investigateur expérimenté ou l'un de ses délégués bien formé, à chaque parent ou représentant légal, sur le but et la nature de l'étude, les bénéfices et risques potentiels, le nom des investigateurs qui sont responsables de la conduite de l'étude et un moyen de contact direct (téléphone ou e-mail) au cas où les parents aient des questions à poser concernant l'étude. Il doit avoir été donné assez de temps et d'informations aux parents ou au responsable légal pour qu'ils puissent prendre en compte tous les bénéfices et risques pouvant potentiellement arriver à leur enfant [20].

L'information doit obligatoirement avoir été délivrée aux deux parents et si possible simultanément. L'information et le recueil du consentement d'un seul parent est possible lorsque :

- il n'existe qu'un seul représentant légal (cette situation doit être prévue dans le consentement et le signataire doit attester qu'il est le seul représentant légal),
- les trois conditions suivantes sont réalisées :
 - la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête,
 - la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins,
 - l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences propres à la réalisation de la recherche.

Les particularités du recueil du consentement selon les groupes d'âge et le niveau de maturité des enfants sont les suivantes :

1. Enfants de la naissance à trois ans : il n'est pas possible d'obtenir un assentiment et une compréhension de la recherche.

2. Enfants à partir de trois ans d'âge : l'accord est une capacité émergente. Lorsque les enfants ont quelques capacités de compréhension, des informations appropriées à leur âge et à leur maturité sont nécessaires, même si après avoir donné l'information, l'assentiment est évalué comme ne pouvant pas être obtenu. Les recherches sur la cognition montrent que les jeunes enfants ont une capacité à fournir un assentiment. Il est reconnu que les enfants de 3-4 ans peuvent comprendre quelques expressions d'altruisme. A partir de l'âge de 9 ans, ils sont capables de comprendre les bénéfices et les risques de la recherche mais sont moins à même de comprendre les informations compliquées ou abstraites. Cela doit être pris en considération lors de l'écriture du consentement à destination de l'enfant. Il a été montré que les enfants avec une maladie chronique ont développé une faculté de prendre des jugements indépendants basés sur leur précédente expérience de vie. Dans tous les cas, il est important que l'enfant soit informé et

son consentement obtenu (de préférence par écrit), quand l'enfant est d'âge scolaire (environ 6-7 ans), c'est-à-dire capable de lire et d'écrire pour ainsi avoir une trace écrite.

3. Les adolescents : la capacité de conduire des essais cliniques dans ce groupe d'âge reste difficile. Ils appartiennent au groupe d'âge pédiatrique, bien qu'ils aient la capacité de prendre des décisions d'adultes dans beaucoup d'autres domaines. La recherche de l'assentiment de l'adolescent doit tenir compte de la capacité de décision de l'adolescent et du besoin de protection spécifique par ses parents ou son autorité de tutelle. La plupart des lignes directrices et des publications reconnaissent que, dans certaines circonstances, les adolescents sont capables d'avoir un jugement indépendant et qu'il doit alors être respecté. Cependant, comme dans les groupes d'âge plus jeunes, les capacités individuelles sont aussi liées au développement des connaissances et des précédentes expériences de vie.

L'assentiment d'un adolescent mineur doit être recherché et si possible respecté. Dans tous les cas, l'accord des parents ou l'autorité représentative est nécessaire, tout comme l'information sur l'essai clinique qui doit être fourni à l'adolescent en fonction de son niveau de connaissance et de maturité.

Dans plusieurs états membres, la discrétion et le secret professionnel lorsque l'on traite avec l'adolescent sont liés à la profession de santé. La révélation d'informations concernant l'adolescent aux parents doit être prise en considération pour les essais cliniques de ce groupe d'âge et doit être transparente avec l'adolescent concerné. Quand l'adolescent est légalement émancipé, le consentement éclairé doit être recherché auprès de lui seul le plus tôt possible. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que l'information fournie a été suffisamment comprise.

Lorsque les deux avis divergent, le maximum doit être fait pour comprendre les deux points de vue mais une objection ferme et définitive de la part de l'enfant doit être respectée [20].

Lorsque l'enfant devient majeur pendant qu'il est inclus dans une étude, il doit bénéficier le moment venu d'une nouvelle information et du recueil de son consentement [29].

2.2.3.2. LA NOTION DE CONSENTEMENT « ECLAIRE »

Pour que le consentement soit éclairé, les points suivants ont dû être discutés :

- le but de la recherche,
- si l'enfant va retirer des bénéfices directement et si oui comment,
- la définition des principaux termes de la recherche,
- la nature de chaque procédure,
- les potentiels bénéfices ou désagréments,
- le nom du chercheur que les parents peuvent contacter,
- le nom du médecin responsable de l'enfant,
- comment l'enfant peut se retirer de la recherche.

Le chercheur doit expliquer et répondre aux questions tout au long de l'étude, s'assurer que l'équipe connaît l'étude, donner des dépliants clairement rédigés que les familles devront garder et donner les résultats de la recherche aux familles qui ont participé [7].

L'information écrite destinée aux parents doit expliquer :

- la nécessité d'informer l'enfant, après qu'ils aient donné leur accord de principe sur sa participation,
- la façon dont cette information lui sera donnée oralement, de façon concertée, par l'investigateur et les parents et mentionner le document d'information qui lui sera remis,
- l'obligation de respecter le refus de l'enfant, le cas échéant,
- le droit de chaque parent de retirer de façon indépendante son consentement en cours de recherche, sans avoir à se justifier et sans conséquence sur la suite de la prise en charge médicale ni préjudice ou responsabilité d'aucune sorte.

Il est recommandé de prévoir deux modèles de lettre d'information ayant le même contenu mais destinés l'un à la mère et l'autre au père afin de souligner la nécessaire implication de chaque parent dans la décision, de prendre en compte la situation des couples séparés et de respecter

l'exigence légale d'une information écrite préalable délivrée à toute personne qui consent ou autorise pour un mineur.

Les documents d'information sur la recherche destinés aux enfants doivent être adaptés aux différentes classes d'âge concernées sur le contenu, le langage et la forme (utilisation de dessins). Il est usuel de distinguer les enfants scolarisés en primaire (6 à 10 ans), les collégiens (11 à 14 ans) et les adolescents encore mineurs (15 à 18 ans). En cas de supports multiples, c'est à l'investigateur de choisir celui qui sera le plus approprié à la capacité de chaque enfant, quel que soit son âge. Le droit de l'enfant de refuser et de changer d'avis doit être mentionné.

En complément des documents d'information habituels et spécifiques à chaque recherche, le promoteur peut utiliser les supports d'information spécifiques aux recherches chez l'enfant élaborés par la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes. Ces supports expliquent le rôle du CPP dans les garanties qui encadrent la recherche : une lettre aux représentants légaux et des documents d'information destinés aux enfants et aux adolescents.

Figure 2 : Exemple d'un consentement pour enfant de 6 à 10 ans

1 La maladie que tu es nécessite un traitement.



2 Avec l'accord de tes parents, ton docteur peut te proposer d'essayer un nouveau traitement*. Tu pourras donner ton avis et il sera respecté.



3 CPP le dragon a tout vérifié et tout contrôlé pour que le traitement se passe au mieux.



4 Des questions à poser sur le traitement, sur les médicaments, sur autre chose? Ton docteur est là pour t'écouter et répondre à tes questions. CPP le dragon est là pour t'aider. C'est toi qui décides!



5 Pendant tout le traitement, CPP le dragon et les autorités de santé suivent ce qui se passe.



6 Grâce à toi, d'autres enfants vont pouvoir être mieux soignés! Tu es vraiment formidable!



*Un nouveau traitement = C'est ça à rechercher!

Pourquoi la recherche biomédicale?

Les traitements médicaux actuels pour les enfants malades bénéficient de la recherche biomédicale passée avec la participation d'autres enfants.

Dans cette chaîne de solidarité, la participation peut être utile pour trouver de meilleurs traitements qui permettront de mieux soigner d'autres enfants.

Qui est le CPP ?

C'est un groupe de personnes qui a vérifié que ton docteur a fait très attention et que dans cette recherche tu sois traité le mieux possible.

Le CPP a veillé à ce que ton docteur t'explique tout, t'écoute et te demande ton avis. Ton avis sera respecté. Dans cette BD le CPP est déguisé en gentil dragon.

**La recherche biomédicale
Tous ensemble pour mieux soigner les enfants**



2.2.3.3. LA NOTION DE LIBERTE

Un consentement doit être donné de façon totalement libre. Le chercheur doit rencontrer les familles et les enfants pour les informer de ce que le consentement et la recherche vont impliquer. Le Royal College of Paediatrics and Child Health Ethics Advisory Committee indique que les médecins recherchant un consentement libre et éclairé doivent :

- ne pas offrir aux familles d'incitations financières,
- ne pas exercer de pression sur les familles,
- leur laisser le plus de temps possible,
- encourager les familles à discuter du projet avec d'autres familles,
- leur dire qu'elles peuvent refuser de prendre part au projet ou retirer leur consentement à tout moment,
- leur assurer que le traitement de leur enfant ne sera pas dégradé si elle retire leur consentement,
- encourager les parents à rester avec leur enfant pendant les procédures,
- répondre aux questions des familles tout au long de l'étude [7].

2.2.3.4. CONSENTEMENT EN SITUATION D'URGENCE

Dans les soins d'urgence pour l'enfant malade, la recherche peut avoir un bénéfice potentiel important. Cependant, l'obtention de consentement éclairé dans des situations d'urgence est problématique [7]. Chez les adultes, le consentement est recherché chez un membre de la famille ou une personne de confiance (s'ils sont présents) de la personne à inclure (si elle n'est pas en mesure de donner son accord). Chez l'enfant, il n'est pas question de substituer aux représentants légaux un autre membre de la famille.

Si la recherche comporte des risques et des contraintes non négligeables ayant une influence sur la prise en charge médicale du mineur, alors l'information et le consentement d'un seul représentant légal présent est acceptable sous réserve de l'avis de l'enfant lui-même. Toutefois l'information et le consentement du second représentant légal doivent être faits dès que possible.

Dans le cas où aucun représentant légal n'est présent, alors l'enfant peut être inclus sous réserve de l'avis de l'enfant lui-même. L'information et le consentement des deux représentants légaux seront différés. Les modalités de l'information et du consentement différés doivent être précisées dans le protocole [29].

La recherche clinique impliquant des enfants pose beaucoup de questions d'un point de vue éthique. Il est essentiel de s'assurer que ces questions éthiques seront abordées plutôt que d'abandonner l'idée de la participation des enfants à des études ou de continuer à travailler avec de mauvaises pratiques.

En générant des projets de recherche, les professionnels de santé avec une grande expérience dans le travail avec les enfants sont bien placés pour comprendre ces problèmes. Leur participation précoce dans le schéma de l'étude est cruciale pour que les problèmes éthiques soient identifiés comme tels et rapportés aux Agences.

Les Comités d'Ethique à travers l'Europe ont besoin de principes standardisés pour assurer que les droits et les besoins des enfants sont respectés. La création de Comités d'Ethique spécifiques aux enfants pourrait être une option pour renforcer les lignes directrices et la réglementation existante. Les enfants, parents et chercheurs devraient travailler en partenariat notamment pour répondre aux questions d'ordre éthique. Au lieu d'être uniquement recrutés dans une étude, les enfants et leur famille pourraient participer à toutes les étapes du processus (planification de l'étude, apporter des informations pour la rédaction du consentement éclairé) [7].

2.3. LES PROBLEMES PRATIQUES EN RELATION AVEC LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ LES ENFANTS

La recherche de nouveaux médicaments pédiatriques nécessite la participation de l'industrie pharmaceutique en partenariat avec des professionnels de santé en pédiatrie (médecins, pharmaciens et infirmières avec une expertise pédiatrique). La participation de pharmacologues spécialisés en pédiatrie devrait être prévue surtout lors du choix du schéma des essais cliniques [7].

2.3.1. LE LIEU

Il est nécessaire de veiller à la qualité des lieux de recherche et de l'environnement des soins qui sont offerts à l'enfant, pour répondre aux conditions de sécurité, d'efficacité et de confort [29].

Les enfants malades ont besoin d'être traités par des professionnels de santé spécialisés en pédiatrie. Les essais cliniques chez l'enfant ne peuvent être réalisés dans une unité de soins pour adulte.

Les essais cliniques et les autres aspects de la recherche en pédiatrie peuvent se dérouler dans les Centres Hospitaliers Régionaux et/ou Universitaires [7]. La qualité des infrastructures et de l'expérience pédiatrique des équipes sur lesquelles l'investigateur pourra s'appuyer sont des critères essentiels : personnel paramédical, social, éducatif, accueil des parents, hébergement... [29]

Pour les essais cliniques auxquels participent des enfants en tant que patient ambulatoire, il est important que les enfants soient examinés dans un lieu agréable (endroit avec des jeux). Il peut aussi être approprié d'examiner les enfants chez eux [7].

2.3.2. CHOIX DES MEDICAMENTS, DU MOMENT ET DE LA DUREE DE L'ETUDE

Le fait qu'un traitement à l'essai soit réellement nécessaire pour améliorer la santé des enfants conditionne en partie le succès de l'essai clinique. Les investigateurs, parents et enfants préfèrent tous participer à une étude dont le médicament aura tendance à avoir des résultats significatifs et des bénéfices cliniques meilleurs pour les enfants plutôt qu'à un essai dont le traitement actuel est

déjà satisfaisant. Les Comités d’Ethique préfèrent approuver la réalisation d’un essai clinique chez les enfants s’il n’y a actuellement pas de traitement disponible. Cela ne signifie pas pour autant que les essais cliniques seront approuvés si le schéma de l’étude n’est pas satisfaisant.

La Conférence Internationale d’Harmonisation, qui rassemble des représentants des autorités sanitaires de l’Union Européenne, des Etats-Unis et du Japon a diffusé l’ICH E 11 : « Investigation clinique pour des médicaments dans la population pédiatrique ». Cette ligne directrice classe les médicaments et leur utilité chez les enfants en trois catégories :

Cat. 1	Médicaments destinés à traiter des maladies affectant principalement ou exclusivement la population pédiatrique (par ex. : Citrate de caféine contre l’apnée des nouveaux nés)
Cat. 2	Médicaments destinés à traiter des maladies graves ou parfois mortelles que l’on rencontre tant chez les adultes que chez les enfants et pour lesquelles il n’y a actuellement pas ou peu d’option thérapeutique (par ex. : Carboplatine dans les tumeurs cérébrales)
Cat. 3	Médicaments destinés à traiter d’autres maladies et affections (par ex. : Ciprofloxacine contre les infections à Pseudomonas Aeruginosa)

Pour les médicaments de la catégorie 1, l’essai clinique sera mis en œuvre dans la population pédiatrique uniquement, à l’exception des données préliminaires sur l’innocuité et la tolérance qui seront obtenues chez l’adulte. Dans certains cas, l’étude, même préliminaire, pourra être effectuée exclusivement dans la population pédiatrique, par exemple, quand elle ne produirait que peu de renseignements utiles si elle était menée chez les adultes ou exposerait ces derniers à des risques inacceptables

Pour les médicaments de la catégorie 2, le cas d’une maladie grave parfois mortelle pour laquelle le produit pourrait représenter un progrès thérapeutique important rend nécessaire la réalisation d’études pédiatriques relativement urgentes et rapidement mises en œuvre sans pour autant en négliger la qualité. Dans ce cas, il convient de démarrer rapidement la mise au point du

médicament pour la population pédiatrique, après l'évaluation des données préliminaires d'innocuité et l'obtention d'une preuve raisonnable d'un bienfait potentiel. Les résultats de l'étude pédiatrique doivent faire partie de la base de données accompagnant la demande de mise sur le marché. Il convient de justifier en détail l'absence de données pédiatriques quand les circonstances rendent impossible leur obtention.

Pour ceux de la catégorie 3, bien que le médicament soit destiné à des enfants, il y a moins d'urgence que dans les cas précédents et les études pourraient commencer à des stades ultérieurs du développement clinique ou, s'il existe des préoccupations relatives à l'innocuité, n'avoir lieu qu'après une expérience post-commercialisation importante chez les adultes. Les entreprises doivent avoir un plan bien défini relatif aux études pédiatriques et préciser les raisons de leur choix du moment. Les essais sur ces médicaments dans la population pédiatrique ne doivent généralement pas commencer avant la phase II ou III. Dans la majorité des cas, seules des données pédiatriques limitées auront été obtenues lors de la demande, mais on s'attend à plus après la mise sur le marché. Durant ou après les études de phases I et II chez les adultes, le développement de nombreuses substances chimiques nouvelles est interrompu en raison du manque d'efficacité ou d'un profil d'effets secondaires inacceptable. En conséquence, le début précoce des essais chez les patients pédiatriques pourrait exposer inutilement ces patients à un composé qui ne présentera aucun bienfait.

Même dans le cas d'une maladie bénigne, si le médicament représente un progrès thérapeutique majeur pour la population pédiatrique, les études devraient commencer tôt dans le développement et les données pédiatriques devraient faire partie de la demande initiale. L'absence de données devra être justifiée en détail. Il est donc important de peser soigneusement les avantages et les risques ainsi que le besoin thérapeutique afin de décider du meilleur moment pour mettre en route les études pédiatriques.

Le but est d'encourager les études sur les médicaments des deux premiers groupes où il y a le meilleur potentiel de bénéfices cliniques.

De plus l'EMA, tout comme la FDA aux USA, a mis en ligne une liste de médicaments devant être étudiés à étudier en priorité dans la population pédiatrique, ceci après une étude des prescriptions en dehors des indications des AMM [30].

2.3.3. LE SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Un schéma d'étude mal établi ne réussira pas à attirer des investigateurs, ni à obtenir l'accord des Comités d'Ethiques, ni à recruter des enfants. Les promoteurs doivent se poser les questions suivantes :

- Quel(s) groupe(s) d'âge pédiatrique est (sont) le(s) plus à même de bénéficier de ce médicament ?
- Combien de patients seront nécessaires ?
- Est-ce que plus d'un centre est nécessaire pour le recrutement des sujets ?
- Un placebo doit-il être inclus dans le schéma de l'étude ?
- Comment les effets pharmacodynamiques vont être étudiés dans le(s) groupe(s) d'âge de l'étude ?
- Quels paramètres pharmacocinétiques, s'il y en a, seront à déterminer ?
- Quel est le risque de trouver une toxicité significative du médicament testé ?

Il faut considérer 3 cas particuliers :

2.3.3.1. L'UTILISATION D'UN PLACEBO

L'utilisation d'un placebo chez les enfants est plus rare que chez les adultes car les enfants ne peuvent pas y consentir. Un placebo ne doit pas être utilisé en remplacement d'un traitement efficace, surtout s'il s'agit d'une étude sur une pathologie sérieuse ou mettant la vie en danger. L'utilisation d'un placebo est souvent requise pour des raisons scientifiques, même dans les essais pédiatriques. Le placebo est justifié chez les enfants comme chez les adultes lorsqu'un traitement efficace n'existe pas ou lorsqu'il est reconnu que l'effet du placebo est positif et stable. Lorsqu'un traitement a prouvé son efficacité dans le traitement de la pathologie étudiée et sur une

population plus large que celle des essais cliniques, l'utilisation d'un placebo à sa place n'est plus justifiée.

Un placebo n'équivaut pas à l'absence de traitement, par exemple, le placebo peut être utilisé comme un soin standard. Dans tous les cas, son utilisation doit être couplée avec la minimisation de l'exposition et de la douleur, surtout dans des pathologies sérieuses et/ou d'évolution rapide. Cependant des traitements et des procédures de secours doivent être prévus afin de limiter les inconvénients du placebo.

Les situations dans lesquels le placebo peut être considéré comme un comparateur sont par exemple lorsqu'il n'existe pas de médicament de référence et que le produit étudié est le premier de sa catégorie qui modifie dans le bon sens le cours de la maladie ou lorsque le traitement généralement utilisé pour traiter la pathologie étudiée comporte trop de risques par rapport aux bénéfices [20].

2.3.3.2. ETUDES DE SUPERIORITE OU DE NON INFERIORITE ?

Le choix entre un essai d'équivalence (ou de non infériorité) et un essai de supériorité est lié à la taille des échantillons (sanguins...) qu'il est possible de recueillir dans la population pédiatrique étudiée mais lorsqu'un essai de non infériorité est choisi à la place d'un essai de supériorité, cela doit être justifié. De plus, les études de non infériorité sont plus sensibles aux déviations dans l'exécution du protocole et ouvrent ainsi la voie à des conclusions d'équivalence erronées [20].

2.3.3.3. ESSAI CONTROLE CONTRE UN PRODUIT DE REFERENCE SANS AMM CHEZ LES ENFANTS

Etant donné que beaucoup de médicaments utilisés chez les enfants ne bénéficient pas d'une AMM, le choix du produit de référence doit être minutieusement étudié. Les médicaments n'ayant pas d'AMM sont considérés comme étant utilisables en tant que produit de référence s'ils représentent le médicament standard pour le traitement de la pathologie étudiée [20].

Les autorités réglementaires posent de plus en plus de questions sur les essais cliniques chez l'enfant car la réglementation s'alourdit et cela entraîne une sévérité accrue de leur part.

2.3.4. QUELS PATIENTS PEDIATRIQUES ?

La classification présentée ci-dessous constitue une base de réflexion pour la conception d'études chez des patients pédiatriques. Décider de stratifier les études et les données par âge exigent de prendre en considération la biologie et les changements physiologiques liés au développement des enfants. La détermination des âges à étudier doit être spécifique au médicament et justifiée [28].

De plus, l'effet physiopathologique du médicament permettra de déterminer s'il a besoin d'être étudié chez les prématurés, les petits enfants, les enfants ou les adolescents [7].

Figure 3 : Tableau de la définition des catégories d'âge selon les âges

Catégorie	Age
Prématurés	< 36 semaines de gestation
Nouveaux nés	0 à 27 jours
Petits enfants	28 jours à 23 mois
Enfants	2 à 11 ans
Adolescents	12 à 16 ou 18 ans selon le pays

En ce qui concerne l'efficacité, des paramètres différents peuvent être choisis pour les patients pédiatriques de différents âges, et les groupes d'âge peuvent ne pas correspondre aux catégories présentées ci-dessus. La division de la population pédiatrique en de nombreux groupes d'âge peut augmenter inutilement le nombre de patients requis. Dans les études de plus longue durée, les patients pédiatriques peuvent passer d'une catégorie d'âge à une autre ; la conception et les plans statistiques d'une étude doivent prendre en compte de manière prospective les nombres de patients qui varient à l'intérieur d'une catégorie d'âge donnée [28].

2.3.5. LE RECRUTEMENT

Le recrutement des participants aux études doit se faire sans pression induite ni sur le(s) parent(s) ou tuteur légal, ni sur le participant lui-même. Le remboursement des frais de repas et de déplacement si l'enfant vient de son domicile pour l'étude doivent être couverts par l'étude clinique pédiatrique. (Les Comités d'Ethiques doivent étudier tous les remboursements proposés).

Quand des études sont menées dans la population pédiatrique, il convient de tenter d'inclure des individus représentatifs des caractéristiques démographiques régionales et de la maladie à l'étude, à moins qu'il existe une raison valable de restreindre l'inclusion.

Le recrutement des enfants est une question cruciale. Il y a eu peu d'études portant sur le problème du recrutement des enfants pour des essais cliniques :

- deux études ont mis en évidence l'altruisme des parents et des enfants. Ceux-ci sont heureux de pouvoir participer à des essais cliniques qui serviront à améliorer la prise en charge des enfants dans le futur,
- une étude prospective sur le recrutement de patients pour un nouvel agent anesthésiant local a montré que les principales raisons pour les parents et les enfants de refuser de participer étaient le temps à fournir et le fait qu'une crème anesthésiante existe déjà,
- d'autres études ont consisté en l'envoi d'un questionnaire aux parents d'enfants qui avaient déjà été approchés pour une participation à un essai clinique. Il apparaît que la sécurité des enfants est la principale raison pour les parents de décliner l'entrée dans un essai clinique. Le manque de temps est aussi une raison pour les parents de ne pas faire participer leurs enfants [7].

2.3.6. PROBLEMES DES ETUDES DE PHARMACOCINETIQUE

Les études de pharmacocinétique doivent généralement être effectuées en parallèle du développement des formulations, afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques dans différents groupes d'âge pédiatriques de manière à étayer les recommandations posologiques [28].

Il est essentiel de connaître les informations concernant les voies métaboliques et les paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte avant de commencer les études pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques [7].

Les études de pharmacocinétique sont habituellement réalisées chez un sous-groupe d'enfants recrutés pour l'essai clinique. Cela ne doit pas être une pré-condition pour entrer dans l'essai clinique, sinon cela risque de freiner le recrutement. L'utilisation d'une population pharmacocinétique dans laquelle un grand nombre d'enfants participent, mais moins d'échantillons sont collectés par patient doit être considérée. Un nombre minimum d'échantillons de sang doit être collecté pour chaque patient. C'est pourquoi les microanalyses doivent être davantage développées pour mesurer la concentration en médicament dans de petits volumes de sang [7].

Le nombre et le type d'échantillons et d'examen cliniques effectués doivent prendre en compte l'âge et/ou le poids de l'enfant à inclure dans l'essai : du matériel et des équipements appropriés pourront alors être utilisés. Des échantillons d'origine autre que sanguine (par exemple de l'urine ou de la salive) seraient préférables pour réaliser les études de pharmacocinétiques.

En principe, une anesthésie locale ou générale doit être réalisée pour les procédures douloureuses ou invasives.

Pour les enfants, les limites suivantes de prélèvement sanguin doivent être appliquées :

- pas plus de 3 % du volume sanguin total sur 4 semaines de suite,
- pas plus de 1 % du volume total en un prélèvement.

Le moment de la prise des échantillons doit être au maximum corrélé avec celui des examens de routine afin d'éviter des prises d'échantillons répétées dans le temps et ainsi diminuer la peur, l'inconfort et le risque de complications iatrogéniques. Le prélèvement doit être effectué par du personnel compétent et si, par exemple, un prélèvement n'est pas réussi la première fois, il est recommandé qu'une autre personne fasse une nouvelle tentative.

Afin de limiter la douleur, la peur et d'autres désagréments, des méthodes non invasives, comme le test à la caféine, doivent être privilégiées. Il est utilisé pour étudier le métabolisme du médicament (induction ou inhibition) ainsi que l'effet de la maladie sur le métabolisme du médicament. Il implique l'utilisation d'un isotope stable de la caféine et la collection d'échantillons de respiration pendant deux heures après l'administration de la caféine [7].

Afin de rendre l'expérience des participants aux études cliniques la plus positive possible et de réduire au minimum l'inconfort et la détresse liés à celle-ci, mentionnons les recommandations suivantes :

- le personnel doit être bien informé et compétent pour s'occuper des enfants, être formé également aux besoins propres à leur âge,
- le lieu doit être adapté à l'âge des patients (sur le plan de l'ameublement, de l'équipement de jeux, des activités et de la nourriture),
- la conduite des études doit se faire dans un environnement familier, comme l'hôpital ou la clinique où les patients reçoivent normalement leurs soins,
- les approches doivent viser à réduire au minimum l'inconfort des interventions, par exemple:
 - l'anesthésie de contact pour l'installation de cathéters IV,
 - l'installation de cathéters à demeure plutôt que des ponctions veineuses répétées pour prélever des échantillons sanguins,
 - la collecte de certains échantillons sanguins propres au protocole en même temps que les échantillons cliniques de routine [28].

2.3.7. LA PHARMACODYNAMIE

Elle représente l'effet qu'un médicament va produire sur l'organisme humain. Dans certaines conditions, la mesure de l'effet pharmacodynamique est aisée, par exemple lorsqu'il s'exprime par un nombre de crises épileptiques ou par la mortalité chez des enfants leucémiques. En

général, il est plus difficile de l'évaluer, par exemple lorsqu'il faut quantifier l'utilisation de bronchodilatateurs chez des enfants âgés de moins de 18 mois ou encore pour évaluer la douleur chez des enfants ne parlant pas (dans ce dernier cas, il existe des échelles de la douleur validées appropriées pour une utilisation chez des patients pédiatriques d'âges différents) [7].

L'ensemble de ces considérations pratiques et éthiques freine nettement les demandes d'autorisation d'étude de la part des industriels. D'autant plus qu'en dehors de la rédaction du protocole et des documents annexes, l'industriel souhaitant mettre en place un essai dans une population pédiatrique doit aussi réfléchir à la formulation galénique qu'il va proposer pour les médicaments de son étude.

2.4. FORMULATION GALENIQUE POUR DES ESSAIS EN PEDIATRIE

La formulation galénique des Unités Thérapeutiques (UT) est une étape majeure dans le développement d'un médicament pédiatrique car elle dépend principalement de la/des classe(s) d'âge des enfants qui y participeront. Elle doit tenir compte aussi des formulations galéniques qui existent déjà sur le marché ainsi que de celle du comparateur (pour un essai en aveugle).

La pharmacologie clinique et la médecine pédiatrique s'intéressent plus au principe actif qu'aux excipients qui accompagneront le principe actif lors de sa préparation. Le principe actif est rarement administré pur au patient, il est présenté sous la forme de dosages adaptés pour la voie d'administration souhaitée.

La voie d'administration doit être déterminée par les caractéristiques physiques et chimiques du médicament, les caractéristiques du patient et celles de la maladie. Ainsi, les injections intra-veineuses seront préférées pour le traitement d'infections mettant la vie en danger ou pour des médicaments peu absorbés par voie digestive et une administration orale sera préférée pour le traitement d'une maladie sur le long terme comme l'épilepsie.

Le principe actif doit être présenté sous une forme galénique adaptée, qui doit prendre en compte :

- l'acceptabilité par le patient et sa famille,
- le besoin d'une stabilité physique, chimique et microbiologique pour fournir une période d'expiration adéquate avec la distribution, le stockage et l'utilisation,
- les interactions avec le conditionnement,
- le matériel d'administration,
- les problèmes de manipulation à l'échelle industrielle.

Ceci montre que les excipients jouent un rôle primordial dans la forme galénique des UT.

2.4.1. LES EXCIPIENTS

Ils assurent la production de préparations médicamenteuses appropriées pour les différentes voies d'administration, leur acceptabilité et leur stabilité sur le long terme.

Ils doivent être pharmacologiquement inactifs, mais beaucoup sont tout de même actifs et peuvent entraîner des réactions indésirables chez certains patients. Ceux qui sont absorbés par le tractus digestif, la peau et les membranes muqueuses, ou injectés, peuvent avoir des effets systémiques.

Les Autorités Réglementaires du médicament déterminent quels excipients sont acceptables et généralement ils indiquent les limites d'exposition et les brevets nécessaires pour arriver au produit fini.

Figure 4 : Exemples d'excipients et leurs fonctions

FONCTION	EXEMPLES
Antioxydants	Acide ascorbique, vitamine E
Préservation antimicrobienne	Chloroforme, alcool éthylique, hydroxybenzoates
Solvants et co-solvants	Alcools éthylique et benzoïque, propylène glycol, huiles
Emulsifiants et agents suspenseurs	Lecithine
Stabilisants	Povidone
Ajusteurs de pH	Acide hydrochlorique, hydroxyde de sodium
Aide à la compression de la poudre	Stéarate de magnésium
Aide à la dissolution des comprimés	Amidon
Edulcorants et parfums	Sucrose, aspartame, huiles essentielles
Agents colorants	Colorants azoïques (E102 : tartrazine, E110 : jaune)

Les 4 excipients les plus utilisés sont :

- L'alcool éthylique, utilisé comme co-solvant ou anti-microbien. Il peut élever le taux d'alcoolémie et le goût peut aussi devenir désagréable pour les enfants. Son administration chronique pourrait entraîner une induction des enzymes du foie. C'est pour cela que la présence d'alcool doit apparaître sur la notice d'information au patient pour les produits autorisés dans l'Union Européenne.
- L'alcool Benzylique et les sels de benzoate, utilisés comme co-solvants ou agents de conservation. Ils peuvent ne pas être tolérés par les nouveaux nés dont le métabolisme est immature. L'utilisation de tels excipients est refusée dans la préparation de médicaments utilisés pour des enfants jusqu'à 3 ans.
- édulcorant et aspartame : le sucre est un édulcorant commun et utile pour dissimuler de mauvais goûts. Cependant, sur le long terme il peut entraîner des caries si l'hygiène dentaire est mauvaise.
- les agents colorants et conservateurs : la tartrazine et les autres agents colorants peuvent produire une grande variété de réactions d'hypersensibilité particulièrement chez les patients sensibles à l'aspirine ou asthmatiques. L'hydroxybenzoate en tant que conservateur peut entraîner des allergies et des bronchospasmes [7].

2.4.2. L'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

La voie d'administration et la formulation d'un médicament doivent être acceptables pour les enfants et leur famille. Par exemple, beaucoup d'enfants âgés de plus de 10 ans n'apprécient pas la voie d'administration rectale, mais elle est pratique lorsque l'enfant est inconscient à l'hôpital ou pour traiter l'enfant lorsque la voie orale n'est pas disponible. Même si la voie intra-nasale est inconfortable, elle est préférée par beaucoup d'enfants aux injections.

Beaucoup de médicaments sont administrés oralement aux enfants donc le goût, la texture et l'odeur sont très importants pour l'acceptabilité. L'âge auquel les enfants sont capables d'avaler un comprimé varie en fonction de la taille du comprimé et du goût de la forme orale remplaçante.

La plupart des médicaments sont administrés par la famille de l'enfant. Le dispositif d'administration doit donc permettre une mesure précise et contrôlée de la dose délivrée. Les seringues et pipettes destinées à l'usage oral sont généralement plus précises et plus pratiques que les cuillères.

Parce que l'enfance et l'adolescence s'étendent sur une grande variété d'âges, de poids, de préférences et de capacités, une gamme de préparations pratiques à administrer est requise pour permettre une administration de la dose précise pour tous les groupes d'âge. De telles gammes de préparations sont limitées à cause des contraintes commerciales. Mais l'industrie pharmaceutique a démontré une grande capacité à être innovante pour combler les divers besoins de la population pédiatrique. Par exemple, l'ondansetron est disponible en deux doses de comprimés à dissolution buccale rapide, en forme orale liquide, en injection (deux doses disponibles) et en suppositoires en différents dosages.

Même si beaucoup d'enfants d'âge préscolaire avalent de petits comprimés, la plupart préfèrent un savoureux médicament liquide. Pour beaucoup d'enfants, les comprimés doivent être pulvérisés ou les gélules ouvertes et leurs contenus administrés avec la nourriture ou une boisson. La stabilité et la biodisponibilité des préparations peuvent s'en trouver altérées et si de telles manipulations sont effectuées, les caractéristiques de la préparation modifiée doivent être étudiées et les informations rendues disponibles au grand public. Du fait que de nombreux médicaments pour enfants soient utilisés sans autorisation, la préparation commerciale du médicament a été conçue pour les adultes et est souvent présentée sous la forme d'une prise. L'administration aux enfants nécessite des manipulations, telles que la coupe du comprimé ou sa dispersion dans un volume d'eau, mais cela a pour conséquence qu'une proportion du médicament ne sera pas administrée. La coupe des comprimés ne délivrera pas une dose précise. De plus, beaucoup de comprimés se dispersent mais ne se dissolvent pas, donc les proportions ne sont pas justes.

Etudions maintenant les différentes voies d'administration chez l'enfant et les formes galéniques correspondantes.

2.4.2.1. VOIE ORALE

La voie orale est la voie prédominante pour l'administration aux enfants. Cependant, cela peut aussi être une voie peu sûre si l'enfant n'est pas coopératif. Le goût, l'odeur et la couleur du médicament liquide sont importants pour être accepté par l'enfant et seront des facteurs qui influencent beaucoup l'observance. La solution serait peut-être de demander aux enfants de tester des goûts et d'utiliser des enfants volontaires pour tester le goût de médicaments à risque minime.

Formes liquides

Les formes liquides des médicaments sont les gouttes, solutions, sirops, émulsions et suspensions. Les liquides homogènes comme les gouttes, solutions et sirops montrent certains avantages, puisqu'ils assurent une concentration uniforme en principe actif. Les bouchons doseurs et les cuillères doseuses sont pratiques pour les enfants qui peuvent boire à partir de la cuillère ou du bouchon sans renverser le contenu. Pour les jeunes enfants, les doses en goutte à goutte et les seringues orales sont préférées.

Il y a trois principaux inconvénients aux formes liquides pour les enfants :

- beaucoup de principes actifs médicamenteux sont insolubles et/ou instables en solutions aqueuses. L'amélioration de la stabilité du médicament passe par l'ajout d'excipient dans sa formule. Or, les excipients sont une inquiétude majeure dans l'utilisation pédiatrique des médicaments (cf. partie 2.4.1.),
- la plupart des médicaments ont mauvais goût. Après la reconnaissance d'un mauvais goût, les enfants refusent d'autres administrations,
- les formes liquides offrent peu de possibilité de modifier la libération.

Les excipients anti-microbiaux, comme le propylène glycol, l'alcool benzylique ou l'acide benzoïque, largement utilisés dans les médicaments pour adultes, doivent être interdits pour les enfants à cause de leurs effets létaux potentiels surtout chez les nouveaux nés et les jeunes enfants. Le polyéthylène glycol, l'éthanol et les autres solvants organiques doivent être administrés prudemment. Dans le cas des parabènes et de l'acide ascorbique, des allergies peuvent

se développer. Donc l'application des excipients, même si elle est généralement considérée comme sûre chez l'adulte, est très limitée pour les formes pédiatriques.

Un autre problème rencontré pour les formes orales est qu'elles ont parfois un goût déplaisant. Les enfants vont refuser de les prendre. En effet, beaucoup de plantes toxiques sont utilisées dans de nouveaux médicaments or elles présentent un goût amer auquel les enfants sont les plus sensibles. La sensation de mauvais goût des liquides peut être facilement masquée par des excipients non toxiques, mais le goût amer revient toujours en arrière goût. Récemment des molécules qui bloquent la sensation du goût amer sur les récepteurs ont été trouvées, il ne leur reste qu'à passer les tests toxicologiques.

Comprimés

L'administration buccale de petites quantités de comprimés orodispersibles et de lyocs (se dissolvant rapidement) peut être utile chez les jeunes enfants. La rapide dissolution de ces formes est une nouvelle approche dans l'administration orale de médicaments chez l'enfant à condition que le médicament ait un goût acceptable. La principale propriété de ces comprimés orodispersibles est la désintégration instantanée dans un liquide. Pour cela, les produits laitiers naturels, le lait maternel et le lait en poudre peuvent servir d'éponge liquide avec une très basse toxicité. Les inconvénients d'une forme à dissolution rapide sont les coûts élevés de production, la sensibilité à l'eau (donc à l'humidité) et le manque de stabilité.

Les formes unitaires solides comme les comprimés et les gélules sont difficiles à administrer aux enfants. Les enfants sont capables d'avaler de larges objets, mais ils n'aiment pas cela et les refusent. Les préparations solides exposent plus facilement à des dosages élevés (car plus compactes) et uniformes, et en raison de l'absence d'eau à une grande stabilité dans une dose simple.

Dans de récentes recherches en technologie pharmaceutique, des stratégies diverses ont été mises en place pour réduire la taille des formes solides classiques. Des mini comprimés et mini gélules ont été développés avec des tailles de moins de 5 mm. La modification du profil de libération du médicament (par un revêtement) peut être accomplie pour chaque unité. Bien que les mini

comprimés soient plus chers que les méthodes classiques, la meilleure forme solide pour un usage pédiatrique reste le mini comprimé. Le premier médicament avec la technologie des mini comprimés est l'Orfiril®. Il s'agit de mini comprimés retard à 500 mg d'acide valproïque utilisés dans le traitement de l'épilepsie.

Préparations à libération modifiée

Les préparations pédiatriques à libération modifiée sont un défi considérable pour l'industrie pharmaceutique car peu sont disponibles pour les enfants. Cependant certains produits contenant des granules à libération modifiée sont présentés dans des gélules qui peuvent être ouvertes et mises dans la nourriture.

2.4.2.2. VOIE PARENTERALE

Si un enfant est hospitalisé ou si le médicament requis pour traiter la maladie n'est pas disponible par voie orale, le médicament sera administré par voie parentérale (intra-veineuse (IV), intramusculaire (IM), sous-cutané (SC) ou intra-osseuse).

L'administration intra-veineuse est la voie parentérale préférée. Si une voie IV ne peut être placée, la voie intra-osseuse devra être considérée comme une voie alternative puisque la moelle sinusoidale des os longs draine jusqu'à la circulation veineuse systémique.

Pour les enfants, l'utilisation d'anesthésique local en crème peut réduire la douleur et le stress. Les injections intra-musculaires et sous-cutanées peuvent être douloureuses et l'absorption des médicaments peut être erratique puisqu'elle dépend de nombreux paramètres comme la solubilité des médicaments, la distribution, le flux sanguin local et la concentration en fluide dans les tissus.

La compliance des enfants est généralement plus basse avec des administrations parentérales et la phobie des aiguilles peut se développer, surtout si de mauvaises expériences sont survenues comme des douleurs, des blessures nerveuses, des dommages sur les vaisseaux sanguins ou des abcès.

Des injecteurs sans aiguilles ont été développés et fonctionnent par un système de pression (Injex®) ou de gaz (Intraject®). Quelques produits, par exemple la somatotropine à usage

pédiatrique, ont récemment été mis sur le marché avec des injecteurs de ce type (ZomaJet^R). Cependant cet enthousiasme initial pour les injecteurs sans aiguilles s'est dissipé pour un certain nombre de raisons. Le principal problème est que l'application des injecteurs n'est pas toujours sans douleur, la manipulation est plus difficile que pour une seringue classique, les coûts sont beaucoup plus élevés et l'atteinte de la cible, sans changement du principe actif, à travers le tissu du patient est difficile.

2.4.2.3. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

Il existe beaucoup d'autres voies d'administration à effet systémique qui peuvent être considérées comme locales pour certains médicaments : pulmonaire, nasale, transdermique et rectale.

Les voies nasales ou pulmonaires sont généralement réservées aux traitements locaux chez les enfants. Comme la compliance et les capacités des enfants varient, les autres voies d'administration doivent être préférées pour une thérapie systémique. Cependant, des progrès ont été faits dans les formes nasales. Aujourd'hui, différentes solutions sans conservateurs sont disponibles (car les conservateurs peuvent réduire le transport du principe actif par le mucus et leur toxicité chez les enfants est mal définie), alors la stérilité est garantie par le processus de conditionnement, ou par le système de délivrance.

Voie pulmonaire

L'administration par inhalateur d'une dose préparée peut poser des problèmes, particulièrement chez les jeunes enfants qui ont des difficultés de coordination de leur respiration. L'effort d'inspiration requis peut être trop dur (notamment pendant une crise d'asthme) pour activer le système de poudre sèche ou pour les inhalateurs activés par la respiration. Ainsi le choix du système d'inhalation est important pour le succès de la thérapie mais peut aussi présenter des problèmes dans la vie quotidienne (à l'école ou pour les adolescents).

Administration intra-nasale

Plusieurs médicaments sont administrés par voie intra-nasale pour un effet local comme les corticostéroïdes pour une rhinite allergique, mais l'absorption à travers la membrane peut aussi être utile pour un effet systémique pour des médicaments comme la desmopressine pour le

diabète insipide ou l'énurésie nocturne et le sumatriptan pour la migraine. La biodisponibilité peut être basse et une irritation locale peut en limiter l'utilisation.

Voie transdermique

L'administration transdermique est limitée par les propriétés physicochimiques des médicaments, par l'épaisseur et le degré d'hydratation de la peau qui varient selon l'âge de l'enfant. Les patchs transdermiques peuvent fournir une libération prolongée du médicament dans la circulation systémique pendant plusieurs jours. Cependant, la taille et les caractéristiques de libération du patch sont généralement prévues pour des adultes. La peau est une barrière quasi parfaite au transport des médicaments. Il y a seulement quelques médicaments qui peuvent pénétrer dans la peau à une fin thérapeutique : le trinitrate de glycérine, les œstrogènes, la testostérone et la nicotine. La plupart des nouveaux produits transdermiques ont été insuffisamment testés chez les enfants : le fentanyl a une AMM seulement pour les patients âgés de plus de 12 ans et la buprénorphine pour les personnes âgées de plus de 18 ans.

Voie rectale

L'administration rectale de médicament sous forme de suppositoires ou des capsules rectales est indiquée lorsqu'il y a présence de nausées ou de vomissements, si l'enfant refuse un médicament par voie orale, ou s'il y a d'autres facteurs limitant l'administration orale. L'acceptation de l'administration rectale varie selon le pays, elle est largement utilisée en Europe de l'ouest, mais encore limitée en Amérique du Nord [7].

Une forme galénique appropriée est la base pour une thérapie efficace chez l'enfant. Les formes pédiatriques doivent permettre l'administration des médicaments aux enfants avec précision et sans erreur. Si l'enfant refuse de prendre son médicament ou si le concept de la forme ne réussit pas à l'enfant, l'efficacité de la thérapie est compromise et des erreurs médicamenteuses sont probables. La population pédiatrique comprend différents âges, poids et capacités. Les changements rapides dans leur croissance, surtout chez les nouveaux nés et les jeunes enfants, nécessitent que la dose et la formulation soient réajustées fréquemment.

En janvier 2003, le Comité pour la Propriété des Produits Médicinaux de l'EMA a publié un rapport sur le choix des formes galéniques pour la population pédiatrique. Le Comité a souligné le besoin de recueillir toutes les données disponibles et d'identifier les lacunes dans nos connaissances qui requièrent plus de recherches. L'évaluation des données recueillies a permis de créer un ensemble de lignes directrices sur le développement des formes pédiatriques en 2006.

2.4.3. LES LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LES FORMES GALENIQUES POUR LES ETUDES CLINIQUES

Dans le cadre des essais cliniques, les industriels doivent prévoir des formes pédiatriques qui permettent un dosage exact et qui facilitent l'observance de la part des patients. Plusieurs formes, comme les liquides, les suspensions et les comprimés à croquer, sont nécessaires ou souhaitables pour les enfants à différents âges. Il peut également être nécessaire de créer des formes à différentes concentrations [28].

Pour récapituler l'ensemble des formes galéniques disponibles en pédiatrie et donner un aperçu aux industriels de ce qu'il serait nécessaire de développer comme forme galénique, l'EMA a publié en 2006 le tableau suivant contenant les formes de dosages conventionnelles associées à un code permettant de voir l'acceptabilité de la forme en fonction de l'âge du patient. Les codes doivent être interprétés de la façon suivante :

Pour les jeunes enfants, le code indique principalement l'applicabilité de la voie et du dosage :

- 1 : Non applicable
- 2 : Application possible mais avec problèmes
- 3 : Probablement applicable mais non préféré
- 4 : Bonne applicabilité
- 5 : Meilleure applicabilité et préférée

Pour les enfants un peu plus âgés, toutes les formes peuvent être applicables mais à ce niveau c'est le choix de l'enfant et ses capacités qu'il faut prendre en compte :

1 : Non accepté

2 : Accepté avec des réserves

3 : Acceptable

4 : Acceptabilité préférée

5 : Forme de dosage de choix

L'acceptabilité d'une forme de dosage dépendra aussi de l'état d'esprit de l'enfant, de sa maladie, de l'influence qu'exercent sur lui les personnes qui lui administrent le médicament, de sa culture et de ses habitudes.

Ainsi un jugement général sur l'applicabilité et l'acceptabilité des médicaments chez les enfants n'est pas possible.

Ainsi, même si les médicaments pédiatriques venaient à se développer, la recherche de nouvelles formes galéniques qui permettraient une délivrance à la fois facile pour les parents, précise dans les doses et au goût apprécié par les enfants est importante.

Figure 5 : Tableau indiquant les voies préférées pour chaque âge [31]

Route	Dosage Form	Preterm newborn infants	Term newborn infants (0d-28d)	Infants and Toddlers (1m-2y)	Children (pre school) (2-5y)	Children (school) (6-11y)	Adolescents (12-16/18y)
Peroral							
	Solution/ Drops	2	4	5	5	4	4
	Emulsion/ Suspension	2	3	4	5	4	4
	Effervescent DF*	2	4	5	5	4	4
	Powders/ Multiparticulates	1	2	2	4	4	5
	Tablets	1	1	1	3	4	5
	Capsules	1	1	1	2	4	5
	Orodispersable DF	1	2	3	4	5	5
	Chewable tablets	1	1	1	3	5	5
Nasal							
	Solution	3	4	4	4	4	4
	Semisolid DF	2	3	3	4	4	4
Rectal							
	Suppositories	4	5	5	4	3	2
	Rectal Enema	5	4	4	3	3	2
	Rectal capsules	2	3	4	4	4	3
Topical/ transdermal							
	Ointment, Cream, Gel	4	4	4	5	5	5
	Liquid DF	4	4	4	5	4	4
	Transdermal Patch	1	2	2	4	4	5
Parenteral							
	i.v. Solution	5	4	4	4	4	3
	i.m.	3	3	3	4	4	3
	s.c.	4	4	4	4	4	3
	Pump system	5	4	4	4	4	3
Pulmonary							
	Nebuliser	2	3	4	5	4	3
	MDI / Spacer	1	3	4	5	4	4
	DPI	1	1	3	4	5	5
Ocular							
	Eye drops	3	4	4	4	5	5
	Semisolid DF	2	3	4	4	4	4

*DF: Dosage Forms

3. LA SITUATION AUX ETATS-UNIS

Les Etats-Unis ont toujours précédé l'Union Européenne dans la mise en place de législation permettant de cadrer au mieux, d'un point de vue tant scientifique qu'éthique les essais cliniques chez les enfants. En effet, le premier texte de loi date de 1997 pour les Etats-Unis et de 2007 pour l'Union Européenne.

Les réglementations et procédures nécessaires pour obtenir une AMM aux Etats Unis correspondent à la procédure centralisée auprès de l'EMA de l'Union Européenne, c'est-à-dire qu'une seule demande à la FDA permet de mettre un médicament sur le marché dans tous les états des Etats-Unis.

Le nombre élevé de pays impliqués dans l'Union Européenne et les différentes réglementations sur les médicaments dans chacun de ces pays constituent une différence majeure entre les deux systèmes.

La Conférence Internationale d'Harmonisation a permis de conduire à la standardisation de plusieurs réglementations concernant le développement des médicaments.

Depuis 1972, la FDA a lancé un certain nombre d'initiatives pour stimuler la recherche, augmenter la vente de médicaments à usage pédiatrique et étendre l'arsenal thérapeutique disponible pour les médecins généralistes afin qu'ils puissent traiter les enfants. L'encouragement à réaliser chez les enfants des essais portants sur des médicaments déjà commercialisés pour lesquels la sécurité et l'efficacité n'ont été démontrées que chez les adultes est en effet devenu plus qu'une nécessité [7].

3.1. LES INSTANCES REGLEMENTAIRES AUX ETATS-UNIS

Aux Etats Unis, la FDA et plus spécifiquement son Centre pour l'Evaluation et la Recherche de Médicaments et son Centre pour l'Evaluation et la Recherche en Biologie s'occupent de toutes les AMM [7].

Le National Institut of Child Head and Human Development a été établi en 1962 par le Congrès Américain. Son rôle est de conduire et supporter la recherche concernant des projets relatifs à la santé des enfants, des adultes, des familles et des populations. Le NICHD a créé un réseau nommé Pediatric Pharmacology Research Units (PPRU). La mission de ce réseau est de faciliter et promouvoir les autorisations de nouveaux médicaments ou de médicaments déjà sur le marché en pédiatrie. Le réseau s'efforce d'encourager des efforts de recherches en coopération avec les universités, l'industrie et les professionnels de santé. L'objectif final est la sécurité et l'efficacité des médicaments utilisés chez les enfants.

Le réseau :

- conduit des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des médicaments chez des enfants,
- met à disposition de l'industrie pharmaceutique et des sociétés prestataires de services des endroits aux normes pour la réalisation d'essais cliniques de pré- et post- AMM chez des enfants conduits par des pharmacologues en pédiatrie,
- sert de comité consultatif auprès de l'industrie pharmaceutique, des agences réglementaires, des professionnels de santé et du grand public concernant l'utilisation appropriée des médicaments chez les enfants,

Ce réseau est constitué de 13 sites qui conduisent des essais cliniques en pédiatrie et un centre de coordination des données depuis 1994.

En 2001, une loi aux Etats-Unis, The Best Pharmaceutical for Children Act met en place un Comité des thérapeutiques pédiatriques. Ses fonctions sont de reporter les aspects non-éthiques et les événements indésirables survenant chez les enfants suite à la prise d'un médicament [7].

La branche Obstétrique et Pharmacologie Pédiatrique du NICHD instaure le BPCA comme texte de loi en 2002 avec une validité de 5 ans puis de nouveau en 2007 et participe au planning de la mise en place des activités qu'il décrit.

Le texte du BPCA de 2007 autorise le NICHD, en consultation avec la FDA et des experts en recherche pédiatrique, à identifier les lacunes thérapeutiques existantes dans les maladies pédiatriques et pour lesquelles des connaissances plus complètes sur les stratégies de traitements pourraient être bénéfiques à la population pédiatrique. Cette nouvelle législation va aussi permettre la collection de données précliniques qui seront utilisées dans le développement de futurs essais cliniques.

De plus, sous l'autorité de la FDA, le NICHD doit :

- établir une liste prioritaire des besoins en thérapeutique pédiatrique, incluant les médicaments ou les indications nécessitant le plus rapidement des études chez les enfants,
- travailler en collaboration avec la FDA et les Instituts du NIH pour déterminer les besoins en données cliniques qui seraient nécessaires pour améliorer les thérapeutiques pédiatriques. La FDA notifie aux industriels les données nécessaires sur leurs médicaments et, en retour, cherche à savoir s'ils sont intéressés pour conduire les études correspondantes,
- développer des essais cliniques avec les instituts appropriés,
- négocier et attribuer les contrats,
- monitorer les essais cliniques,
- soumettre des données à la FDA pour évaluation,
- rendre les données cliniques disponibles au grand public.

Suite au BPCA, le NICHD, en consultation avec la FDA développe un processus qui doit prioriser les aires thérapeutiques pour identifier celles pour lesquelles des données sont nécessaires immédiatement et celles pour lesquelles les données peuvent attendre [32].

Ainsi aux Etats-Unis, de nombreux instituts travaillent en collaboration avec la FDA pour permettre l'établissement de lois ayant pour but de favoriser la recherche clinique chez les enfants et donc de réduire les risques liés à l'utilisation de médicaments qui ne sont pas dosés et formulés pour eux à l'origine.

3.2. LES TEXTES REGLEMENTAIRES

Après qu'une enquête ait été réalisée en 1973 aux Etats-Unis concernant l'utilisation de médicaments chez des enfants, il a été montré que 78 % des médicaments utilisés chez les enfants étaient contre-indiqués dans cette population ou bien présentaient un manque d'information quant à leur usage en pédiatrie. Après avoir, dans un premier temps, incité les fabricants de médicaments déjà commercialisés à colliger les données relatives à l'usage du produit dans la population pédiatrique, la FDA est devenue plus contraignante [9].

Les Etats-Unis ont pris l'initiative d'adopter un programme législatif ayant pour but de stimuler la recherche dans le domaine des médicaments pédiatriques. Après différentes tentatives ayant échoué, la FDA a mis en place une double série de règlements qui vont ont pour but de compenser les dépenses liées à la recherche réalisée par les industriels par une extension exclusive de l'AMM. Dans un même temps, elle impose des mesures obligatoires sans compensation.

3.2.1. PEDIATRIC LABELING REGULATION

En 1994, la FDA a mis en place un règlement demandant aux industriels de compiler les données existantes et de déterminer si ces données sont suffisantes pour confirmer la rédaction d'informations supplémentaires dans leur AMM pour une utilisation en pédiatrie. Si tel est le cas, ils devaient alors envoyer à la FDA les nouveaux termes de l'application de leur médicament afin que le changement de leur AMM soit autorisé.

Mais peu d'industriels y ont répondu positivement et le nombre d'AMM pédiatrique n'a pas beaucoup augmenté [7].

3.2.2. PEDIATRIC PLAN

En 1994, le Centre pour l'Evaluation et la Recherche de Médicaments ainsi que le Centre pour l'Evaluation et la Recherche en Biologie de la FDA ont mis en place le Pediatric Plan dans l'intention d'encourager les laboratoires à volontairement ajouter des données pédiatriques pendant les phases de recherche et après la commercialisation du produit.

Le Pediatric Plan de 1994 établi par la FDA permettait de délivrer des autorisations de mises sur le marché pour des médicaments pour enfants sur la base d'études d'efficacité chez les adultes et d'études additionnelles de pharmacocinétique, pharmacodynamie et de sécurité chez des enfants. Si le développement de la maladie et la réponse au médicament sont identiques chez les enfants et les adultes alors l'AMM est délivrée. Bien que ce texte ait été rédigé pour augmenter le nombre d'AMM pédiatriques, seul un petit nombre d'études ont résulté de ce texte car il se base sur une action volontaire de la part des industriels, tout comme le précédent [7].

3.2.3. PEDIATRIC RULE

Cette réglementation a été proposée en 1997, finalisée en 1998 et devenue le Pediatric Research Equity Act en 2003. Elle demande à ce que les industriels fabriquant de nouveaux médicaments ou ayant déjà des médicaments sur le marché conduisent des études pour fournir des informations quant à l'utilisation de ces produits chez les enfants.

Par cette loi, la FDA est autorisée à exiger la réalisation d'essais et/ou le développement d'une forme pédiatrique pour certains nouveaux médicaments ou déjà commercialisés. Plusieurs conditions sont requises :

- le produit doit être susceptible d'être utilisé chez un nombre suffisant d'enfants,
- s'il est susceptible de produire un bénéfice supérieur aux thérapies existantes pour la population pédiatrique,
- si les informations incomplètes présentes dans le RCP peuvent entraîner des risques significatifs pour les patients qui s'y fient. [4]

Le Pediatric Rule propose de créer une sous-section relative à l'utilisation pédiatrique des médicaments dans l'AMM. Cette section serait spécifiquement destinée à l'usage des médicaments chez les enfants et cela impliquerait également que tous les médicaments devront être étudiés dans la population pédiatrique [9].

Le but du Pediatric Rule est de s'assurer que les notices des nouveaux médicaments qui peuvent être utilisés chez les enfants ou qui offrent de réels bénéfices comparés aux traitements existants

comportent toutes les informations concernant la pédiatrie. Cette information doit être complétée au moment de l'AMM ou dans les 15 mois qui suivent. Le but est d'inclure des études pédiatriques dans le processus du développement des médicaments, systématiquement et le plus tôt possible, afin d'obtenir des données en même temps chez l'enfant et chez l'adulte. Dans la pratique, l'intention de la FDA n'était pas de ralentir l'accès aux médicaments pour adultes, mais plutôt d'encourager le développement des médicaments pour adultes et enfants.

Le Pediatric Rule propose d'autres arrangements, comme la création d'un groupe d'experts en pédiatrie en charge de la liste des priorités initiales, l'écriture des lignes directrices et l'établissement d'un protocole pour aider la FDA et les laboratoires pharmaceutiques qui souhaiteraient obtenir une AMM.

Mais suite à des pressions des laboratoires pharmaceutiques, un tribunal a jugé que la FDA devait arrêter d'avoir recours au Pediatric Rule pour demander des études supplémentaires chez l'enfant. En réaction à cela, le gouvernement américain a décidé que les besoins en santé publique devaient annuler les réclamations des industries pharmaceutiques et pour donner au Pediatric Rule les possibilités d'application nécessaires, il devait faire force de loi. Le congrès Américain a ainsi adopté le document nommé Pediatric Research Equity Act en 2003 comme un amendement au Federal Food, Drug and cosmetic Act. Cela autorise la FDA à demander à ce que la recherche soit poursuivie pour tous les médicaments concernant les enfants [7].

3.2.4. GUIDANCE FOR INDUSTRY : THE CONTENT AND FORMAT FOR PEDIATRIC USE SUPPLEMENT

Ce texte a été présenté par le Centre pour l'Évaluation et la Recherche de Médicaments ainsi que par le Centre d'Évaluation et de la Recherche en Biologie en mai 1996. Son but était de créer un guide que les compagnies pharmaceutiques pourraient utiliser pour fournir les informations nécessaires à l'utilisation en pédiatrie d'un médicament. Cette série de documents a été rendue disponible pour l'industrie dans un but pédagogique ; ils définissent les limites de ce qui est attendu dans les études à réaliser pour un usage pédiatrique par les laboratoires pharmaceutiques. A travers la publication de ces guides, la FDA exprime clairement qu'elle souhaite aider les

laboratoires pharmaceutiques à chaque étape du développement de médicaments destinés au marché pédiatrique [7].

3.2.5. PEDIATRIC EXCLUSIVITY PROVISION /ACT

Ce texte a été rédigé en 1997 et validé en 1998 entre le moment où le Pediatric Rule est sorti et le moment où il a été finalisé. Il a une période de validité de 3 ans. Il consiste pour la FDA à établir des contrats avec des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments utilisés chez l'enfant en l'absence de données. Si le laboratoire réalise dans le délai qui lui est imposé, le ou les essais pédiatriques qui lui sont demandés, il prolonge de 6 mois l'exclusivité de marché ou le brevet pour la substance active dans toutes ses indications et présentations ; ce qui représente des espoirs de gains souvent considérables [4].

L'extension du brevet de 6 mois pour une substance active pour toutes les indications n'est valable que lorsque les tests cliniques pédiatriques sont effectués et elle est valable uniquement pour la première demande d'autorisation de mise sur le marché de la substance active.

Le Pediatric Exclusivity Act n'oblige pas les laboratoires à avoir un programme de développement pédiatrique. Cependant, la FDA a un pouvoir parallèle basé sur le Pediatric Rule, pour demander à ce que certaines compagnies effectuent des essais cliniques pour des médicaments destinés aux enfants [7].

3.2.6. BEST PHARMACEUTICAL FOR CHILDREN ACT (BPCA)

Le système mis en place aux Etats-Unis apparaît comme offrant un intérêt et une efficacité pour obtenir des informations complètes sur les médicaments pédiatriques. Cependant, il était nécessaire d'en amender certains aspects. The Best Pharmaceutical for Children Act est promulgué le 4 janvier 2002 en tant qu'extension du Pediatric Exclusivity et cette nouvelle loi a une période de validité de 5 ans.

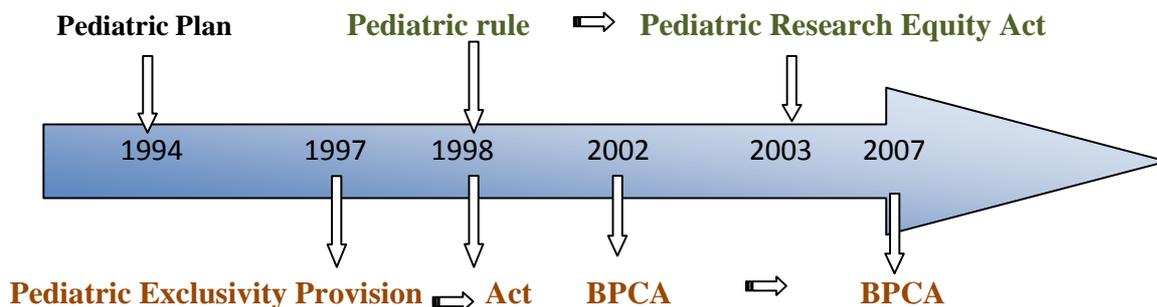
Le BPCA a maintenu le concept d'une période additionnelle de six mois d'exclusivité. Les incitations ont été renouvelées pour les compagnies qui conduisent des essais cliniques en pédiatrie. De plus, le texte fournit une liste annuelle des priorités et décrit les incitations financières et les informations concernant la prolongation du brevet.

Le type d'informations requis par la FDA est bien défini, et est basé sur les conditions de la santé publique. C'est en fait un contrat entre les laboratoires pharmaceutiques et la FDA. La FDA définit les essais cliniques qui nécessitent d'être réalisés et les délais pour les études. Une fois soumis, les résultats des études sont examinés par le bureau spécialisé en pédiatrie de la FDA, pour déterminer si les termes du contrat ont bien été respectés. Si tel est le cas, l'exclusivité additionnelle est garantie [7].

La FDA peut demander la réalisation d'études cliniques chez les enfants pour des médicaments déjà commercialisés. Par ailleurs, pour tout nouveau médicament, la demande d'enregistrement doit avoir fait l'objet d'études pédiatriques, à moins que le promoteur n'en soit dispensé. En contrepartie, des avantages sont consentis aux firmes : exclusivités commerciales, exonération de redevance, aide au développement. Ces mesures sont apparues comme positives puisqu'elles ont permis l'octroi d'AMM pour un usage pédiatrique à de nombreux produits [9].

En 2007, cinq ans plus tard, le BPCA a été de nouveau autorisé en tant que texte de loi. La législation étend ses dispositions fournissant une exclusivité de brevet additionnelle de 6 mois pour les médicaments qui bénéficient actuellement d'une AMM et qui sont testés pour un usage pédiatrique. Ce texte de loi étend et élargit même le programme de recherche du National Institut of Health qui a été établi dans le BPCA de 2002. Ainsi le National Institut of Child Health and Human Development travaille en collaboration avec les autres National Institut of Health et Centres sur un grand éventail de recherches pédiatriques [33].

3.2.7. RÉSUMÉ



3.3. EVALUATION ET ANALYSE DE CES REGLEMENTATIONS

Les principaux points de la nouvelle législation aux Etats-Unis sont :

- une facilitation des procédures règlementaires pour des dossiers pédiatriques,
- l'obligation d'un dossier pédiatrique pour tous les dossiers soumis à la FDA en vue de la commercialisation d'un nouveau médicament,
- l'établissement d'une liste de médicaments déjà commercialisés nécessitant une évaluation pédiatrique avec l'aide des sociétés des spécialités concernées,
- une mesure incitatrice pour les laboratoires pharmaceutiques sous la forme de six mois supplémentaires d'exclusivité pour le médicament (sous toutes ses formes galéniques, qu'elles soient destinées à l'enfant ou non) si le laboratoire répond aux attentes de la FDA concernant l'évaluation du médicament chez l'enfant [2].

L'expérience a montré que le Pediatric Rule a généré plus de demandes d'exclusivité pour les médicaments qui se sont le mieux vendus.

Pour les médicaments avec des cibles de marché modeste, l'approche par la Pediatric Exclusivity n'a pas été vraiment efficace.

Le Food and Drug Modernisation Act avec notamment le Pediatric Exclusivity et le Pediatric Research Equity Act ont encouragé la recherche de nouvelles données pour l'utilisation de médicaments chez les enfants. Ainsi, le 20 février 2009, plus de 260 AMM de produits étudiés grâce à ces deux lois ont été modifiées au niveau des informations pédiatriques qu'elles contenaient.

Grâce à la Pediatric Exclusivity, plus de 170 médicaments ont été étudiés et 159 ont eu de nouvelles données dans leur AMM pédiatrique dont :

- 45 médicaments avec de nouvelles données complémentaires de sécurité qui n'étaient pas connues avant,
- 27 médicaments ont de nouveaux dosages ou des modifications dans leurs dosages,
- 50 médicaments avec des données montrant qu'ils n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité chez les enfants [1].

Le processus était bien défini légalement. Un certain nombre d'avantages et d'inconvénients ont été observés. Les six mois d'exclusivité de vente des médicaments autorisés par cette réglementation ont été hautement incitatifs car ils sont liés à la substance active du médicament et non pas à la forme galénique dans laquelle le produit est délivré. Le nombre d'études qui ont été réalisées est remarquable.

La critique la plus fréquente concernant le système des Etats-Unis est l'encouragement excessif. Beaucoup pensent qu'une période additionnelle de 6 mois d'exclusivité retarde l'arrivée des médicaments génériques sur le marché. Pour cette raison, il a été suggéré de limiter l'application des 6 mois d'exclusivité aux indications pédiatriques. Cependant, cela réduit significativement l'effet d'encouragement qui était à l'origine de la grande incitation pour ces mesures [7].

La complexité des études chez les enfants a augmenté, avec des études d'efficacité et de sécurité représentant 40 % de l'ensemble des études pédiatriques conduites aux Etats-Unis en 2006 par rapport à 25 % en 2000. En parallèle, le coût des études augmente aussi progressivement depuis 2000 [1].

Les Etats Unis ont donc décidé de prendre des mesures qui lient des aspects d'encouragement financier avec des obligations de rendre des données concernant les enfants et ainsi de développer de nouveaux médicaments pour les enfants. Des mesures similaires sont indispensables dans l'Union Européenne, cependant cela doit se faire dans le contexte Européen.

4. LA LEGISLATION DANS L'UNION EUROPEENNE

L'introduction en janvier 2007 d'une réglementation portant sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie est représentative de la volonté de l'Union Européenne de développer la sécurité et l'efficacité des médicaments utilisés chez les enfants. En 1997, l'EMA avait mis au point une directive sur la mise en place d'essais cliniques pour des médicaments destinés aux enfants. Il s'agissait de la première législation traitant exclusivement des médicaments pour enfants. Ce texte soulignait notamment les problèmes que les autorités de santé avaient pour fournir des informations sûres quant à l'utilisation pédiatrique des médicaments lorsque les données ne sont pas incluses dans l'AMM. Pour tenter de résoudre ce problème, une table ronde d'experts s'était réunie, et avait recommandé un renforcement de la législation de l'Union Européenne : « pour imposer aux industriels pharmaceutiques de conduire des études pédiatriques sur des médicaments qui sont largement utilisés chez les enfants ou qui sont indiqués pour une maladie très grave. » [34]

Elle a été suivie par l'ICH E11 en 2000. Ces deux textes ont encouragé les industriels à mener des essais cliniques chez les enfants lorsque cela devenait nécessaire, mais ces essais n'avaient pas encore de bornes légales.

La nouvelle réglementation de l'Union Européenne a mis 10 ans avant de voir le jour, période pendant laquelle les Etats-Unis ont élaboré une loi visant les mêmes objectifs.

4.1. LA NOUVELLE REGLEMENTATION DE 2007

Le Règlement n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur le 26 janvier 2007 (*cf. annexe 1.*). Ce règlement a pour principaux objectifs de :

- faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique,
- améliorer la mise à disposition d'informations pour les médecins et le grand public sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant [35].

Ce règlement doit en même temps éviter la réalisation d'essais cliniques non nécessaires chez les enfants tout en ne retardant pas les autorisations de mises sur le marché pour la population adulte.

Ce texte tient compte de plusieurs catégories de médicaments :

- médicaments en développement,
- médicaments déjà autorisés et couverts par des droits de brevet,
- médicaments déjà autorisés et plus couverts par des droits de brevet [36].

Dans ce règlement une clause impose que toutes les demandes d'AMM pour un nouveau médicament (incluant les médicaments traitant les maladies orphelines) doivent contenir les résultats d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) précédemment autorisé. Cependant cela ne doit pas seulement affecter les nouveaux médicaments. Si les industriels souhaitent avoir une AMM pour une nouvelle indication d'un médicament déjà existant et toujours protégé par un brevet, ou une nouvelle forme pharmaceutique ou même une nouvelle voie d'administration, alors un PIP doit être accepté.

Le PIP doit contenir les détails de toutes les études nécessaires pour permettre l'utilisation du médicament dans les groupes d'âges à considérer. Le PIP doit être soumis en même temps que les études de pharmacocinétique chez l'adulte.

La position par défaut de la législation est que chaque médicament en développement doit avoir un PIP qui puisse fournir des informations pour tous les groupes d'âges.

S'il n'y a pas d'indication spéciale dans un groupe d'âge particulier ou chez les enfants alors l'industriel peut demander une dérogation. Dans la plupart des cas, il est aussi possible de reporter le début des études chez les enfants jusqu'à ce que de plus amples informations soient disponibles à partir des études réalisées chez les adultes.

Les nouveaux médicaments ne peuvent pas recevoir d'AMM sans qu'un PIP ou une dérogation ne soit approuvé. Dans le cas d'un report, l'information pédiatrique sera fournie après la première AMM chez les adultes.

Une série d'incitations et de conditions pour les compagnies pharmaceutiques ont été instituées dans le texte du règlement. Les incitations pour les industriels ne prennent effet que lorsque les résultats du PIP sont soumis. Ils bénéficient alors de 6 mois de protection supplémentaire de leur brevet par une extension du Certificat Complémentaire de Protection (CCP). Cette prolongation du CCP est automatique lorsque le médicament est autorisé dans tous les Etats membres et que les informations nécessaires (positives ou négatives) des études pédiatriques sont incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Cette extension ne dépend pas d'une indication pédiatrique suite au PIP [37].

4.1.1. LES OBLIGATIONS DES INDUSTRIELS

Le règlement pédiatrique prévoit une entrée en force échelonnée dans le temps avec des obligations concernant le développement des médicaments pédiatriques utilisés chez les enfants, selon le type de médicament concerné, comme décrit ci-dessous.

4.1.1.1. POUR LES MEDICAMENTS NON ENCORE AUTORISES AU 26 JUILLET 2008 :

L'exigence d'un PIP vise à s'assurer que le développement de médicaments à usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement des médicaments en s'inscrivant dans le cadre du

programme de développement des produits pour adultes. En effet, le règlement prévoit que pour toute demande d'AMM portant sur un médicament qui n'est pas autorisé dans l'Union Européenne à sa date d'entrée en vigueur, le demandeur doit présenter, outre les informations habituelles, les résultats de toutes les études réalisées chez l'enfant, conformément au PIP. Le document sur lequel se fondent les études sur les enfants devra être approuvé par le Comité Pédiatrique de l'EMA qui prendra en compte deux principes fondamentaux : les études ne doivent être réalisées que si on attend un avantage thérapeutique pour les enfants et si les exigences applicables aux études sur les enfants ne doivent pas avoir pour effet de retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations [37].

Le PIP doit préciser le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise, en vue d'adapter la formulation du médicament de façon à rendre l'utilisation de celui-ci plus acceptable, plus facile, plus efficace ou plus sûre pour les enfants. Ce document doit être présenté à un stade précoce du développement du produit, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études de pharmacocinétiques humaines effectuées sur les adultes afin, d'une part que les études pédiatriques puissent être conduites en temps opportun avant le dépôt de la demande d'AMM et d'autre part, d'instaurer au plus vite un dialogue entre le promoteur et le Comité Pédiatrique [9].

Toute nouvelle demande d'AMM nécessite, selon l'article 7 du règlement, une obligation d'inclure soit les résultats des études menées (conduites selon le Plan d'Investigation Pédiatrique) soit d'inclure la décision de l'EMA d'une dérogation ou d'un report du PIP pour l'AMM.

4.1.1.2. POUR LES MÉDICAMENTS DÉJÀ AUTORISÉS ET/OU COUVERTS PAR UN BREVET OU UN CCP

L'obligation de présenter des résultats d'études pédiatriques est étendue aux médicaments déjà autorisés dans l'Union Européenne et protégés par un brevet (ou par un CCP) lors de l'introduction d'une demande d'enregistrement portant sur une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration [9].

4.1.2. LES DEROGATIONS ET REPORTS POSSIBLES DU PIP

Une demande de dérogation au développement du PIP peut être effectuée si le produit n'a pas d'intérêt chez l'enfant. De la même façon, une demande de report du programme de développement pédiatrique du produit peut être demandée par les industriels. Dans les deux cas, la demande devra être justifiée [38].

Les dérogations prévues à l'obligation de présenter des données collectées dans la population pédiatrique s'appliquent si :

- le médicament n'offre pas de garanties suffisantes,
- la maladie n'existe que chez les adultes,
- le médicament n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les enfants.

L'EMA est en charge des dérogations par classe thérapeutique ou pour un produit spécifique à la demande du futur titulaire de l'AMM. L'Agence Européenne tient à jour une liste de ces dérogations telle que l'a établi le Comité Pédiatrique [9].

Par ailleurs, lors de la présentation d'un PIP, le demandeur peut solliciter un report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le plan précédemment approuvé, et ce pour des raisons techniques ou de santé publique. Ce report sera accordé dès que la réalisation d'études sur la population pédiatrique nécessite au préalable l'achèvement des études sur la population adulte ou lorsque les essais cliniques chez les enfants prennent plus de temps que ceux réalisés chez les adultes.

Enfin l'article 9 du règlement exclut du champ d'application de l'exigence d'un PIP certaines catégories de médicaments :

- les médicaments génériques,
- les médicaments homéopathiques,
- les médicaments d'usage médical bien établi,

- les médicaments traditionnels à base de plantes [9].

Ce sont des médicaments qui, en raison de leur composition, ou de leur utilisation, font l'objet de procédure d'enregistrement simplifiée :

- pour les médicaments d'usage médical établi depuis au moins dix ans dans la Communauté Européenne et qui présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau de sécurité acceptable, les résultats des essais précliniques et cliniques sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée,
- pour les médicaments traditionnels à base de plantes qui sont utilisés depuis 30 ans avant la date d'introduction de la demande dont au moins 15 ans dans la Communauté Européenne, les résultats des essais sont aussi remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée,
- pour les médicaments génériques, ils bénéficient d'un dossier dit allégé, c'est-à-dire que le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques à l'appui de sa demande d'AMM [9].

4.1.3. LES INCITATIONS AUPRES DES INDUSTRIELS

Tout comme l'obligation de présenter un plan d'investigation pédiatrique, les incitations mises en place par le règlement sont similaires à celles développées aux Etats-Unis.

4.1.3.1. EXCLUSIVITE COMMERCIALE ET EXTENSION DE LA PROTECTION

L'ensemble des médicaments nécessaires à la population pédiatrique a été pris en compte lors de la rédaction du règlement Européen. Il distingue trois catégories de médicaments auxquels sont associés deux types de récompenses : d'une part, la prorogation des droits de propriété industrielle et d'autre part celle de la protection des données.

Pour les médicaments couverts par un brevet ou un CCP : lorsque la demande d'AMM comprend l'ensemble des résultats des études réalisées selon un PIP précédemment approuvé, la durée de protection conférée par le brevet ou le CCP peut être prorogée de 6 mois. Comme cette mesure récompense la réalisation d'études menées chez l'enfant et non la démonstration qu'un

médicament présente un rapport bénéfice/risque favorable à son utilisation chez l'enfant, elle sera appliquée même si l'indication pédiatrique n'est pas accordée au médicament. Toutefois, il faut que le produit soit autorisé dans tous les Etats membres. Pour améliorer les informations disponibles sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique, il convient d'inclure dans les informations relatives au produit des données pertinentes concernant son utilisation dans cette population. Aussi, les résultats des études effectuées (qu'ils soient positifs ou négatifs) doivent se retrouver dans le résumé des caractéristiques du produit et/ou dans la notice du médicament.

Pour les médicaments orphelins destinés à un usage pédiatrique : (c'est un médicament destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté Européenne et pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique). Une protection par un brevet est rare et afin d'inciter l'industrie pharmaceutique à investir dans leur développement, le règlement CE 141/2000 avait prévu une exclusivité commerciale de dix ans lors de la délivrance de l'AMM avec l'indication orphelin. Durant cette période, les autorités de tutelle doivent s'abstenir d'accepter toute autre demande d'AMM, d'accorder une telle autorisation ou de faire droit à une extension d'une AMM pour un médicament similaire. Le règlement CE 1901/2006 propose que la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin soit portée de 10 à 12 ans si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage pédiatrique sont intégralement respectées.

Pour les médicaments qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, il s'est avéré nécessaire de créer un nouveau type d'AMM. L'article 30 du règlement instaure l'AMM en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Il s'agit d'une AMM accordée pour un médicament qui n'est couvert ni par un CCP, ni par un brevet et qui couvre exclusivement les indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique. Cette autorisation ne concerne que les médicaments développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique. Lorsqu'un médicament obtiendra une AMM en vue d'un usage pédiatrique, son

promoteur bénéficiera d'une protection des données de 10 ans [37]. Durant cette période, les données qui ont permis l'élaboration du dossier de demande de PUMA ne peuvent être utilisées en vue d'une autre demande d'AMM. Cependant, ce système n'assure pas une protection aussi fiable que le CCP car il est indépendant des droits de propriété industrielle et ne garantit pas comme ces derniers, un monopole d'exploitation à son titulaire. En effet, d'autres industriels peuvent être capables de faire leurs propres études à partir du même médicament et cela peut potentiellement mener à une multiplication des études chez les enfants [9].

4.1.3.2. LES INCITATIONS FINANCIERES

Le règlement 1901/2006 prévoit un certain nombre d'incitations financières à la recherche portant sur les médicaments pédiatriques ou des allègements, voire des exonérations de redevances.

Deux mesures ont été adoptées dès 2003 pour cela : tout d'abord les médicaments pédiatriques échappent au système de régulation financière annuelle. En effet, tous les ans le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) fixe un taux d'évolution des ventes de l'ensemble du marché des médicaments remboursables divisés en catégories. Si l'évolution des ventes annuelles pour une catégorie est supérieure au taux fixé par le Comité, l'ensemble des entreprises exploitant des médicaments appartenant à cette catégorie et conventionnées avec le CEPS doivent verser une remise. Les médicaments pédiatriques appartenant à la liste des besoins pédiatriques établie par l'AFSSAPS bénéficient d'une exonération de remise.

Le prix des médicaments remboursables est négocié par voie conventionnelle avec le CEPS. Ce dernier tient compte d'un certain nombre de paramètres, dont l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport aux autres médicaments disponibles sur le marché. Cette ASMR est évaluée par la Commission de la Transparence selon une échelle allant de I à V. Pour les médicaments pédiatriques, le CEPS s'engage à fixer leur prix comme s'ils bénéficiaient d'un niveau d'amélioration du SMR supérieur à celui qui leur a été accordé par la Commission de la Transparence [7].

4.1.4. AUTRES PRINCIPAUX ELEMENTS DU TEXTE

Les principales mesures du règlement pédiatrique sont les suivantes :

- création d'un Comité Européen Pédiatrique à l'EMA,
- obligation de présenter un Plan d'Investigation Pédiatrique pour tout nouveau médicament au Comité Pédiatrique de l'EMA avec un système de récompenses financières pour les laboratoires pharmaceutiques qui s'engagent à développer des médicaments adaptés à la population pédiatrique,
- soutien au développement d'un Réseau Européen (European Paediatric Network) d'investigation clinique dans le domaine des médicaments en pédiatrie,
- amélioration de l'accès du public à diverses informations sur les thérapeutiques en pédiatrie, avec mise en place de deux bases de données :
 - base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT),
 - base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm) [35].

4.2. LE COMITE PEDIATRIQUE DE L'EMEA

Il a été créé pour permettre l'application du règlement du 26 janvier 2007 au niveau de l'Union Européenne.

4.2.1. SES MEMBRES

Il est composé de cinq membres du Comité des Produits Médicinaux destinés à l'Homme représentant cinq Etats membres de l'Union Européenne et des experts représentant chacun des 22 autres pays membres de l'Union Européenne. D'autres experts représentant l'Islande et la Norvège, six représentants des patients/familles et des organisations de santé sont conviés. Les membres ne doivent pas avoir de lien financier ou autre avec l'industrie pharmaceutique.

4.2.2. SES MISSIONS

La principale activité du Comité Pédiatrique est d'étudier les soumissions des PIPs. Aux termes de l'article 2 du règlement, ce dernier peut se définir comme un programme de recherche et de développement visant à garantir que les données nécessaires sont collectées pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique. Le PIP soumis (ou la demande de dérogation/report) doit être approuvé par le Comité Pédiatrique. Le PIP est soumis très tôt dans le développement du médicament donc certains aspects ne sont pas encore totalement détaillés. C'est pour cela que le Comité Pédiatrique a le pouvoir de demander des modifications ou des informations additionnelles à une date plus tardive.

Une fois que le Comité a reçu le PIP, il doit considérer si oui ou non les études proposées peuvent contribuer à de grands bénéfices thérapeutiques pour les enfants. Si non, le Comité Pédiatrique lui-même imposera une dérogation à fournir des données du PIP. Si une dérogation est autorisée, alors le produit ne bénéficiera pas des incitations financières qui sont proposées par le règlement [37].

L'approbation du PIP par le Comité Pédiatrique est donc nécessaire à l'obtention de l'AMM pédiatrique, ainsi qu'aux bénéfices financiers présentés dans le texte sous la forme de la

prolongation du brevet. Si un PIP n'est pas approuvé, l'industrie pharmaceutique peut le soumettre de nouveau une fois qu'il a été modifié.

Il a aussi un rôle de conseiller de l'EMA auprès de la Commission Européenne, par exemple au sujet des nouveaux symboles visibles sur chaque médicament qui sera utilisable chez l'enfant. Il donne aussi un avis scientifique sur les problèmes de communication relatifs à la conduite des essais cliniques chez les enfants et toutes les questions relatives à l'utilisation pédiatrique des médicaments [34].

Il appartient aussi à ce Comité de dresser un inventaire des besoins thérapeutiques dans la population pédiatrique, notamment en vue de déterminer les priorités de la recherche (*cf. annexe 2.*). Pour cela, il est tenu compte de :

- la prévalence des affections dans la population pédiatrique et de leur gravité,
- de la disponibilité et de l'adéquation des traitements alternatifs (y compris de leur efficacité et de leurs effets indésirables),
- de toute question de sécurité propre à la pédiatrie,
- des données émanant d'études réalisées dans des pays tiers [9].

Depuis 2009, le Comité Pédiatrique coordonne aussi le lancement d'un réseau de recherche européenne en pédiatrie à partir des réseaux nationaux pré-existants pour améliorer la qualité des essais réalisés en pédiatrie [39].

4.3. LES PARTICULARITES FRANCAISES

L'AFSSAPS s'est engagée à améliorer la prise en charge thérapeutique de l'enfant et veille particulièrement à la sécurité des médicaments utilisés chez l'enfant.

L'agence a pour mission principale l'évaluation des médicaments pédiatriques dans les aspects suivants :

- essais cliniques chez l'enfant,
- avis scientifiques pour soutenir le développement des médicaments adaptés à une utilisation chez l'enfant,
- évaluation des demandes d'AMM,
- autorisations temporaires d'utilisation des médicaments chez l'enfant,
- préparations hospitalières à usage pédiatrique,
- recommandations de bon usage des médicaments.

La France est largement impliquée dans l'aide à la rédaction et l'évaluation des Plans d'Investigation Pédiatrique, dont plus de 350 dossiers ont été soumis au Comité Pédiatrique Européen depuis juillet 2007. La France prend également en charge les nombreuses tâches additionnelles que le règlement pédiatrique assigne aux agences nationales de santé et de sécurité sanitaire.

Pour soutenir l'ensemble de ces missions, une nouvelle organisation a été mise en place au sein de l'AFSSAPS. Elle comporte :

- une Cellule des Médicaments Pédiatriques au sein de la Direction de l'Évaluation des Médicaments et des produits Biologiques qui coordonne les activités des groupes suivants ;
- un Groupe de Travail Pédiatrique pluridisciplinaire pour l'évaluation des Plans d'Investigation Pédiatrique,

- un Comité d'Orientation Pédiatrique dont les missions principales sont de contribuer à la sécurité d'utilisation des médicaments chez l'enfant et à favoriser l'amélioration des soins thérapeutiques chez l'enfant au niveau national.

Enfin, dans un contexte actuel d'innovation thérapeutique, l'AFSSAPS s'engage activement dans des actions d'accompagnement des industriels et des professionnels de santé dans le développement de médicaments adaptés aux enfants [35].

4.3.1. LES MISSIONS DE LA CELLULE DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

Les principales missions de cette cellule sont la coordination des activités relatives aux médicaments en pédiatrie ainsi que l'évaluation des PIPs du Comité Européen Pédiatrique.

Pour cela elle doit :

- faire une évaluation scientifique des dossiers des PIPs et élaborer des rapports d'évaluation des PIPs en coordination avec les autres départements,
- organiser et participer au groupe de travail sur les PIPs,
- participer aux avis scientifiques en pédiatrie au niveau Européen et national,
- contribuer aux nouvelles activités relatives à la mise en place du règlement relatif aux médicaments en pédiatrie (par exemple évaluer les besoins en médicaments pédiatriques).

4.3.2. LE GROUPE DE TRAVAIL PEDIATRIQUE

Il a été créé par décision du Directeur Général de l'AFSSAPS le 5 octobre 2007. Sa mission principale est de contribuer à l'évaluation des PIPs en fonction des critères établis par le Comité Pédiatrique de l'EMEA.

4.3.2.1. SES MEMBRES

Le Groupe de Travail des PIPs est constitué par un groupe pluridisciplinaire composé de 31 experts qui se réunissent chaque mois.

Les compétences recherchées des membres sont orientées vers la pédiatrie, mais s'étendent également aux champs d'expertises axés sur la problématique des médicaments adultes versus enfants et plus particulièrement :

- le domaine pharmaceutique: formulation galénique et problème de qualité spécifique à l'enfant, pour tout type de médicament,
- la toxicologie et l'expertise préclinique, dans le développement spécifique de l'enfant,
- la pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacodynamie, adaptées spécifiquement à la population pédiatrique,
- le domaine clinique : toutes les spécialités médicales, y compris médecine générale, avec un intérêt spécifique ou général porté sur les problématiques relatives à l'enfant,
- la méthodologie et les statistiques des essais cliniques chez l'enfant,
- l'épidémiologie et la pharmaco-épidémiologie axées sur la pédiatrie [38].

4.3.2.2. SES MISSIONS

Le PIP doit détailler le programme de développement envisagé pour le médicament pédiatrique et fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques dans le dossier final de demande d'AMM.

Le Groupe de Travail a pour mission d'évaluer en particulier les éléments suivants :

- l'intérêt et les besoins thérapeutiques de développer un médicament à usage pédiatrique dans l'indication et dans les catégories d'âge pédiatriques revendiquées,
- les mesures envisagées pour adapter la forme pharmaceutique du produit aux enfants en vue d'améliorer sa sécurité, son efficacité, son acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge,
- les études précliniques et les essais cliniques proposés dans le cadre du plan de développement pédiatrique du produit,

- le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.

Les autres missions de ce Groupe de Travail sont :

- la vérification de la correspondance entre les PIPs validés par le Comité Pédiatrique de l'EMA et la demande d'AMM réellement soumise au niveau européen ou national,
- l'expertise pédiatrique sur certains sujets relatifs aux demandes d'AMM. L'avis « ad-hoc » du Groupe sera alors sollicité en coordination avec ceux des autres Groupes de Travail concernés par les demandes d'AMM,
- un avis consultatif général sur des sujets spécifiques d'évaluation relatifs à la pédiatrie, après saisie de la Commission d'AMM, du Comité d'Orientation pédiatrique (COP) de l'AFSSAPS, ou d'autres instances internes à l'agence [38].

4.3.3. LE COMITE D'ORIENTATION PEDIATRIQUE

Le COP représente le groupe d'expertise de référence pour les sujets relatifs à la pédiatrie, à l'exclusion des PIPs.

4.3.3.1. SES MEMBRES

L'AFSSAPS a mis en place un Comité d'Orientation Pédiatrique composé de trente-sept experts externes qui se réunissent chaque trimestre.

De façon à assurer une réelle représentativité de l'ensemble des intervenants, les expertises et intérêts ciblés pour les membres du COP sont les suivants, de façon non exhaustive :

- expertise scientifique, généraliste ou spécialisée, en pédiatrie,
- intérêt portant sur les différentes problématiques en pédiatrie : médicaments, recherches et investigation en recherche clinique, aspects de santé publique en pédiatrie,
- membres des autres commissions de l'AFSSAPS (ex : Commission d'autorisation de mise sur le marché, Commission nationale de pharmacovigilance et autres groupes de travail)

ou du Comité Pédiatrique Européen représentants d'associations d'utilisateurs du système de santé,

- autres professionnels de santé impliqués dans les enjeux de santé en pédiatrie [40].

Par exemple, des experts pédiatres, néo-natologistes, pharmacologues le constituent, ainsi que des membres de la Direction Générale de la Santé et des représentants de l'industrie.

4.3.3.2. SES MISSIONS

Dans le contexte du nouveau règlement européen pédiatrique, le COP a pour missions principales de contribuer à la réflexion stratégique et à la définition des actions à mettre en place au niveau national ainsi que de répondre aux questions scientifiques pédiatriques émises par les instances internes de l'agence ou extérieures.

Selon le règlement européen pédiatrique, l'évaluation des besoins prioritaires des médicaments chez l'enfant sera réalisée par l'EMA (Comité Pédiatrique). Toutefois, le COP pourra être sollicité, en fonction de son expertise, pour rendre un avis sur les propositions préliminaires, notamment par l'intermédiaire des représentants français au Comité Pédiatrique.

Les principales attributions du COP incluent les missions suivantes :

- contribution à l'élaboration des actions générales relatives au règlement européen pédiatrique, des orientations stratégiques (actuelles et futures) et de sécurité relatives aux produits de santé,
- réflexion et participation à la définition et à la mise en place d'actions dans le cadre de l'application du règlement au niveau national,
- bilan de l'utilisation en pédiatrie des médicaments hors ou sans AMM,
- support au développement des réseaux d'investigations pédiatriques au niveau national dans le cadre du réseau européen,
- élaboration ou aide à l'élaboration de documents pédiatriques au niveau national (Recommandations thérapeutiques ou de bon usage des médicaments pédiatriques) ou

européen (lignes directrices de l'« Efficacy Working Group » de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)),

- expertises scientifiques ou techniques sur des questions pédiatriques générales ou spécifiques, notamment sur des points de sécurité sanitaire, d'AMM de médicaments ou de santé publique.

Le COP pourra aussi être saisi par l'agence et ses différentes instances pour tout problème relatif à la pédiatrie (exemples : essais cliniques, préparations hospitalières).

Par ailleurs, l'évaluation des PIPs est placée sous la responsabilité du Groupe de travail sur les plans d'investigation pédiatrique de l'AFSSAPS et afin d'assurer une cohérence dans l'expertise scientifique et les avis rendus par les deux instances, il est prévu qu'une coordination d'échange d'informations (notamment un bilan régulier sur l'activité des PIPs auprès du COP), soit mise en place. Cette cohérence est aussi assurée par l'intégration de membres du Groupe de travail sur les PIPs des médicaments à usage humain au COP [40].

Les conclusions du COP sont ensuite transmises à la Direction Générale de la Santé et aux représentants de l'industrie en vue d'obtenir des actions nationales. Ce type d'état des lieux se pratique dans chaque pays de l'Union Européenne et est coordonné à Londres depuis 2001 par un Pediatric Expert Group composé de pédiatres européens désignés comme experts. La France est un leader pour ce projet [4].

4.3.4. LE RESEAU D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE DES PRODUITS DE SANTE

Le RIPPS a été créé en 2005 par l'Inserm en collaboration avec la Société Française de Pédiatrie pour faciliter la réalisation d'essais cliniques chez les enfants au niveau national et en garantir la qualité.

Le réseau est une partie constituante du réseau européen coordonné par l'EMA dans le cadre du règlement européen sur les médicaments pédiatriques.

Ce réseau a pour mission :

- la participation à l'évaluation des médicaments,
- la réalisation d'études (recherche ou clinique), grâce aux partenariats parallèles avec des unités déjà existantes,
- la mise au point de méthodes d'investigation ou de recherche innovantes,
- l'activité d'enseignement et formation pour les différents acteurs (praticien, chercheurs, parents),
- le développement d'outils de communication entre les différents acteurs,
- la constitution d'un vivier de futurs experts auprès de l'EMA et des autorités réglementaires,
- la participation au réseau Européen prévu par l'EMA qui se constituera à partir des réseaux pédiatriques nationaux déjà existants dans divers pays : ce réseau Européen aura pour objectif d'encourager les essais cliniques de qualité qui répondent aux vrais besoins de l'enfant, avec des dosages pertinents [41].

Le RIPPS a été conçu dans le but de concentrer les compétences existantes sur tout le territoire Français, optimiser le fonctionnement des essais pédiatriques et augmenter ainsi les performances de chaque intervenant [35].

4.3.5. LES CICs PEDIATRIQUES

Il s'agit de structures hospitalo-universitaires et de recherche clinique, situés au sein du milieu hospitalier, dédiées à la recherche clinique en pédiatrie mettant à la disposition d'investigateurs :

- une équipe spécialisée,
- des lits dédiés à la recherche,
- des liens étroits avec les services cliniques et biologiques,
- des interactions entre les différentes unités de recherche clinique.

L'ensemble de ces CICs est régi par des procédures communes afin d'harmoniser leur pratiques et des ARCs de l'INSERM sont mis à leur disposition pour faciliter leur travail de recherche clinique. Ils bénéficient aussi d'un environnement adaptés aux enfants.

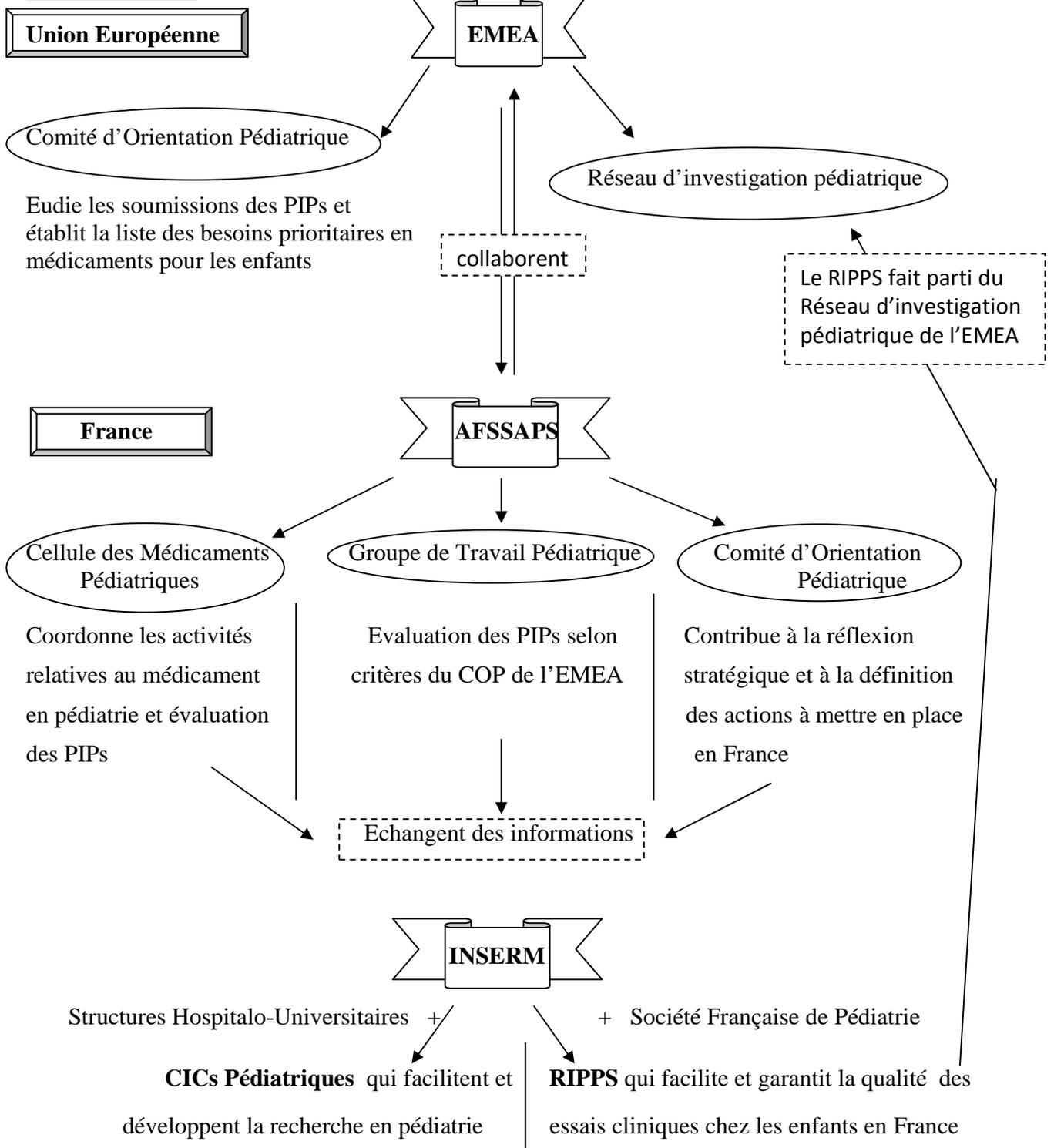
Leurs objectifs sont de :

- développer et faciliter la recherche clinique en pédiatrie (en évaluant des projets et leur faisabilité par rapport aux potentiels de recrutement de chaque CIC pédiatrique ou encore en harmonisant l'évaluation financière par exemple.),
- fédérer les compétences médicales et les techniques existantes,
- participer à la formation des acteurs de la recherche en pédiatrie [42].

Pour organiser ce réseau, des réunions nationales ont lieu 3 à 4 fois par an depuis 2004 et des conférences téléphoniques mensuelles depuis 2008 [43].

Des CICs pédiatriques sont présents à Paris, Strasbourg, Lyon, Bordeaux, Toulouse, Marseille, Poitiers, Lille, Tours, Dijon, Clermont-Ferrand, Montpellier, Rouen et Nantes [42].

4.4. RESUME



4.5. LES CONSEQUENCES DE CE REGLEMENT

Deux points sont particulièrement importants à citer dans le contexte de ce règlement : pour maximiser les bénéfices de cette législation sur les médicaments à utilisation pédiatrique pour les enfants, les duplications d'études doivent être évitées et les études présentées dans les PIPs doivent être de bonne qualité.

4.5.1. LES POINTS POSITIFS

L'EMA propose gratuitement des conseils portant sur la qualité des essais cliniques chez les enfants et les réglementations de pharmacovigilance. Elle doit aussi développer un réseau de travail à travers l'Europe sur les essais cliniques en pédiatrie, pour améliorer l'existence d'un travail international et la coordination des études et éviter une fois encore les duplications.

Un autre profil du règlement est que l'EMA désire garder un maximum de transparence pour cela, l'agence publiera une grande quantité d'informations relatives :

- au PIP (un registre de tous les médicaments avec des indications pédiatriques et des délais pour les mettre sur le marché),
- au Comité Pédiatrique (incluant ses membres et leurs qualifications, les opinions sur les applications individuelles des médicaments, les dérogations obtenues et un inventaire des besoins en thérapeutique pédiatrique),
- les noms des compagnies et des produits qui ont bénéficié ou échoué à l'agrément du PIP [34].

4.5.2. LES POINTS NEGATIFS

Le problème majeur touchant directement les enfants est le risque que les industriels réalisent des essais cliniques non nécessaires pour leur population. Prenons l'exemple des Etats-Unis : un grand nombre d'études pédiatriques a été réalisé pour des médicaments notamment anti-hypertenseurs, alors que l'incidence de l'hypertension dans la population pédiatrique est faible. Cela dans l'unique but de bénéficier des 6 mois de prolongation du brevet [34].

La législation de l'Union Européenne évite cela grâce à la précision dans le règlement que le PIP doit être positionné le plus tôt possible dans le développement des médicaments, et en ne faisant pas bénéficier de l'extension du Certificat Complémentaire de Protection des médicaments n'étant plus sous brevet [34].

L'un des principaux problèmes posé par ce règlement concerne l'extension du Certificat Complémentaire de Protection. Elle retarde l'arrivée des formulations génériques sur le marché, ce qui entraîne non seulement la colère des industriels produisant des médicaments génériques qui se sentent lésés, mais aussi une augmentation des coûts de remboursement pour l'Union Européenne [34].

Un autre problème posé à certains industriels est qu'ils ont dû abandonner des études pédiatriques en cours à l'époque où le règlement a été mis en place. En effet, le PIP alors soumis aux Agences d'après le schéma de l'étude qui avait été suivi depuis le début de celle-ci n'a parfois pas été accepté comme tel et les Autorités ont alors demandé des examens complémentaires dont les résultats ne sont pas toujours disponibles rétrospectivement. Les industriels se trouvant dans cette impasse n'ont d'autre choix que d'arrêter l'étude en question puisqu'aucune commercialisation du produit pour la population pédiatrique ne sera autorisée. Cela représente d'une part pour les industriels, un investissement à perte que cela soit en temps, en moyens techniques ou financiers. Cela ne les motive pas à plus s'investir dans la recherche chez les enfants et d'autre part pour les médecins qui s'étaient investis dans le projet, cela suscite une grande incompréhension car la pédiatrie était à l'époque et reste, malgré la mise en place de ce règlement, sous-représentée dans l'Union Européenne.

Aux Etats-Unis, la législation a été aussi critiquée dans plusieurs domaines. Par exemple, l'Exclusivité Pédiatrique accordée aux médicaments bénéficiant d'une AMM pédiatrique couvre l'utilisation du médicament non seulement pour les enfants, mais aussi pour les adultes. Les profits ainsi générés par les industriels peuvent être très vastes. Le même problème se pose dans l'Union Européenne puisque l'extension du Certificat Complémentaire de Protection s'applique aux indications pour enfants et adultes [7].

D'autres incertitudes existent à propos de la législation européenne : la balance entre les incitations promises aux industriels et le profit que ces derniers vont générés sera-t-elle positive ?

Par rapport à la législation des Etats-Unis, le règlement Européen inclus dans son texte la nécessité de réaliser un rapport par la Commission Européenne suite à son application. Ce rapport devra décrire les aspects positifs et négatifs de la mise en place de ce texte, incluant les aspects économiques et de santé publique.

L'ajout dans la législation de l'Union Européenne, d'un texte portant sur l'utilisation des médicaments chez les enfants signifie que l'Union Européenne et les Etats-Unis ont actuellement une approche similaire du développement des médicaments pédiatriques.

Ces deux entités demandent à l'industrie pharmaceutique de combler les besoins thérapeutiques des enfants en conduisant les études cliniques appropriées. Elles proposent des incitations financières aux industries qui y parviendront bien que finalement ces incitations soient plus petites dans l'Union Européenne à cause du plus faible prix des médicaments par rapport aux Etats-Unis. Il serait raisonnable d'imaginer que des industriels fassent passer leur produit auprès des deux agences (FDA et EMEA) en parallèle pour minimiser le temps et maximiser leurs profits [34].

Conclusion

Née en 1965, l'Europe du médicament avait pour principale préoccupation d'assurer la libre circulation des médicaments sur le territoire de ses états membres. Les premières directives concernaient tout naturellement les conditions de l'octroi de l'AMM et de son harmonisation. Puis sont venus les textes relatifs au bon usage du médicament, à sa publicité, à sa distribution en gros ou au détail.

Depuis le début XIX^{ème} siècle, cette Europe du médicament se tourne de plus en plus vers des populations jusque là délaissées comme les malades souffrant de maladies rares en 2000 et aujourd'hui les enfants [9].

Les enfants comme les adultes, méritent d'avoir accès à des médicaments sûrs et efficaces. La règle de ne pas inclure d'enfants dans les essais thérapeutiques résulte du désir de les protéger des risques des expérimentations. Cependant, l'utilisation de médicaments et de doses dont l'efficacité et la tolérance n'ont pas été démontrées chez l'enfant doit elle-même être considérée comme de l'expérimentation.

L'absence d'études pédiatriques aboutit à des choix difficiles à prendre : les enfants malades se voient refuser un traitement ou inversement des médicaments leur sont administrés sans bénéficier d'études rigoureuses. La nécessité de mettre au point des traitements pédiatriques prometteurs doit être mise en balance avec la nécessité de protéger les enfants d'essais thérapeutiques inutiles concernant des médicaments qui seraient abandonnés en cours de développement [4].

Pour atteindre ce but, la FDA dans un premier temps puis l'EMA par la suite ont décidé de changer les réglementations existantes pour améliorer et développer la recherche clinique chez l'enfant. L'EMA et la FDA ont ainsi pu conclure un pacte qui permettra d'échanger des informations sur les problèmes pédiatriques, pour accélérer le développement global des médicaments pour enfants [34].

L'Union Européenne a mis en place le règlement CE n°1901/2006 en décembre 2006 concernant les essais cliniques pédiatriques. Il est devenu force de loi dès janvier 2007.

Au début de l'année 2008 un premier bilan a été réalisé en ce qui concerne les médicaments en développement pédiatrique. Juste un an après la mise en place de ce nouveau règlement, les résultats n'étaient pas encore là en termes de produits autorisés pour l'utilisation pédiatrique. Malgré tout, les compagnies présentaient de façon plus régulière des plans de développement pour essais pédiatriques afin d'obtenir l'AMM pour l'utilisation chez les enfants [44].

Fin 2008, un premier bilan des essais pédiatriques conduits a pu être réalisé par l'AFSSAPS. Il montre que 72 essais ont été menés en pédiatrie en 2008. Les domaines les plus fréquents sont la neurologie, l'oncologie et les maladies rares. Quatorze de ces essais ont été autorisés d'emblée [45].

Après ce premier pas de l'Union Européenne dans la législation concernant les essais cliniques en pédiatrie, c'est au tour des industriels et des chercheurs de jouer le jeu. Les mesures incitatives doivent être à la hauteur de la tâche que l'on demande aux industriels pour que ces derniers s'investissent complètement dans la recherche clinique en pédiatrie, en ayant conscience des enjeux qu'elle représente pour la qualité de vie des enfants de l'Union Européenne.

ANNEXES

Annexe 1. : Règlement CE n°1901/2006

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) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social européen **II**,

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité (2),

considérant ce qui suit:

- (1) Avant d'être mis sur le marché dans un ou plusieurs États membres, un médicament à usage humain doit généralement faire l'objet d'études approfondies, y compris des essais précliniques et cliniques, afin de garantir qu'il est sûr, de bonne qualité et efficace en vue de son utilisation sur la population cible.
- (2) Il arrive que de telles études n'aient pas été réalisées en vue d'un usage pédiatrique, et de nombreux médicaments actuellement utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés et autorisés à cet effet. L'action des seules forces du marché s'est révélée insuffisante pour stimuler des activités appropriées de recherche, de développement et d'autorisation de médicaments à usage pédiatrique.
- (3) Parmi les problèmes qu'entraîne l'absence de médicaments adaptés à la population pédiatrique, il convient de citer le manque d'informations concernant le dosage qui augmente les risques d'effets indésirables, et notamment de décès -, l'inefficacité du traitement due à un sous-dosage, le fait de priver la population pédiatrique du bénéfice des avancées thérapeutiques, de formulations et de modes de délivrance appropriés, et le recours en pédiatrie à des formulations magistrales ou officinales qui peuvent être de qualité médiocre.

- (4) Le présent règlement a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

- (5) S'il est vrai que la réglementation relative aux médicaments doit viser fondamentalement à préserver la santé publique, cet objectif doit être réalisé par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments sûrs à l'intérieur de la Communauté. Les différences qui existent entre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales sur les médicaments ont tendance à gêner les échanges intracommunautaires et affectent donc directement le fonctionnement du marché intérieur. Toute action visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique est donc justifiée dès lors qu'il s'agit d'éliminer ces obstacles ou d'en prévenir l'apparition. L'article 95 du traité constitue, par conséquent, la base juridique appropriée.

- (6) La mise en place d'un système associant obligations, récompenses et incitations s'est révélée nécessaire pour atteindre ces objectifs. La nature précise de ces obligations, récompenses et incitations devrait tenir compte du statut du médicament concerné. Le présent règlement devrait s'appliquer à l'ensemble des médicaments dont la population pédiatrique a besoin, de sorte que son champ d'application devrait s'étendre aux produits en cours de développement et non encore autorisés, aux produits autorisés qui sont protégés par des droits de propriété intellectuelle et à ceux qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle.

(1) JO C 267 du 27.10.2005, p. 1.

(2) Avis du Parlement européen du 7 septembre 2005 (00 C 193 E du 17.8.2006, p. 225), position commune du Conseil du 10 mars 2006 (00 C 132 E du 7.6.2006, p. 1) et position du Parlement européen du 1^{er} juin 2006 (non encore parue au Journal officiel), Décision du Conseil du 23 octobre 2006.

- (7) Les préoccupations suscitées par la conduite d'essais sur la population pédiatrique devraient être mises en balance avec les préoccupations éthiques que peut susciter l'administration de médicaments à une population sur laquelle ils n'ont pas encore été testés de manière appropriée. Il peut être remédié en toute sécurité aux risques que l'usage de médicaments non testés auprès de la population pédiatrique représente pour la santé publique en procédant à l'étude de médicaments destinés à cette population. Ces médicaments devraient être rigoureusement contrôlés et surveillés par l'application des exigences spécifiques visant à protéger la population pédiatrique qui participe à des essais cliniques dans la Communauté, énoncées dans la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (1).
- (8) Il convient d'instituer un comité scientifique, le comité pédiatrique, au sein de l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «Agence»), qui dispose du savoir-faire et des compétences nécessaires pour développer et évaluer tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques. Les dispositions régissant les comités scientifiques de l'Agence, tels qu'établies par le règlement (CE) n° 726/2004 (2), devraient s'appliquer au comité pédiatrique. Les membres de ce comité devraient, en conséquence, ne détenir aucun intérêt, financier ou de quelque autre nature, dans l'industrie pharmaceutique, susceptible d'affecter leur impartialité, s'engager à agir dans l'intérêt public et en toute indépendance, et enfin présenter une déclaration annuelle d'intérêts financiers. Le comité pédiatrique devrait être principalement chargé de l'évaluation scientifique et de l'approbation de plans d'investigation pédiatrique et du système de dérogations et de reports y afférent. Il devrait également jouer un rôle central dans le cadre des diverses mesures de soutien instaurées par le présent règlement. Dans ses activités, le comité pédiatrique devrait tenir compte des importants bénéfices thérapeutiques potentiels pour les patients en pédiatrie participant aux études ou pour la population pédiatrique d'une manière générale, y compris de la nécessité d'éviter des études inutiles. Le comité pédiatrique devrait se conformer aux exigences communautaires existantes, notamment à la directive 2001/20/CE et à la ligne directrice E11 de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) relative au développement de médicaments pédiatriques, tout en évitant que les exigences applicables aux études pédiatriques retardent l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.
- (9) Il convient d'établir les procédures à suivre par l'Agence pour approuver ou modifier un plan d'investigation pédiatrique, qui est le document sur lequel devraient
- reposer le développement et l'autorisation de médicaments pédiatriques. Le plan d'investigation pédiatrique devrait comprendre un calendrier détaillé et décrire les mesures proposées pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique. Cette dernière étant en fait constituée de plusieurs sous-ensembles de populations, le plan d'investigation pédiatrique devrait préciser les sous-ensembles de populations à étudier, ainsi que les moyens à mettre en œuvre et les délais à respecter pour ce faire.
- (10) L'introduction du plan d'investigation pédiatrique dans le cadre juridique relatif aux médicaments à usage humain 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. Aussi convient-il de présenter les plans d'investigation pédiatrique à un stade précoce du développement du produit afin, le cas échéant, que les études pédiatriques puissent être conduites en temps opportun avant le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Il y a lieu de fixer un délai pour la présentation des plans d'investigation pédiatrique afin d'assurer l'ouverture rapide d'un dialogue entre le promoteur et le comité pédiatrique. En outre, la présentation, à un stade précoce, d'un plan d'investigation pédiatrique accompagné de la présentation d'une demande de report, tel que décrit plus bas, permettra d'éviter tout retard d'autorisation pour les autres populations. Le développement des médicaments étant un processus dynamique tributaire des résultats des études en cours, il convient de prévoir la possibilité de modifier, si nécessaire, un plan déjà approuvé.
- (11) Dans le cas de médicaments nouveaux et de médicaments autorisés qui sont protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, il est nécessaire de prévoir l'obligation de présenter, soit les résultats d'études pédiatriques réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, soit un document attestant l'obtention d'une dérogation ou d'un report lors de la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une demande portant sur une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. Le respect de cette obligation devrait être évalué sur la base du plan d'investigation pédiatrique. Toutefois, cette obligation ne devrait s'appliquer ni aux médicaments génériques ou biologiques similaires, ni aux médicaments autorisés selon la procédure de l'usage médical bien établi, ni aux médicaments homéopathiques et traditionnels à base de plantes, autorisés selon les procédures d'enregistrement simplifiées prévues par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (3).

(1) JOL 121 du 1.5.2001, p. 34.

(2) Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments 00 L 36 du 30.4.2004, p. 1).

(3) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2004/27/CE 00 L 136 du 30.4.2004, p. 34).

- (12) Il convient de prévoir que la recherche concernant l'usage pédiatrique des médicaments non couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection sera financée dans le cadre des programmes de recherche communautaires.
- (13) Afin de garantir que la recherche pédiatrique est conduite exclusivement pour répondre aux besoins thérapeutiques de la population pédiatrique, il est nécessaire d'établir des procédures permettant à l'Agence de déroger à l'obligation visée au considérant II pour des produits spécifiques ou pour certaines classes ou parties de classes de médicaments, les dérogations devant ensuite être rendues publiques par l'Agence. Compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques et médicales, il convient de prévoir la possibilité de modifier les listes de dérogations. Cependant, si une dérogation est révoquée, cette obligation ne devrait pas être applicable pendant une durée donnée, laissant au moins le temps d'approuver un plan d'investigation pédiatrique et d'entreprendre des études pédiatriques avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché.
- (14) Dans certains cas, l'Agence devrait retarder la mise en œuvre ou l'achèvement de la totalité ou d'une partie des mesures figurant dans un plan d'investigation pédiatrique afin d'assurer que les recherches entreprises offrent toutes les garanties éthiques et de sécurité et que l'obligation de présenter des données issues d'études pédiatriques ne soit pas de nature à bloquer ou à retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.
- (15) À titre d'incitation, l'Agence devrait fournir gratuitement des conseils scientifiques aux promoteurs qui développent des médicaments pédiatriques. Pour assurer la cohérence scientifique, elle devrait coordonner l'action du comité pédiatrique et celle du groupe scientifique consultatif du comité des médicaments à usage humain, et gérer les relations entre le comité pédiatrique et les autres comités et groupes de travail communautaires actifs dans le domaine pharmaceutique.
- (16) Il ne convient pas de modifier les procédures existantes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain. Cependant, il résulte de l'obligation visée au considérant II que les autorités compétentes devraient vérifier la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé ainsi que toute dérogation ou tout report au stade de validation atteint pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché. L'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments pédiatriques et la délivrance des autorisations de mise sur le marché devraient rester du ressort des autorités compétentes. Il convient de prévoir de demander l'avis du comité pédiatrique sur la conformité, ainsi que sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments pédiatriques.
- (17) Afin d'informer les professionnels de santé et les patients sur la sécurité et l'efficacité de l'usage des médicaments pédiatriques, et par souci de transparence, des précisions concernant les résultats des études pédiatriques et le point des plans d'investigation pédiatrique, des dérogations et des reports devraient être incluses dans les informations relatives au produit. Lorsque toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique ont été réalisées, mention devrait en être faite dans l'autorisation de mise sur le marché, et leur réalisation devrait servir de base à l'octroi des récompenses dont les entreprises peuvent bénéficier en cas de conformité.
- (18) Afin de reconnaître les médicaments dont l'utilisation en pédiatrie est autorisée et d'en permettre la prescription, il convient de prévoir que l'étiquette des médicaments bénéficiant d'une indication pédiatrique porte un symbole qui sera choisi par la Commission, sur recommandation du comité pédiatrique.
- (19) Afin de mettre en œuvre des mesures d'incitation en faveur des produits autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, il est nécessaire de créer un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, à savoir l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Celle-ci devrait être accordée sur la base des procédures existantes d'autorisation de mise sur le marché, mais devrait s'appliquer aux seuls médicaments développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique. Un médicament dont l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique a été accordée devrait pouvoir conserver la même dénomination commerciale que le produit correspondant autorisé pour l'adulte afin de profiter de la notoriété de ce produit, tout en bénéficiant de l'exclusivité des données associée à une nouvelle autorisation de mise sur le marché.
- (20) Une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique devrait comprendre des données relatives à l'usage du produit au sein de la population pédiatrique, collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé. Ces données peuvent provenir de la littérature publiée ou d'études nouvelles. Une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique devrait aussi pouvoir faire référence à des données contenues dans le dossier d'un médicament qui est ou a été autorisé dans la Communauté. Cette disposition vise à inciter encore davantage les petites et moyennes entreprises, y compris les fabricants de médicaments génériques, à développer des médicaments pédiatriques non protégés par un brevet.
- (21) Le présent règlement devrait prévoir des mesures visant à garantir un accès aussi large que possible de la population communautaire aux nouveaux médicaments testés et adaptés à un usage pédiatrique, et à réduire au minimum le risque que des récompenses et incitations communautaires soient accordées en excluant certaines parties de la population pédiatrique communautaire de l'accès à un médicament nouvellement autorisé. Une demande d'autorisation de mise sur le marché, y compris en ~~v122~~ un usage pédiatrique, qui contient les résultats d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, devrait pouvoir bénéficier de la procédure centralisée communautaire prévue aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004.

- (22) 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, il y a lieu de faire obligation au titulaire de l'autorisation de mettre le produit sur le marché en tenant compte des informations pédiatriques dans les deux ans suivant la date d'approbation de l'indication. Il convient que cette exigence ne porte que sur des produits déjà autorisés et non sur des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
- (23) Il convient d'établir une procédure optionnelle permettant d'obtenir un avis unique au niveau communautaire en ce qui concerne un médicament autorisé au niveau national dès lors que des données pédiatriques collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé font partie de la demande d'autorisation de mise sur le marché. À cet effet, la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE pourrait être appliquée. Elle permettra l'adoption d'une décision communautaire harmonisée relative à l'usage pédiatrique de ce médicament et son inclusion dans toute information nationale relative au produit.
- (24) Il est essentiel de veiller à ce que les mécanismes de pharmacovigilance soient adaptés pour répondre aux défis particuliers que pose la collecte de données sur la sécurité auprès de la population pédiatrique, y compris de données sur les éventuels effets à long terme. L'efficacité auprès de la population pédiatrique peut également exiger une étude complémentaire après la délivrance de l'autorisation. Aussi, toute demande d'autorisation de mise sur le marché incluant les résultats d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé devrait-elle également obligatoirement préciser les modalités proposées par le demandeur pour assurer le suivi à long terme des effets indésirables éventuels du médicament, ainsi que de son efficacité sur la population pédiatrique. En outre, s'il existe des motifs de préoccupation particuliers, le demandeur devrait présenter et mettre en œuvre un système de gestion des risques et/ou il devrait mener des études spécifiques après la mise sur le marché pour que l'autorisation de mise sur le marché puisse lui être accordée.
- (25) Il est nécessaire d'assurer, dans l'intérêt de la santé publique, que des médicaments sûrs et efficaces, autorisés pour des applications pédiatriques développées au titre du présent règlement, soient constamment disponibles. Si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché compte retirer du marché un médicament de cette nature, des dispositions devraient être prévues pour permettre à la population pédiatrique de continuer d'avoir accès à ce médicament. Afin de contribuer à ce résultat, l'Agence devrait être informée en temps utile de toute intention en ce sens et elle devrait rendre celle-ci publique.
- (26) Dans le cas des produits pour lesquels des données pédiatriques doivent être présentées, si toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé sont réalisées, si le produit est autorisé dans
- tous les États membres et si des données pertinentes sur les résultats des études sont incluses dans les informations relatives au produit, une récompense devrait être accordée sous la forme d'une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection instauré par le règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil (1). Toute décision prise par les autorités des États 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.
- (27) Une demande de prorogation du certificat en vertu du présent règlement ne devrait être admissible que quand un certificat est délivré au sens du règlement (CEE) n° 1768/92.
- (28) Comme la récompense porte sur la réalisation d'études pédiatriques et non la démonstration de la sécurité et de l'efficacité d'un produit auprès de la population pédiatrique, elle devrait être accordée même si l'indication pédiatrique n'est pas autorisée. Toutefois, pour améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein de la population pédiatrique, il convient d'inclure dans les informations relatives au produit autorisé des données pertinentes concernant son utilisation sur des populations pédiatriques.
- (29) Conformément au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (2), les médicaments désignés comme médicaments orphelins bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans lors de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché avec l'indication orpheline. Comme ces produits ne sont souvent pas protégés par un brevet, la récompense sous forme de prorogation du certificat complémentaire de protection ne peut pas être appliquée et, lorsqu'ils sont protégés par un brevet, une telle prorogation constituerait une double incitation. C'est pourquoi, dans le cas des médicaments orphelins, au lieu d'une prorogation du certificat complémentaire de protection, la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin devrait être portée de dix à douze ans si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage pédiatrique sont intégralement respectées.
- (30) Les mesures prévues par le présent règlement ne devraient pas exclure l'octroi d'autres incitations ou récompenses. Afin d'assurer la transparence des différentes mesures existant au niveau communautaire et dans les États membres, la Commission devrait dresser une liste détaillée de l'ensemble des incitations disponibles, sur la base d'informations communiquées par les États membres. Les mesures prévues par le présent règlement, y compris l'approbation des plans d'investigation pédiatrique, ne devraient pas pouvoir être invoquées pour bénéficier d'autres incitations communautaires destinées à soutenir la recherche, telles que le financement de projets de recherche au titre des programmes-cadres pluriannuels de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration.

(1) JO L 182 du 27.12.1992, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par l'acte d'adhésion de 2003.

(2) JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

- (31) Afin d'améliorer la disponibilité d'informations sur l'usage pédiatrique des médicaments et d'éviter la répétition inutile d'études pédiatriques qui n'ajoutent rien au savoir collectif, la base européenne de données prévue à l'article II de la directive 2001/20/CE devrait comprendre un registre européen des essais cliniques portant sur les médicaments à usage pédiatrique qui garde trace de toutes les études pédiatriques en cours, achevées ou auxquelles il a été mis fin prématurément, menées tant dans la Communauté que dans des pays tiers. Une partie des informations introduites dans la base de données concernant les essais cliniques pédiatriques, ainsi que des données relatives aux résultats de tous les essais cliniques pédiatriques présentés aux autorités compétentes, devrait être rendue publique par l'Agence.
- (32) Après avoir consulté la Commission, les États membres et les parties intéressées, le comité pédiatrique devrait dresser l'inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie et devrait en assurer la mise à jour régulière. Cet inventaire devrait recenser les médicaments existants qui sont utilisés en pédiatrie et mettre en évidence les besoins thérapeutiques de la population pédiatrique et les priorités en matière de recherche et développement. Les entreprises devraient ainsi pouvoir détecter aisément les opportunités de développement économique, le comité pédiatrique devrait être à même de mieux juger de la nécessité des médicaments et des études lorsqu'il évalue des projets de plans d'investigation pédiatrique, de dérogations et de reports, et les professionnels de santé et les patients devraient disposer d'une source d'informations susceptible d'éclairer leurs décisions en matière de choix de médicaments.
- (33) Les essais cliniques sur la population pédiatrique peuvent requérir un savoir-faire, une méthodologie et, parfois, des infrastructures spécifiques, et devraient être conduits par des chercheurs dûment qualifiés. Un réseau établissant le lien entre les initiatives nationales et communautaires existantes et les centres d'études, destiné à réunir les compétences nécessaires au niveau communautaire, et prenant en considération les données existant au niveau communautaire et des pays tiers, faciliterait la coopération et permettrait de prévenir la répétition inutile d'études. Ce réseau devrait contribuer à renforcer les fondations de l'Espace européen de la recherche dans le cadre des programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration, bénéficier à la population pédiatrique et représenter une source d'information et de savoir-faire pour l'industrie.
- (34) Dans le cas de certains produits autorisés, il se peut que des entreprises pharmaceutiques disposent déjà de données sur la sécurité ou l'efficacité des médicaments utilisés en pédiatrie. Afin d'améliorer les informations disponibles relatives à l'usage des médicaments au sein des populations pédiatriques, les entreprises qui détiennent de telles données devraient être tenues de les communiquer à toutes les autorités compétentes des États membres où le produit est autorisé. Ce faisant, les données pourraient être évaluées et, le cas échéant, des indications devraient être incluses dans les informations accompagnant les produits autorisés et destinées aux professionnels de santé et aux patients.
- (35) Il convient de prévoir un financement communautaire de toutes les activités du comité pédiatrique et de l'Agence qui résultent de la mise en œuvre du présent règlement, à savoir notamment l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique, les dispenses de redevances pour les conseils scientifiques, ainsi que les mesures d'information et de transparence, y compris la base de données sur les études pédiatriques et le réseau.
- (36) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission (1).
- (37) Il convient donc de modifier le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 en conséquence.
- (38) Étant donné que l'objectif du présent règlement, à savoir améliorer la disponibilité des médicaments testés en vue d'un usage pédiatrique, ne peut pas être réalisé de manière suffisante par les États membres et peut donc être mieux réalisé au niveau communautaire en raison de la possibilité de tirer parti du marché le plus vaste possible et d'éviter la dispersion de ressources limitées, la Communauté peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité. Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, le présent règlement n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre ces objectifs,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

TITRE I

DISPOSITIONS INTRODUCTIVES

CHAPITRE 1

Objet et définitions

Article premier

Le présent règlement établit des règles relatives au développement de médicaments à usage humain en vue de répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques de la population pédiatrique, sans soumettre des enfants à des essais cliniques ou autres inutiles et en conformité avec la directive 2001/20/CE.

Article 2

Outre les définitions figurant à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE, les définitions suivantes sont applicables aux fins du présent règlement:

1) "population pédiatrique": partie de la population à partir de la naissance jusqu'à dix-huit ans;

2) «plan d'investigation pédiatrique»: programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique;

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

4) «autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique»: autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait pas l'objet d'un certificat complémentaire de protection conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, et couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit concerné.

CHAPITRE 2

Comité pédiatrique

Article 3

1. Au plus tard le 26 juillet 2007, un comité pédiatrique est institué au sein de l'Agence européenne des médicaments instaurée en application du règlement (CE) n° 726/2004, ciaprès dénommée «Agence». Le comité pédiatrique est considéré comme institué une fois que les membres visés à l'article 4, paragraphe 1, points a) et b), ont été nommés.

L'Agence remplit les fonctions de secrétariat du comité pédiatrique et lui apporte un appui technique et scientifique.

2. Sauf indication contraire dans le présent règlement, le règlement (CE) n° 726/2004 est applicable au comité pédiatrique, y compris les dispositions en matière d'indépendance et d'impartialité de ses membres.

3. Le directeur exécutif de l'Agence veille à assurer une coordination appropriée entre le comité pédiatrique, d'une part, et le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif, d'autre part.

L'Agence définit des procédures spécifiques en vue d'éventuelles consultations entre eux.

Article 4

1. Le comité pédiatrique est composé de:

a) cinq membres du comité des médicaments à usage humain et leurs suppléants, nommés à ce comité conformément à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004. Ces cinq membres et leurs suppléants sont nommés au comité pédiatrique par le comité des médicaments à usage humain;

b) un membre et un suppléant désignés par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée par des membres désignés par le comité des médicaments à usage humain;

c) trois membres et trois suppléants désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les professionnels de santé;

d) trois membres et trois suppléants désignés par la Commission, sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt, après avis du Parlement européen, afin de représenter les associations de patients.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence.

Aux fins des points a) et b), les États membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'Agence, afin de s'assurer que la composition définitive du comité pédiatrique, y compris ses membres et leurs suppléants, couvre les domaines scientifiques pertinents pour les médicaments pédiatriques, à savoir au moins le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, les médecins généralistes, la pharmacie pédiatrique, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique.

Aux fins des points c) et d), la Commission tient compte des compétences des membres nommés au titre des points a) et b).

2. Les membres du comité pédiatrique sont nommés pour un mandat de trois ans renouvelable. Lors des réunions du comité pédiatrique, ils peuvent être accompagnés d'experts.

3. Le comité pédiatrique élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

4. Les noms et les qualifications des membres sont rendus publics par l'Agence.

Article 5

1. Lors de l'élaboration de ses avis, le comité pédiatrique met tout en œuvre pour parvenir à un consensus scientifique. Si ce consensus ne peut être atteint, le comité pédiatrique adopte un avis reflétant la position de la majorité des membres. L'avis mentionne les positions divergentes, avec leurs motifs. Cet avis est rendu accessible au public en vertu de l'article 25, paragraphes 5 et 7.

2. Le comité pédiatrique établit son règlement intérieur en vue de l'accomplissement de ses tâches. Ce règlement intérieur entre en vigueur après avis favorable du conseil d'administration de l'Agence et, ensuite, de la Commission.

3. Des représentants de la Commission, le directeur exécutif de l'Agence ou les représentants de ce dernier peuvent participer à toutes les réunions du comité pédiatrique.

Article 6

1. Les missions du comité pédiatrique sont notamment les suivantes:

- a) évaluer le contenu de tout plan d'investigation pédiatrique portant sur un médicament qui lui est soumis en vertu du présent règlement, et émettre un avis à ce sujet;
- b) évaluer les dérogations et les reports et émettre un avis à ce sujet;
- c) évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain, d'une autorité compétente ou du demandeur, la conformité d'une demande d'autorisation de mise sur le marché par rapport au plan d'investigation pédiatrique approuvé correspondant, et émettre un avis à ce sujet;
- d) évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain ou d'une autorité compétente, toute donnée recueillie conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé et émettre un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique;
- e) formuler des conseils sur le contenu et le format des données à collecter pour l'enquête visée à l'article 42;
- f) assister et conseiller l'Agence en ce qui concerne l'établissement du réseau européen visé à l'article 44;
- g) prêter son assistance scientifique lors de l'élaboration de tout document afférent à la réalisation des objectifs du présent règlement;
- h) formuler, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou à la demande de la Commission, des conseils relatifs à toute question liée aux médicaments destinés à la population pédiatrique;
- i) dresser un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et en assurer la mise à jour régulière, comme prévu à l'article 43;
- j) conseiller l'Agence et la Commission en ce qui concerne la communication des mesures disponibles pour la réalisation de recherches sur les médicaments pédiatriques;
- k) adresser une recommandation à la Commission en ce qui concerne le choix du symbole visé à l'article 32, paragraphe 2.

2. Dans l'exercice de ses fonctions, le comité pédiatrique examine si les études proposées permettent d'escompter un bénéfice thérapeutique important et/ou de répondre à un besoin

thérapeutique de la population pédiatrique. Le comité pédiatrique tient compte de toute information dont il dispose, y compris de tout avis, décision ou conseil adressé par les autorités compétentes de pays tiers.

TITRE II

EXIGENCES APPLICABLES AUX AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHAPITRE I

Exigences générales

Article 7

1. Une demande d'autorisation de mise sur le marché, présentée en application de l'article 6 de la directive 2001/83/CE et portant sur un médicament à usage humain qui n'est pas autorisé dans la Communauté à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'est réputée valable que si elle comprend, en plus des renseignements et documents visés à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, l'un des éléments suivants:

- a) les résultats de toutes les études effectuées et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé;
- b) une décision de l'Agence accordant une dérogation spécifique au produit;
- c) une décision de l'Agence accordant une dérogation par classe conformément à l'article II;
- d) une décision de l'Agence accordant un report.

Aux fins du point a), la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique concerné est également jointe à la demande.

2. Les documents présentés conformément au paragraphe 1 couvrent conjointement tous les sous-ensembles de la population pédiatrique.

Article 8

Dans le cas de médicaments autorisés qui sont couverts par un certificat complémentaire de protection, conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un certificat complémentaire de protection, l'article 7 du présent règlement est applicable aux demandes d'autorisation de nouvelles indications, y compris d'indications pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouvelles voies d'administration.

126

Aux fins du premier alinéa, les documents visés à l'article 7, paragraphe 1, concernent à la fois les nouvelles indications, formes pharmaceutiques et voies d'administration ainsi que celles déjà existantes.

Article 9

Les articles 7 et 8 ne sont pas applicables aux produits autorisés en vertu des articles 10, 10 bis, 13 à 16 ou 16 bis à 16 decies de la directive 2001/83/CE.

Article 10

En concertation avec les États membres, l'Agence et les autres parties intéressées, la Commission arrête les modalités concernant le format et le contenu que doivent respecter les demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et les demandes de dérogation ou de report pour être jugées valables, et concernant la mise en œuvre de la vérification de conformité visée à l'article 23 et à l'article 28, paragraphe 3.

*CHAPITRE 2***Dérogations***Article 11*

1. Il est dérogé à l'obligation de présenter les informations visées à l'article 7, paragraphe 1, point a), pour des médicaments spécifiques ou pour certaines classes de médicaments, s'il est établi que l'une des conditions ci-après est remplie:
 - a) le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique;
 - b) la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments concerné est destiné n'existe que chez les populations adultes;
 - c) le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.
2. Lors de l'octroi de la dérogation prévue au paragraphe 1, il peut être fait référence soit à un ou plusieurs sous-ensembles précis de la population pédiatrique, soit à une ou plusieurs indications thérapeutiques précises ou à une combinaison des deux,

Article 12

Le comité pédiatrique peut, de sa propre initiative et pour les motifs visés à l'article II, paragraphe 1, adopter un avis préconisant qu'une dérogation, telle que visée à l'article II, paragraphe 1, soit accordée pour une classe de produits ou un produit spécifique.

Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, la procédure prévue à l'article 25 est applicable. Dans le cas d'une dérogation par classe, seul l'article 25, paragraphes 6 et 7, est applicable.

Article 13

1. Le demandeur peut, pour les motifs visés à l'article 11, paragraphe 1, demander à l'Agence une dérogation spécifique pour un produit.

2. Après réception de la demande, le comité pédiatrique nomme un rapporteur et dispose d'un délai de soixante jours pour adopter un avis préconisant ou non l'octroi d'une dérogation spécifique pour un produit.

Tant le demandeur que le comité pédiatrique peuvent demander la tenue d'une réunion au cours de cette période de soixante jours.

Le cas échéant, le comité pédiatrique peut inviter le demandeur à compléter les renseignements et documents soumis. Lorsque le comité pédiatrique recourt à cette possibilité, le délai de soixante jours est suspendu jusqu'à ce que les renseignements complémentaires demandés aient été fournis.

3. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

Article 14

1. L'Agence tient une liste de toutes les dérogations. Cette liste est régulièrement mise à jour (au moins tous les ans) et rendue accessible au public.

2. Le comité pédiatrique peut, à tout moment, adopter un avis préconisant la révision d'une dérogation qui a été accordée.

En cas de modification touchant une dérogation spécifique à un produit, la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

En cas de modification touchant une dérogation par classe, l'article 25, paragraphes 6 et 7, est applicable.

3. Lorsqu'une dérogation spécifique à un produit ou une dérogation par classe est révoquée, les exigences visées aux articles 7 et 8 ne sont pas applicables pendant une durée de trente-six mois à compter de la date du retrait de la liste des dérogations.

*CHAPITRE 3***Plan d'investigation pédiatrique**

Section 1

Demandes d'approbation*Article 15*

1. Le demandeur qui a l'intention d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 7, paragraphe 1, point a) ou d), à l'article 8 ou 30, élabore un plan d'investigation pédiatrique et le soumet à l'Agence, accompagné d'une demande d'approbation.

2. Le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique.

Article 16

1. Dans le cas des demandes d'autorisation de mise sur le marché visées aux articles 7 et 8, ou des demandes de dérogation visées aux articles 11 et 12, le plan d'investigation pédiatrique ou la demande de dérogation, accompagné d'une demande d'approbation, est présenté, sauf pour les cas dûment justifiés, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes, telles que visées à la partie J, section 5.2.3, de l'annexe J de la directive 2001/83/CE, afin d'assurer qu'un avis sur l'utilisation du médicament en question sur la population pédiatrique puisse être rendu au moment de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de toute autre demande concernée.
2. Dans les trente jours suivant la réception de la demande visée au paragraphe 1 et à l'article 15, paragraphe 1, l'Agence vérifie la validité de la demande et rédige un rapport succinct à l'intention du comité pédiatrique.
3. Si elle le juge opportun, l'Agence peut inviter le demandeur à présenter des renseignements et documents supplémentaires, auquel cas le délai de trente jours est suspendu jusqu'à ce que les informations supplémentaires demandées aient été fournies.

Article 17

1. Après réception d'une proposition de plan d'investigation pédiatrique valide conformément aux dispositions de l'article 15, paragraphe 2, le comité pédiatrique nomme un rapporteur et dispose d'un délai de soixante jours pour adopter un avis dans lequel il se prononce sur la question de savoir si les études envisagées permettront la collecte des données nécessaires déterminant les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé sur la population pédiatrique ou certains sous-ensembles de celle-ci, ainsi que sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient les études envisagées. Lorsqu'il adopte son avis, le comité pédiatrique examine l'opportunité des mesures proposées pour adapter la formulation du médicament à son utilisation dans différents sous-ensembles de la population pédiatrique.

Au cours de cette période, tant le demandeur que le comité pédiatrique peuvent demander la tenue d'une réunion.

2. Au cours de la période de soixante jours visée au paragraphe 1, le comité pédiatrique peut inviter le demandeur à proposer des modifications du plan, le délai visé au paragraphe 1 pour l'adoption de l'avis définitif étant alors prorogé de soixante jours au maximum. Dans ce cas, le demandeur ou le comité pédiatrique peut solliciter la tenue d'une réunion supplémentaire avant la fin de la période. Le délai est suspendu jusqu'à ce que les informations supplémentaires demandées aient été fournies.

Article 18

Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, favorable ou défavorable, la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

Article 19

Si, après avoir examiné un plan d'investigation pédiatrique, le comité pédiatrique estime que les dispositions de l'article 11 paragraphe 1, point a), b) ou c), s'appliquent au médicament

concerné, il adopte un avis défavorable, conformément à l'article 17, paragraphe 1.

Dans ce cas, le comité pédiatrique adopte un avis favorable à l'octroi d'une dérogation au titre de l'article 12, après quoi la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

Section 2

Reports*Article 20*

1. Au moment de présenter le plan d'investigation pédiatrique conformément à l'article 16, paragraphe 1, le demandeur peut solliciter le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans ce plan. Il motive sa demande par des raisons scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique. En tout état de cause, un report est accordé lorsqu'il y a lieu d'effectuer des études sur l'adulte avant d'entamer des études sur la population pédiatrique ou lorsque la réalisation d'études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite d'études sur l'adulte.
2. Sur la base de l'expérience acquise à la suite de la mise en œuvre du présent article, la Commission peut adopter des dispositions conformément à la procédure visée à l'article 51, paragraphe 2, en vue de préciser la définition des motifs d'octroi d'un report.

Article 21

1. Au moment d'adopter un avis favorable conformément à l'article 17, paragraphe 1, le comité pédiatrique, agissant de sa propre initiative ou sur requête formulée par le demandeur au titre de l'article 20, adopte un avis, si les conditions visées à l'article 20 sont remplies, en faveur du report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique. Tout avis favorable à un report précise les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement des mesures concernées.
2. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis favorable à un report, conformément au paragraphe 1, la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

Section 3

Modification d'un plan d'investigation pédiatrique*Article 22*

Si, à la suite de la décision approuvant le plan d'investigation pédiatrique, le demandeur éprouve des difficultés telles à mettre en œuvre ce plan, que celui-ci devient irréalisable ou n'est plus approprié, il peut proposer au comité pédiatrique des modifications ou solliciter un report ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée. Dans les soixante jours, le comité pédiatrique examine les modifications ou la demande de report ou de dérogation et adopte un avis qui en préconise le refus ou l'acceptation. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, favorable ou défavorable, la procédure prévue à l'article 25 est applicable.

Section 4

CHAPITRE 4

Conformité au plan d'investigation pédiatrique**Procédure***Article 23**Article 25*

1. L'autorité compétente pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché vérifie si une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification respecte les exigences prévues aux articles 7 et 8 et si une demande présentée au titre de l'article 30 est conforme au plan d'investigation pédiatrique.

Lorsque la demande est présentée selon la procédure prévue aux articles 27 à 39 de la directive 2001/83/CE, la vérification de la conformité, y compris, au besoin, la demande d'avis au comité pédiatrique conformément au paragraphe 2, points b) et c), du présent article, est effectuée par l'État membre de référence.

2. Dans les cas ci-après, le comité pédiatrique peut être invité à émettre un avis sur la question de savoir si les études effectuées par le demandeur sont conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé:
 - a) par le demandeur, avant la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification, visée aux articles 7, 8 et 30, respectivement;
 - b) par l'Agence ou par l'autorité nationale compétente, lors de la validation d'une demande visée au point a), qui ne comprend pas l'adoption d'un avis concernant la conformité, adopté à la suite d'une demande présentée conformément au point a);
 - c) par le comité des médicaments à usage humain ou par l'autorité nationale compétente, lors de l'évaluation d'une demande visée au point a), lorsqu'il existe un doute concernant la conformité et qu'un avis n'a pas encore été rendu à la suite d'une demande présentée conformément au point a) ou b).

Dans le cas visé au point a), le demandeur ne présente pas sa demande avant que le comité pédiatrique n'ait adopté son avis, dont une copie est jointe à la demande.

3. Lorsque le comité pédiatrique est invité à rendre un avis conformément au paragraphe 2, il s'y emploie dans les soixante jours suivant la réception de la demande.

Les États membres tiennent compte de cet avis.

Article 24

Si, lors de l'évaluation scientifique d'une demande valable d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente estime que les études ne sont pas conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé, le produit ne peut prétendre aux récompenses et incitations prévues aux articles 36, 37 et 38.

1. L'Agence transmet l'avis du comité pédiatrique au demandeur dans les dix jours de sa réception.
2. Dans les trente jours de la réception de l'avis du comité pédiatrique, le demandeur peut saisir l'Agence d'une demande écrite, justifiée de manière détaillée, visant à un nouvel examen de l'avis.
3. Dans les trente jours suivant la réception d'une demande de nouvel examen, conformément au paragraphe 2, le comité pédiatrique, après avoir désigné un nouveau rapporteur, rend un nouvel avis confirmant ou modifiant l'avis antérieur. Le rapporteur dispose de la possibilité d'interroger directement le demandeur. Le demandeur peut également proposer d'être interrogé. Le rapporteur tient le comité pédiatrique informé par écrit et dans les plus brefs délais des détails de toute correspondance avec le demandeur. L'avis est dûment motivé et les raisons motivant la conclusion formulée sont annexées au nouvel avis, qui a un caractère définitif.
4. Si, au cours de la période de trente jours visée au paragraphe 2, le demandeur ne sollicite pas un nouvel examen, l'avis du comité pédiatrique devient définitif.
5. L'Agence adopte une décision dans un délai ne dépassant pas dix jours à compter de la réception de l'avis définitif du comité pédiatrique. Cette décision est communiquée au demandeur par écrit avec, en annexe, l'avis définitif du comité pédiatrique.
6. Dans le cas d'une dérogation par classe, telle que visée à l'article 12, l'Agence adopte une décision dans les dix jours suivant la réception de l'avis du comité pédiatrique visé à l'article 13, paragraphe 3. Ledit avis est annexé à la décision.
7. Les décisions de l'Agence sont rendues publiques après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

CHAPITRE 5

Dispositions diverses*Article 26*

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 29, 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.

TITRE III

PROCÉDURES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Article 27

Sauf indication contraire dans le présent titre, les procédures d'autorisation de mise sur le marché concernant les autorisations de mise sur le marché couvertes par le présent titre sont régies par les dispositions du règlement (CE) n° 726/2004 ou de la directive 2001/83/CE.

CHAPITRE 1

Procédures d'autorisation de mise sur le marché pour les demandes relevant du champ d'application des articles 7 et 8

Article 28

1. Les demandes peuvent être présentées conformément à la procédure prévue aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004 pour une autorisation de mise sur le marché, telle que visée à l'article 7, paragraphe I, du présent règlement, qui comprend une ou plusieurs indications pédiatriques sur la base d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

Quand l'autorisation est accordée, les résultats de toutes ces études sont inclus dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, figurent sur la notice du médicament, pour autant que l'information soit jugée utile pour le patient par l'autorité compétente, que toutes les indications pédiatriques concernées aient été approuvées ou non par l'autorité compétente.

2. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée ou modifiée, toute dérogation ou tout report qui a été accordé conformément au présent règlement est consigné dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, sur la notice du médicament concerné.
3. Si la demande est conforme à toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, et si le résumé des caractéristiques du produit reflète les résultats d'études effectuées selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé, l'autorité compétente inclut dans l'autorisation de mise sur le marché une déclaration attestant la conformité de la demande au plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme. Aux fins de l'application de l'article 45, paragraphe 3, ladite déclaration indique en outre si des études importantes figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé ont été achevées après l'entrée en vigueur du présent règlement.

Article 29

Dans le cas des médicaments autorisés en vertu de la directive 2001/83/CE, une demande telle que visée à l'article 8 du présent règlement peut être présentée, conformément à la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE, en vue de l'autorisation d'une nouvelle indication, y compris l'extension d'une autorisation pour une utilisation sur la population pédiatrique, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'une nouvelle voie d'administration.

La demande est conforme à l'exigence énoncée à l'article 7, paragraphe I, point a).

La procédure est limitée à l'évaluation des parties spécifiques du résumé des caractéristiques du produit qui doivent être modifiées.

CHAPITRE 2

Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

Article 30

1. La présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est sans préjudice du droit de demander une autorisation de mise sur le marché pour d'autres indications.
2. Toute demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accompagnée des renseignements et documents nécessaires pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit auprès de la population pédiatrique, y compris les données spécifiques éventuellement requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit, conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

La demande est également accompagnée de la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique correspondant.

3. Lorsqu'un médicament est ou a été autorisé dans un État membre ou dans la Communauté, il peut être fait référence, le cas échéant, aux données contenues dans le dossier de ce produit, conformément à l'article 14, paragraphe II, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, dans une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
4. Le médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée peut conserver la dénomination de tout médicament qui contient le même principe actif et pour lequel le même titulaire a obtenu une autorisation en vue d'un usage chez l'adulte.

Article 31

Sans préjudice de l'article 3, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004, une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique peut être faite conformément à la procédure prévue aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004.

CHAPITRE 3

Identification*Article 32*

1. Lorsqu'un médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché avec indication pédiatrique, l'étiquette porte le symbole approuvé conformément au paragraphe 2. La notice inclut une explication concernant la signification du symbole.
2. Au plus tard le 26 janvier 2008, la Commission choisit un symbole sur recommandation du comité pédiatrique. La Commission porte le symbole à la connaissance du public.
3. Les dispositions du présent article s'appliquent également aux médicaments autorisés avant l'entrée en vigueur du présent règlement ainsi qu'aux médicaments autorisés après l'entrée en vigueur du présent règlement mais avant que le symbole ait été porté à la connaissance du public, s'ils sont autorisés avec des indications pédiatriques.

Dans ce cas, le symbole et l'explication visés au paragraphe 1 sont présents, respectivement, sur l'étiquetage et dans la notice des médicaments concernés, au plus tard deux ans après que le symbole a été porté à la connaissance du public.

TITRE IV

EXIGENCES APPLICABLES APRÈS L'AUTORISATION*Article 33*

Quand des médicaments sont autorisés en vue d'un usage pédiatrique après la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que ces médicaments ont déjà été mis sur le marché avec d'autres indications, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met le médicament sur le marché dans les deux années suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique, en tenant compte de cette dernière. Un registre, placé sous la coordination de l'Agence et rendu accessible au public, indique ces délais.

Article 34

1. Dans les cas suivants, le demandeur fournit des informations précises sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi de l'efficacité et des éventuels effets indésirables de l'usage pédiatrique du médicament:
 - a) demandes d'autorisation de mise sur le marché incluant une indication pédiatrique;
 - b) demandes d'inclusion d'une indication pédiatrique dans une autorisation de mise sur le marché existante;
 - c) demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
2. S'il existe des motifs de préoccupation particuliers, l'autorité compétente doit exiger, comme condition de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, qu'un système de gestion des risques soit mis en place ou que des études spécifiques, à réaliser après la mise sur le marché, soient effectuées et présentées pour examen. 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.

L'évaluation de l'efficacité des éventuels systèmes de gestion des risques, ainsi que des résultats des études effectuées sont inclus dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, visés à l'article 104, paragraphe 6, de la directive 2001/83/CE et à l'article 24, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004.

En outre, l'autorité compétente peut demander la présentation de rapports additionnels, évaluant l'efficacité de tout système de réduction des risques et les résultats de toute étude de cette nature qui aurait été réalisée.

3. Outre les paragraphes 1 et 2, les dispositions sur la pharmacovigilance telles que prévues par le règlement (CE) n°726/2004 et par la directive 2001/83/CE s'appliquent aux autorisations de mise sur le marché des médicaments qui contiennent une indication pédiatrique.
4. En cas de report, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet à l'Agence un rapport annuel décrivant l'état d'avancement des études pédiatriques, conformément à la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique et octroyant un report.

L'Agence informe l'autorité compétente s'il apparaît que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'est pas conformé à la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique et octroyant un report.

5. L'Agence établit des lignes directrices concernant la mise en œuvre du présent article.

Article 35

Dans le cas où un médicament est autorisé avec une indication pédiatrique et où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a bénéficié des récompenses et incitations prévues aux articles 36, 37 ou 38, si ces périodes de protection sont arrivées à échéance et si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché compte suspendre la mise sur le marché de ce médicament, il transfère l'autorisation de mise sur le marché ou autorise un tiers ayant déclaré qu'il comptait poursuivre la mise sur le marché du médicament en question à recourir à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament sur la base de l'article 10 quater de la directive 2001/83/CE.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe l'Agence de son intention de suspendre la mise sur le marché du médicament au moins six mois avant cette suspension. L'Agence rend cette information publique.

TITRE V

RÉCOMPENSES ET INCITATIONS*Article 36*

1. Lorsqu'une demande présentée conformément à l'article 7 ou 8 comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, le titulaire du brevet ou du certificat complémentaire de protection a droit à une prorogation de six mois de la période visée à l'article 13, paragraphes 1 et 2, du règlement (CEE) n° 1768/92.

Le premier alinéa s'applique également lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné.

2. L'inclusion, dans une autorisation de mise sur le marché, de la déclaration visée à l'article 28, paragraphe 3, est utilisée aux fins de l'application du paragraphe 1 du présent article.

3. Lorsque les procédures prévues par la directive 2001/83/CE ont été utilisées, la prorogation de six mois de la période visée au paragraphe 1 n'est accordée que si le produit est autorisé dans tous les États membres.

4. Les paragraphes 1, 2 et 3 s'appliquent aux produits qui sont couverts par un certificat complémentaire de protection, conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ou par un brevet ouvrant droit au certificat complémentaire de protection. Ils ne s'appliquent pas aux médicaments désignés comme médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n° 141/2000.

5. Dans le cas d'une demande présentée au titre de l'article 8, conduisant à l'autorisation d'une nouvelle indication pédiatrique, les paragraphes 1, 2 et 3 ne s'appliquent 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, conformément à l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 10, paragraphe 1, quatrième alinéa, de la directive 2001/83/CE.

Article 37

Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée pour un médicament désigné comme médicament orphelin conformément au règlement (CE) n° 141/2000, que cette demande comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que la déclaration visée à l'article 28, paragraphe 3, du présent règlement est ultérieurement incluse dans l'autorisation de mise sur le marché accordée, la période visée à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000 est portée de dix à douze ans.

Le premier alinéa est également applicable lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation de l'indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné.

Article 38

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée conformément aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004, les périodes de protection des données et de protection de la mise sur le marché, visées à l'article 14, paragraphe II, dudit règlement, sont applicables.

2. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée conformément aux procédures

prévues par la directive 2001/83/CE, les périodes de protection des données et de protection de la mise sur le marché, visées à l'article 10, paragraphe I, de ladite directive, sont applicables.

Article 39

1. Les médicaments à usage pédiatrique peuvent être admissibles, outre au bénéfice des récompenses et des incitations prévues aux articles 36, 37 et 38, à celui d'incitations prévues par la Communauté ou par les États membres en vue de favoriser la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments.

2. Au plus tard le 26 janvier 2008, les États membres communiquent à la Commission des informations précises sur toute mesure qu'ils ont arrêtée pour favoriser la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments. Ces informations sont mises à jour régulièrement à la demande de la Commission.

3. Au plus tard le 26 juillet 2008, la Commission rend accessible au public un inventaire détaillé de toutes les récompenses et incitations proposées par la Communauté et les États membres en vue de favoriser la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments. Cet inventaire est mis à jour régulièrement et les mises à jour sont rendues accessibles au public.

Article 40

1. 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.

2. 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.

TITRE VI

COMMUNICATION ET COORDINATION

Article 41

1. La base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE comprend les essais cliniques réalisés dans des pays tiers figurant dans un plan d'investigation pédiatrique approuvé, en plus des essais cliniques visés aux articles 1^{er} et 2 de ladite directive. Dans le cas de tels essais cliniques réalisés dans des pays tiers, les informations énumérées à l'article 11 de ladite directive sont introduites dans la base de données par le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique.

132

Par dérogation aux dispositions de l'article 11 de la directive 2001/20/CE, l'Agence rend accessible au public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques introduites dans la base européenne de données.

2. Les détails des résultats de l'ensemble des essais visés au paragraphe 1 et de tout autre essai soumis aux autorités compétentes conformément aux articles 45 et 46 sont rendus publics par l'Agence, qu'ils aient été ou non achevés prématurément. Ces résultats sont communiqués sans délai à l'Agence par le promoteur de l'essai clinique, le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique ou le titulaire de l'autorisation de mettre le produit sur le marché, selon les cas.
3. En concertation avec l'Agence, les États membres et les parties intéressées, la Commission établit des lignes directrices concernant la nature des informations visées au paragraphe 1 qu'il y a lieu d'introduire dans la base européenne de données créée par l'article II de la directive 2001/20/CE, les informations à rendre accessibles au public en application du paragraphe 1, la façon dont les résultats des essais cliniques sont présentés et rendus accessibles au public en application du paragraphe 2 ainsi que les responsabilités et les tâches qui incombent à l'Agence à cet égard.

Article 42

Les États membres collectent toutes les données disponibles concernant l'ensemble des utilisations existantes de médicaments sur la population pédiatrique et communiquent ces données à l'Agence au plus tard le 26 janvier 2009.

Le comité pédiatrique établit des lignes directrices sur le contenu et le format des données à collecter au plus tard le 26 octobre 2007.

Article 43

1. Sur la base des informations visées à l'article 42 et après consultation de la Commission, des États membres et des parties intéressées, le comité pédiatrique dresse un inventaire des besoins thérapeutiques, notamment en vue de déterminer des priorités de recherche.

L'Agence rend cet inventaire accessible au public au plus tôt le 26 janvier 2009 et au plus tard le 26 janvier 2010 et le met à jour régulièrement.

2. Lors de l'établissement de l'inventaire des besoins thérapeutiques, il est tenu compte de la prévalence des affections dans la population pédiatrique, de la gravité des affections à traiter, de la disponibilité et de l'adéquation des traitements alternatifs des affections dans la population pédiatrique, y compris de l'efficacité et du profil des effets indésirables desdits traitements, ainsi que de toute question de sécurité propre à la pédiatrie, et des données émanant d'études réalisées dans des pays tiers.

Article 44

1. L'Agence établit, avec le concours scientifique du comité pédiatrique, un réseau européen regroupant des réseaux, chercheurs et centres existant aux niveaux national et européen et possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique,
2. Le réseau européen a notamment pour objectif de coordonner les études relatives aux médicaments pédiatriques, de

réunir les compétences scientifiques et administratives nécessaires au niveau européen et d'éviter la répétition inutile d'études et d'essais portant sur la population pédiatrique.

3. Au plus tard le 26 janvier 2008, le conseil d'administration de l'Agence, agissant sur proposition du directeur exécutif et après consultation de la Commission, des États membres et des parties intéressées, adopte une stratégie de mise en œuvre en vue de lancer et d'exploiter le réseau européen. Celui-ci doit, le cas échéant, être compatible avec le renforcement des fondations de l'Espace européen de la recherche dans le contexte des programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration.

Article 45

1. Au plus tard le 26 janvier 2008, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet pour évaluation à l'autorité compétente toute étude pédiatrique déjà réalisée à la date d'entrée en vigueur et concernant des produits autorisés dans la Communauté.

L'autorité compétente peut mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice, et peut modifier l'autorisation de mise sur le marché en conséquence. Les autorités compétentes échangent des informations relatives aux études présentées et, le cas échéant, à leurs implications sur toute autorisation de mise sur le marché concernée.

L'Agence coordonne l'échange d'informations.

2. Toute étude pédiatrique visée au paragraphe 1, même si elle a commencé avant l'entrée en vigueur du présent règlement, peut être incluse dans un plan d'investigation pédiatrique et est prise en considération par le comité pédiatrique lorsqu'il évalue les demandes de plans d'investigation pédiatrique, de dérogations et de reports, et par les autorités compétentes lorsqu'elles évaluent les demandes présentées en application de l'article 7, 8, ou 30.

3. Sans préjudice du paragraphe qui précède, les récompenses et incitations visées aux articles 36, 37 et 38 ne sont accordées que si des études significatives figurant dans un plan d'investigation pédiatrique approuvé sont achevées après l'entrée en vigueur du présent règlement.

4. En consultation avec l'Agence, la Commission élabore des lignes directrices afin d'établir des critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées, conformément au paragraphe 3.

Article 46

1. Toute autre étude dont le promoteur est le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et qui implique l'utilisation, sur la population pédiatrique, d'un médicament couvert par une autorisation de mise sur le marché est présentée à l'autorité compétente dans les six mois suivant son achèvement, qu'elle ait été réalisée ou non selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

2. Le paragraphe 1 s'applique indépendamment de l'intention éventuelle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de demander une indication pédiatrique.
3. L'autorité compétente peut mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice, et peut modifier l'autorisation de mise sur le marché en conséquence.
4. Les autorités compétentes échangent des informations relatives aux études présentées et, le cas échéant, à leurs implications sur toute autorisation de mise sur le marché concernée.
5. L'Agence coordonne l'échange d'informations.

TITRE VII

DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET FINALES

CHAPITRE I

Dispositions générales

Section 1

Redevances, financement de la communauté, sanctions et rapports*Article 47*

1. Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est présentée conformément à la procédure prévue au règlement (CE) n° 726/2004, le montant des redevances réduites pour l'examen de la demande et la gestion de l'autorisation de mise sur le marché est fixé conformément à l'article 70 du règlement (CE) n° 726/2004.
2. Le règlement (CE) n° 297/95 du Conseil du 10 février 1995 concernant les redevances dues à l'Agence européenne des médicaments (1) est applicable.
3. Les évaluations suivantes du comité pédiatrique sont gratuites:
 - a) les évaluations des demandes de dérogation;
 - b) les évaluations des demandes de report;
 - c) les évaluations des plans d'investigation pédiatrique;
 - d) l'évaluation de la conformité au plan d'investigation pédiatrique approuvé

Article 48

La contribution de la Communauté, prévue à l'article 67 du règlement (CE) n° 726/2004, couvre les activités du comité pédiatrique, y compris le concours scientifique des experts et de l'Agence, et notamment l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique, les conseils scientifiques et toute dispense de redevance prévue au présent règlement, et soutient les activités exercées par l'Agence au titre des articles 41 et 44 du présent règlement.

Article 49

1. Sans préjudice du protocole sur les privilèges et immunités des Communautés européennes, chaque Etat membre détermine

le régime des sanctions applicable aux violations des dispositions du présent règlement ou des mesures d'application adoptées en vertu de ce dernier et concernant des médicaments autorisés selon les procédures prévues par la directive 2001/83/CE, et prend toute mesure nécessaire pour assurer leur mise en œuvre. Les sanctions ainsi prévues doivent être effectives, proportionnées et dissuasives.

Les États membres notifient ces dispositions à la Commission au plus tard le 26 octobre 2007. Ils notifient dans les plus brefs délais toute modification ultérieure de celles-ci.

2. Les États membres informent immédiatement la Commission de toute procédure contentieuse engagée au titre d'infraction au présent règlement.
3. À la demande de l'Agence, la Commission peut imposer des sanctions financières en cas de non-respect des dispositions du présent règlement ou des mesures d'application adoptées en vertu de celui-ci, en ce qui concerne des médicaments autorisés selon la procédure prévue par le règlement (CE) n° 726/2004. Les montants maximums ainsi que les conditions et les modalités de recouvrement de ces sanctions sont fixés conformément à la procédure visée à l'article 51, paragraphe 2, du présent règlement.

4. La Commission rend publics les noms des contrevenants aux dispositions du présent règlement ou aux mesures d'application adoptées en vertu de celui-ci, ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées.

Article 50

1. Sur la base d'un rapport de l'Agence et au moins une fois par an, la Commission rend publique une liste des entreprises et des produits ayant bénéficié d'une récompense ou d'une incitation au titre du présent règlement, ainsi qu'une liste des entreprises qui ne se sont pas conformées aux obligations énoncées dans le présent règlement. Les États membres communiquent ces informations à l'Agence.
2. Au plus tard le 26 janvier 2013, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport général sur l'expérience résultant de la mise en œuvre du présent règlement. Ce rapport comprend notamment un inventaire détaillé de tous les médicaments dont l'utilisation pédiatrique a été autorisée depuis son entrée en vigueur.
3. Au plus tard le 26 janvier 2017, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'expérience résultant de l'application des articles 36, 37 et 38. Ce rapport comprend une analyse de l'impact économique des récompenses et incitations, ainsi qu'une analyse des répercussions estimées du présent règlement sur la santé publique, en vue de proposer toute modification requise.

4. Pour autant que les données disponibles soient suffisantes pour réaliser des analyses fiables, les dispositions du paragraphe 3 sont appliquées en même temps que celles du paragraphe 2.

(1) JO L 35 du 15.2.1995, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1905/2005 GOL 304 du 23.11.2005, p.1).

5) À l'article 10, le paragraphe suivant est ajouté:
«6. Les paragraphes 1 à 4 s'appliquent, mutatis mutandis, à la demande de prorogation du certificat.»

6) À l'article II, le paragraphe suivant est ajouté:
«3. Les paragraphes 1 et 2 s'appliquent à la notification de l'acceptation de la prorogation d'un certificat ou du rejet d'une demande de telle prorogation.»

7) À l'article 13, le paragraphe suivant est ajouté:
«3. Les périodes prévues aux paragraphes 1 et 2 sont prorogées de six mois en cas d'application de l'article 36 du règlement (CE) n° 1901/2006. Dans ce cas, la période prévue au paragraphe 1 du présent article ne peut faire l'objet que d'une seule prorogation.»

8) L'article suivant est inséré:

«Article 15 bis

Révocation d'une prorogation de certificat

1. 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.

2. Toute personne peut présenter une demande de révocation de la prorogation du certificat à l'instance compétente, en vertu de la législation nationale, pour annuler le brevet de base correspondant.»

9) L'article 16 est modifié comme suit:

a) le texte actuel de l'article 16 devient son paragraphe 1;

b) le paragraphe suivant est ajouté:

«2. Si la prorogation du certificat est révoquée en vertu de l'article 15 bis, une notification de cette révocation est publiée par les autorités visées à l'article 9, paragraphe 1.»

10) L'article 17 est remplacé par le texte suivant:

«Article 17

Recours

Les décisions de l'autorité visée à l'article 9, paragraphe 1, ou des instances visées à l'article 15, paragraphe 2, et à l'article 15 bis, paragraphe 2, prises en application du présent règlement, sont susceptibles des mêmes recours que ceux prévus par la législation nationale contre des décisions analogues prises en matière de brevets nationaux.»

Article 53

À l'article II de la directive 2001/120/CE, le paragraphe suivant est ajouté:

«4. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 1, l'Agence rend publique une partie des informations relatives aux essais cliniques pédiatriques introduites dans la base de données européenne, conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (*).

(*) JO L 378 du 27.12.2006

Article 54

À l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

« 1. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CE) n° 726/2004, lu en liaison avec le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (*).

(*) JO L 378 du 27.12.2006, p. 1»

Article 55

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

1) À l'article 56, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. L'Agence se compose:

a) du comité des médicaments à usage humain, chargé d'élaborer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation de médicaments à usage humain;

b) du comité des médicaments à usage vétérinaire, chargé d'élaborer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation de médicaments vétérinaires;

c) du comité des médicaments orphelins;

d) du comité des médicaments à base de plantes;

e) du comité pédiatrique;

f) d'un secrétariat, chargé de fournir une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et d'assurer une coordination adéquate de leurs travaux;

g) d'un directeur exécutif exerçant les responsabilités définies à l'article 64;

h) d'un conseil d'administration exerçant les responsabilités définies aux articles 65, 66 et 67.»

Section 2

Comité permanent*Article 51*

1. La Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121 de la directive 2001/83/CE, ci-après dénommé «comité».

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Le comité adopte son règlement intérieur.

CHAPITRE 2

Modifications*Article 52*

Le règlement (CEE) n° 1768/92 est modifié comme suit:

1) À l'article 1^{er}, la définition suivante est ajoutée:

«e) "demande de prorogation du certificat": une demande de prorogation du certificat au titre de l'article 13, paragraphe 3, du présent règlement et de l'article 36 du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (*);

(*) JO L 378 du 27.12.2006, p. h:

2) À l'article 7, les paragraphes suivants sont ajoutés:

«3. La demande de prorogation du certificat peut être présentée lorsque la demande de certificat est déposée ou que la demande de certificat est à l'examen et que les exigences appropriées de l'article 8, paragraphe 1, point di, ou de l'article 8, paragraphe 1 bis, respectivement, sont respectées.

4. La demande de prorogation d'un certificat déjà délivré est déposée au plus tard deux ans avant l'expiration du certificat.

5. Nonobstant le paragraphe 4, pendant cinq ans après l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1901/2006, toute demande de prorogation du certificat déjà accordé est introduite au plus tard six mois avant l'expiration dudit certificat.».

3) L'article 8 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le point suivant est ajouté:

«d) si la demande de certificat contient une demande de prorogation:

i) une copie de la déclaration attestant la conformité à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, tel que visé à l'article 36, paragraphe 1, du règlement (CE) n°1901/2006;

ii) le cas échéant, outre la copie des autorisations de mise sur le marché visée au point b), la preuve de la détention des autorisations de mise sur le marché de tous les autres États membres, telles que visées à l'article 36, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006»;

b) les paragraphes suivants sont insérés:

«1 bis. Lorsqu'une demande de certificat est à l'examen, conformément à l'article 7, paragraphe 3, une demande de prorogation inclut les éléments visés au paragraphe 1, point di, ainsi qu'une mention relative à la demande de certificat déjà déposée.

1 ter. La demande de prorogation d'un certificat déjà délivré contient les éléments visés au paragraphe 1, point di, ci-dessus ainsi qu'une copie du certificat déjà délivré.»;

c) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Les États membres peuvent prévoir que le dépôt d'une demande de certificat et le dépôt d'une demande de prorogation donnent lieu au paiement d'une taxe.».

4) L'article 9 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, l'alinéa suivant est ajouté:

«La demande de prorogation d'un certificat est déposée auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.»;

b) au paragraphe 2, le point suivant est ajouté:

« le cas échéant, une mention selon laquelle la demande inclut une demande de prorogation.»;

c) le paragraphe suivant est ajouté:

«3. Le paragraphe 2 s'applique à la notification de la demande de prorogation d'un certificat déjà délivré ou lorsqu'une demande de certificat est à l'examen. La notification contient en outre une mention relative à la demande de prorogation du certificat.».

2) À l'article 57, paragraphe 1, le point suivant est ajouté:

«t) prendre des décisions visées à l'article 7, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (*).

(*) JO L 378 du 27.12.2006, p. 1»

3) L'article suivant est inséré:

Les décisions arrêtées par l'Agence en application du règlement (CE) n° 1901/2006 sont susceptibles d'un recours devant la Cour de justice des Communautés européennes dans les conditions fixées à l'article 230 du traité."

CHAPITRE 3

Dispositions finales

Article 56

L'exigence visée à l'article 7, paragraphe 1, ne s'applique pas aux demandes valables qui sont à l'examen à la date d'entrée en vigueur du présent règlement.

Article 57

1. Le présent règlement entre en vigueur le trentième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2. L'article 7 est applicable à partir du 26 juillet 2008.

L'article 8 est applicable à partir du 26 janvier 2009.

Les articles 30 et 31 sont applicables à partir du 26 juillet 2007.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Strasbourg, le 12 décembre 2006.

Par le Parlement européen Le

président J. BORRELL

Fontelles

Par le Conseil Le

président M.

Pekkariinen

DÉCLARATION DE LA COMMISSION

Eu égard aux risques présentés par les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, la Commission demandera au comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments de formuler un avis sur l'utilisation des ces catégories de substances comme excipients des médicaments à usage humain, sur la base de l'article 5, paragraphe 3, et de l'article 57, paragraphe 1, point p), du règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

La Commission transmettra au Parlement et au Conseil l'avis formulé par le Comité des médicaments à usage humain.

Dans un délai de six mois suivant la formulation de l'avis du Comité des médicaments à usage humain, la Commission informera le Parlement européen et le Conseil de toute action nécessaire qu'elle envisage de prendre pour assurer le suivi de cet avis.

Annexe 2. : Liste révisée des médicaments à étudier en priorité par des études cliniques chez les enfants selon l'EMA



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, May 2008
Doc. Ref. EMA/226983/2008

REVISED PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

DRAFT FOR PUBLIC CONSULTATION

NOTE and DISCLAIMER

The list includes only products considered to be off-patent, i.e. not covered by a basic patent or a supplementary protection certificate. Information on the off-patent status is not guaranteed by EMA. It should be noted that information on the authorisation status as well as on available paediatric formulations of medicinal products is very limited and not available for all European Member States. Users of this list are therefore advised to check the patent and authorisation status of the medicinal products of interest.

The methodology used to establish the list was based as much as possible on evidenced based medicine. It is however acknowledged that identification of priorities for research into medicinal products for paediatric use is partly based on subjective criteria and that identified priorities may change over time.

OBJECTIVE OF THE LIST:

The aim of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council on Medicinal Products for Paediatric Use as amended, (entry into force: 26 January 2007), is to increase availability of medicines authorised for children as well as to increase the information available on the use of medicinal products in the paediatric population. The Regulation includes provisions for funding of studies into off-patent medicinal products. This funding, provided through the EU Framework programmes, should cover the development of off patent medicinal products with a view to the submission of a Paediatric Use Marketing Authorisation (Art. 40, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf).

The objective of the revision of the priority list is to provide the basis for the work programme for the Third Call for Framework Programme 7 of the European Commission. It ensures that funds are directed into research of medicinal products with the highest need in the paediatric population.

The following list of off-patent products has been revised by the Paediatric Committee (PDCO) and is released for public consultation. **Comments are welcome until 16 June 2008 via e-mail to paediatrics@emea.europa.eu.**

PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

The products are listed according to their therapeutic field and condition(s) in alphabetical order.

Therapeutic field	Product	condition(s)	specific needs
Cardiology	amiodarone	supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on long-term safety (eg eyes, thyroid)
	dobutamine	shock	Data on efficacy in neonates
	lisinopril	hypertension; cardiac failure	Data on efficacy and safety
Child & adolescent psychiatry	fluoxetine	major depressive disorder (MDD), general anxiety disorder (GAD), psychosis	Data on efficacy in GAD and psychosis and on long term-safety [testicular toxicity in pre-clinical studies]
	risperidone	psychosis; conduct disorders	Data on efficacy in - psychosis in adolescents - conduct disorder in children (not mentally retarded)
Endocrinology	levothyroxine	hypothyroidism	Data in extreme preterm infants, also on dosing
	metformin	diabetes mellitus type II (DM II); growth deficiency	Data on efficacy in DM II and in low birth weight children with precocious puberty
	sulfonylurea	diabetes type 2 (DM II)	Data on efficacy and safety (hypoglycaemia) in children and adolescents
Gastroenterology	azathioprine	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [concerns about combination with biologicals such as anti TNF]
	baclofen	gastro-oesophageal reflux (GER)	
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [concerns about combination with biologicals such as anti TNF]
Immunology	azathioprine	Rejection in transplantation	Data on efficacy in graft versus host disease (GVHD)
	baclofen	gastro-oesophageal reflux (GER)	
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [concerns about combination with biologicals such as anti TNF]
Immunology	azathioprine	Rejection in transplantation	Data on efficacy in graft versus host disease (GVHD)
	muronomab-CD3	Rejection in transplantation	Data on efficacy in relation to ATG (anti-thymocyte globulin)
Infectiology	amphotericin B	mycotic infection	Data in immuno-compromised and neonates
	azithromycin	neonatal chlamydia infections; infections caused by <i>mycoplasma</i> , <i>bordetella pertussis</i> , <i>shigella</i> .	Data on efficacy and safety

Therapeutic field	Product	condition(s)	specific needs
	ciprofloxacin	Infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Shigella</i>	Data on long-term safety
	clindamycin	osteomyelitis; infections caused by resistant organisms, e.g. MR Staphylococcus Aureus and MR Staphylococcus Epidermidis	Data on efficacy, safety and long-term efficacy
Intensive care/anaesthesiology	midazolam	premedication/ sedation (procedures)	Data on <u>oral formulation</u> (dosing, efficacy and safety)
	propofol	premedication/ sedation (procedures)	Data on safety and efficacy.
Neonatology	caffeine citrate	apnoea of infancy	Data on long-term safety
	milrinone	pulmonary hypertension	Data in neonates
Nephrology/urology	ciclosporin	idiopathic nephrotic syndrome	Data on long-term efficacy and safety
	imipramine	organic enuresis	Data on PK in different age subsets
	oxybutynin	organic enuresis	Data on PK
Neurology	bumetanide	neonatal seizures	Data on efficacy in combination with phenobarbital
	lamotrigine	partial seizures; Lennox Gastaut syndrome	Data on efficacy in various epileptic syndromes
Oncology	busulfan	cerebral tumours	Data on PK in children
	carboplatin	cerebral tumours germ cell tumours hepatoblastoma retinoblastoma, nephroblastoma rhabdomyosarcoma	Data on efficacy compared to cisplatin and on PK in children
	cyclophosphamide	cerebral tumours germ cell tumours Ewing sarcoma, retinoblastoma rhabdomyosarcoma neuroblastoma Hodgkin's disease, Non Hodgkin's disease, acute lymphoblastic leukaemia	Data on activity of metabolites and efficacy
	temozolomide	cerebral tumours	Data on PK in children
Rheumatology	methotrexate	juvenile idiopathic arthritis	Data on long-term safety

METHODOLOGY

The original list 2003 had been prepared from a public health perspective prioritising **in a first step** conditions based on factors such as severity of disease, non-availability of treatment alternatives, affected paediatric age groups and paediatric prevalence data. **In a second step** for each condition medicinal off-patent products were identified according to published therapeutic reviews.

For this revision medicinal products were prioritised also taking into account the WHO list of essential medicines for children, the FDA/NICHHD list of products and further paediatric needs. Potential collaboration with FDA/NICHHD has been taken into consideration with a view to avoid duplication of efforts.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] : DELHINGER-KREMER, M., KREUTZ, C., COURNOT, A., ALEMANY POZUELO, A., SAALBACH, K-P., SCHAFER J. et SMIT-MARSHALL, P., Testing medicines for children in Europe, *GCPj*, juillet 2009, p.10-15.

[2] : TRELUYER, J-M. et PONS, G., Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique ?, *Arch. Pédiatr.*, 2000

[3] : INSERM et Paris Descartes, « Le champ de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales, dite "loi Huriet-Sérusclat", le problème de la recherche pédiatrique en France, Synthèse du séminaire du Jeudi 20 novembre 1997 » (page consultée le 14/07/2009),

<http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/0/76206e20664b8452c12565910044b95a?OpenDocument>

[4] : BACIOCCHI, Kristelle, Les prescriptions pédiatriques hors AMM et essais cliniques : paradoxes éthiques, Mémoire : MSBM d'Éthique, Déontologie et Responsabilité Médicale : Paris V : 2003

[5] : SCALFARO, P., Essais cliniques pédiatriques : un domaine en pleine évolution, *Paediatrica*, Vol. 16, 2005

[6] : US National Institut of Health, recherche avec United State et Child, (page consultée le 15/10/2009), <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?cntry1=NA:US&age=0>

[7] : JACQZ-AIGRAIN, E. et CHOONARA, I., Paediatric clinical pharmacology, Taylor and Francis et Fontis Media, 2006

[8] : EMEA staff, The Paediatric Regulation, (page consultée le 15/07/2009), <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/presentations.htm>

[9] : AULOIS-GRIOT, M., La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union Européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique, *Médecine & Droit*, 2008, n°91, p.114-120

[10] : Dictionnaire Vidal, RCP Doliprane sans sucre 2,4 % suspension buvable, (page consultée le 5/11/2009),

<http://www.vidalpro.net/Medicaments/Front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=11077&lib=DOLIPRANE+SANS+SUCRE+2,4+%25+susp+bu+v+:+Fl/100ml&type=spe>

[11] : AUTRET-LECA, E., Congrès de la Société Française de Pédiatrie d'octobre 2003 portant sur le Besoin d'essais cliniques en pédiatrie et aspect éthique, (page consultée le 25/07/2009),

http://www.sftox.com/congres/sft2003/posters/Elisabeth_Autret.pdf

[12] : Dictionnaire Vidal, RCP Actifed, (page consultée le 5/11/2009),

<http://www.vidalpro.net/Medicaments/Front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=236711&lib=ACTIFED+ALLERGIE+CETIRIZINE+10mg+cp+pellic+s%E9c+%3A+Plq%2F7&type=spe>

[13] : Dictionnaire Vidal, RCP Kredex, (page consultée le 5/11/2009),

<http://www.vidalpro.net/Medicaments/Front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=20496&lib=KREDEX+12%2C5+mg+cp+s%E9c+%3A+B%2F28&type=spe>

[14] : LEPORI, J-C., Des médicaments utilisés en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché, (page consultée le 15/10/2009), <http://www.droit-medical.com/perspectives/9-variations/85-medicament-utilise-hors-amm>

[15] : COMBEAU, D., FONTAN, J-E. et BRION, F., Analyse du livret thérapeutique d'un hôpital pédiatrique, *Journal de pharmacie clinique*, 1999, Volume 18, N°1, p.5-10

[16] : BRISCHOUX, S., HEUILLARD, V. et al., Evaluation des prescriptions d'anti-ulcéreux injectables en pédiatrie, poster présenté en octobre 2005 aux Journées de l'APHO et de l'APHNEP, (page consultée le 07/01/10), <http://www.apho.fr/posters/59/8.pdf>

[17] : Conroy, S., Newman, C., Gudka, S., *Annals of oncology*, 2003, 14, 42

- [18] : Légifrance, Détail d'une jurisprudence judiciaire, (page consultée le 5/11/2009), <http://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?oldAction=rechJuriJudi&idTexte=JURITEXT000019512828&fastReqId=807882497&fastPos=1>
- [19] : Comités pour les Produits Médicinaux à Usage Humain, EMEA, Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population, (page consultée le 14/07/2009), <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf>
- [20] : Commissions Européenne, Entreprise et Industrie, Pharmaceutique, Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population, (page consultée le 19/09/2009), http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf
- [21] : CULINE, L., Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, Ed. Springer, 2008
- [22] : Les Hôpitaux Universitaires de Genève, Déclaration d'Helsinki dernière version de 2008, (page consultée le 20/10/2009), http://pharmacoclin.hug-ge.ch/recherche_clinique/Helsinki2008.pdf
- [23] : TBETHICS, La déclaration de Manille, (page consultée le 25/10/2009), http://www.tbethics.org/Textes/Declaration_de_Manille-VF.pdf
- [24] : CIOMS, The council for international organizations of medical sciences (1982), (page consultée le 29/10/2009), http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
- [25] : Faculté de Médecine de Paris V, Loi Huriet-Sérusclat, (page consultée le 29/10/2009), <https://www.medecine.univ-paris5.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
- [26] : Le Cercle d'Ethique en Recherche Pédiatrique, Directive n°2001/20/CE du 4 avril 2001 du Parlement et du Conseil européen, (page consultée le 6/11/2009), <http://www.cerped.fr/Directive-2001-essais-medicaments>

[27] : INPES, Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, (page consultée le 6/11/2009), http://www.inpes.sante.fr/inpes/pdf/loi_2004_08_09.pdf

[28] : EMEA, ICH E11 : Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population : Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population, janvier 2001, (page consultée le 14/07/2009),

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>

[29] : Commission de pédiatrie, Recommandations pour l'examen par un Comité de Protection des Personnes d'un protocole de recherche concernant les mineurs, (page consultée le 9/11/2009),

http://www.cerped.fr/IMG/pdf/CNCP_Pediatrie_RecoCPP_v1.9_080529-2.pdf

[30] : Revue Prescrire, Médicaments à étudier prioritairement dans des indications hors AMM chez les enfants, (page consultée le 11/11/2009),

<http://www.prescrire.org/docus/EMEA22698308en.pdf>

[31] : EMEA, Reflection paper : formulations of choice for the paediatric population, juillet 2006, (page consultée le 30/11/2009),

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>

[32] : National Institut of Health, National Institut of Child Health and Human Development, (page consultée le 20/01/2010), <http://www.nichd.nih.gov/>

[33] : National Institut of Health, National Institut of Child Health and Human Development/Best Pharmaceutical for Children Act/Amendements of 2007/ About BPCA et Background of BPCA, (page consultée le 24/01/2010), <http://bpca.nichd.nih.gov/index.cfm>

[34] : HAWCUTT, D. et SMYTH, R., The new European Regulation on Paediatric Medicines, *Pediatric Drugs*, 2008, Volume 10, p. 143-146

[35] : AFSSAPS, Règlementation relative aux médicaments pédiatriques, (page consultée le 15/07/2010), [http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/\(offset\)/1#](http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/(offset)/1#)

[36] : AFSSAPS, BELORGEY, C., Le règlement pédiatrique Européen et Guideline Européenne : « Ethique et essais cliniques en pédiatrie », Atelier de Giens, Octobre 2006, (page consultée le 13/07/2009), <http://www.ateliersdegien.org/wp-content/uploads/reglement-pediatrique-G22.pdf>

[37] : Parlement Européen et Conseil, Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, (page consultée le 14/07/2009), <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:fr:PDF>

[38] : AFSSAPS, Organisation du Groupe de Travail sur les PIP de l'AFSSAPS pour les médicaments en pédiatrie, (page consultée le 15/07/2009), <http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Organisation-de-l-Afssaps/Comites-et-groupes-d-experts-pour-les-Medicaments-en-Pediatrie/Groupe-de-travail-dur-les-Plans-d-Investigations-Pediatriques-PIPs>

[39] : EMEA, Better medicines for children, Overview of the European Medicines Agency's role in the European regulatory environment for paediatric medicines, (page consultée le 26/02/2010), <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/leaflet.pdf>

[40] : AFSSAPS, Organisation du Comité d'Orientation Pédiatrique de l'AFSSAPS pour les médicaments en pédiatrie, (page consultée le 01/03/2010), <http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Organisation-de-l-Afssaps/Comites-et-groupes-d-experts-pour-les-Medicaments-en-Pediatrie/Comite-d-Orientation-Pediatrique-COP>

[41] : Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé, Mise en place du RIPPS, (page consultée le 01/03/2010), <http://www.ripps.eu/site/default/page.asp?page=3>

[42] : CICs pédiatriques, Organisation, le réseau en pratique et les CIC partenaires, (pages consultées le 01/03/2010), http://www.cic-pediatriques.fr/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=71

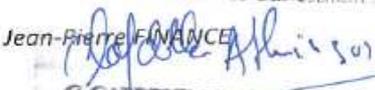
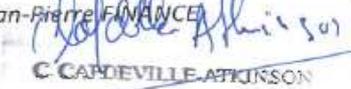
[43] : JACQZ-AIGRAIN, E., Le réseau des CICs pédiatriques, présenté à l'hôpital Robert Debré, (page consultée le 24/07/2009), <http://www.cic-pediatriques.fr/page.asp?page=2275>

[44] : RUSTERHOLTZ, A., Les plans d'essais pédiatriques, Newsletter N°269 du 11 Avril 2008, (page consultée le 14/07/2009), <http://www.rechercheclinique.com/newsletter/?269>

[45] : AFSSAPS, VELLA, Ph., Autorisation d'essais cliniques et de modifications substantielles, bilan quantitatif, le 22/09/2009.

Demande d'imprimatur

Date de soutenance : le 14.06.2010

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présentée par Ophélie BONNEAUX</p> <p>Sujet : Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques.</p> <p>Jury :</p> <p><u>Président :</u> M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy</p> <p><u>Directrice :</u> Mme Sophie LAURENT, Chef de Projet</p> <p><u>Juges :</u> Mme Isabelle ANDERLINI, Pharmacienne</p> <p>M. Pascal CHASTAGNER, Professeur en Onco-Pédiatrie, Hôpital de Brabois Enfant, Vandœuvre-lès-Nancy</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 07.05/2010 Nancy, le 30.05/2010</p> <p>Le Président du Jury La Directrice de Thèse</p> <p> </p> <p>M. Philippe MAINCENT, M^{me} Sophie LAURENT, Professeur Chef de Projet</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 17 MAI 2010</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p> </p> <p>Francine PAULUS</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 21.05.2010</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, Le Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire.</p> <p> </p> <p>Jean-Pierre FINANCE C. CARDEVILLE-ATKINSON</p> <p>N° d'enregistrement : 3298</p>

Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'Union Européenne

N° d'identification : 3298

Thèse soutenue le 14 juin 2010

Par Ophélie BONNEAUX

RESUME : Depuis de nombreuses années, les médecins doivent prescrire des médicaments hors des indications des AMMs à des enfants, du fait du manque de médicaments et de formes pharmaceutiques adaptées pour eux. En effet, les recherches des laboratoires pharmaceutiques ne s'orientent pas vers cette population qui représente trop peu de patients lorsque le médicament sera sur le marché. Or ces pratiques sont dangereuses pour la santé des enfants puisque leur métabolisme n'est pas identique à celui des adultes et varie même d'une catégorie d'âge à l'autre. Pour remédier à ce problème, les Etats-Unis dans un premier temps puis l'Union Européenne ont mis en place des lois et des règlements contraignant les industriels à réaliser des études chez les enfants pour toute nouvelle demande ou changement d'AMM en échange d'incitations financières. Dans l'Union Européenne, il s'agit du règlement n°1901/2006 mis en place en janvier 2007.

MOTS CLES : Essais cliniques pédiatriques, AMM Pédiatrique, Plan d'Investigation Pédiatrique, législation, EMEA, Etats-Unis, AFSSAPS, éthique, pharmacocinétique.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M ^{me} Sophie LAURENT Chef de Projet		Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

Thèmes

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 – Biologie

6 – Pratique professionnelle