UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LES MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE AU SEIN DE L'UNION EUROPEENNE:

APPORTS DU REGLEMENT PEDIATRIQUE 1901/2006, PERSPECTIVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

17 Mai 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Camille THOMASSIN**
née le 17 février 1984 à NANCY (54)

Thèse dirigée par le Professeur Philippe MAINCENT

Membres du jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Jean-Michel HASCOET, Professeur, Pédiatre, Maternité Régionale Universitaire de Nancy

Mme Colette ZINUTTI, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

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

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 DUMARCAY	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 PERDICAKIS ..... 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 ZAIOU ..... 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 :

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

Đ'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.

Đe 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

A mon Directeur et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accordé votre confiance et votre soutien.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de siéger à ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

Madame Colette ZINUTTI,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'examiner ce manuscrit et d'être membre du jury. Soyez assurée de mes sincères remerciements.

A mes parents,

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces belles années d'études. Je vous dédie cette thèse.

A Charlotte et Clément-Paul,

A Xavier,

Pour ton soutien et tes conseils éclairés qui m'ont été précieux tout au long de ce travail.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES **8**

LISTE DES ANNEXES **9**

GLOSSAIRE **10**

I INTRODUCTION **11**

II PRISE EN COMPTE DES BESOINS EN MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE **16**

II.1 L'INDUSTRIALISATION DE LA PHARMACIE S'ACCOMPAGNE D'UNE EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION .. 17
II.2 LA POPULATION PEDIATRIQUE N'EST PAS SPECIFIQUEMENT CONSIDEREE JUSQUE DANS LES ANNEES 1970 18
II.3 LES ETATS-UNIS INSCRIVENT LA REALISATION D'ETUDES CHEZ L'ENFANT DANS LA LOI EN 1997 19
II.4 L'UNION EUROPEENNE S'ENGAGE A SON TOUR DANS LA VOIE LEGALE EN 2007 20

III LE REGLEMENT PEDIATRIQUE 1901/2006: PRINCIPALES MESURES **23**

III.1 LE PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE (PIP) 24
III.1.1 Une obligation assortie d'une récompense *24*
III.1.2 Evaluation de la stratégie de développement des médicaments *26*
III.1.3 Dispositions spécifiques à certains types de médicaments *29*
III.2 LE PAEDIATRIC DRUG COMMITTEE (PDCO) 30
III.3 LA PAEDIATRIC USE MARKETING AUTHORISATION (PUMA) 32
III.4 LE FINANCEMENT COMMUNAUTAIRE DE LA RECHERCHE 34
III.5 L'EVALUATION DES DONNEES EXISTANTES PAR LA PROCEDURE DE PAEDIATRIC WORKSHARING 34
III.6 LES DISPOSITIONS APPLICABLES APRES L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 36
III.6.1 Un délai de mise sur le marché est imposé pour les Paediatric Use Marketing Authorisations *36*
III.6.2 Un symbole doit être apposé sur l'étiquetage des médicaments comportant une indication pédiatrique *37*
III.6.3 Le système de gestion des risques doit être adapté *37*
III.6.4 La suspension de la mise sur le marché est encadrée *38*

IV PERSPECTIVES **39**

IV.1. ACTIONS ENTREPRISES AVANT L'ENTREE EN VIGUEUR DU REGLEMENT PEDIATRIQUE 40
IV.1.1 L'identification des besoins thérapeutiques *40*
IV.1.2 La mise à disposition d'informations pour le public *43*
IV.2 MESURES CONTENUES DANS LE REGLEMENT PEDIATRIQUE ET QUI ONT ETE MISES EN ŒUVRE 43
IV.2.1 Le Paediatric Committee, rôle central dans la mise en œuvre du règlement pédiatrique *43*
IV.2.2 L'évaluation des essais cliniques dans le cadre de la procédure de paediatric worksharing *49*
IV.2.3 Les mesures supplémentaires prises par les Etats membres *49*
IV.2.4 La coordination des réseaux européens de recherche *51*
IV.2.5 Le financement de la recherche pour une liste prioritaire de médicaments *53*
IV.3 MESURES CONTENUES DANS LE REGLEMENT PEDIATRIQUE ET QUI N'ONT PAS ETE MISES EN ŒUVRE 55
IV.3.1 La publication des essais cliniques et de leurs résultats *55*
IV.3.2 Le symbole destiné à l'étiquetage *57*

V CONCLUSION **59**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES **62**

ANNEXES **67**

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: *Medicines for children.* European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2004)

Annexe 2 : Format de dépôt d'un Plan d'Investigation Pédiatrique

Annexe 3: *Revised Priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products. EMEA* (2009)

Annexe 4: *Better medicines for children. EMEA* (2010)

Annexe 5: Meeting highlights from the Paediatric Committee, 17-19 February 2010.

Annexe 6: Ticagrelor. Décision de l'*EMEA* sur le Plan d'Investigation Pédiatrique (2009)

Annexe 7: Propranolol. Décision de l'*EMEA* sur le Plan d'Investigation Pédiatrique (2009)

Annexe 8: *EMEA/PDCO Standard PIP for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic. EMEA* (2009)

Annexe 9: *List of conditions waived. EMEA* (2009)

Glossaire

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPCA: Best Pharmaceuticals for Children Act
CAT: Committee for Advanced Therapy
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CMD (h): Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human
COMP: Committee for Orphan Medicinal Products
COP: Comité d'Orientation Pédiatrique
CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DEMEB : Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA (ex-EMEA depuis décembre 2009): European Medicines Agency
EUDRACT: European Union Clinical Trials Database
FDA: Food and Drug Administration
FDAMA: Food and Drug Administration Modernization Act
HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products
ICH: International Conference on Harmonisation
NICHD: National Institute of Child Health and Human Development
PDCO: Pediatric Drug Committee
PEG: Pediatric Experts Group
PIP: Plan d'Investigation Pédiatrique
PREA: Pediatric Research Equity Act
PUMA : Paediatric Use Marketing Autorisation
RIPPS : Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé

I INTRODUCTION

Au sein de l'Union européenne, un médicament à usage humain fait l'objet d'études approfondies avant d'être mis sur le marché, notamment des essais précliniques (ce terme désigne les essais effectués chez l'animal) et cliniques (ce terme désigne les essais effectués chez l'homme) afin de garantir qu'il est sûr, de bonne qualité et efficace.
Les sujets inclus dans les essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité du médicament (essais cliniques dits « de phase III ») sont choisis en fonction de la ou des indication(s) revendiquée(s) par le laboratoire pharmaceutique pour le médicament.

Les connaissances actuelles en pharmacologie pédiatrique indiquent qu'il est parfois hasardeux d'extrapoler les résultats obtenus chez l'adulte aux enfants [1, 2]. Des différences peuvent être observées au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination. La pharmacodynamie peut aussi être différente de celle de l'adulte. Certaines pathologies sont propres à la population pédiatrique ou bien peuvent s'exprimer différemment chez l'enfant [2].

Par ailleurs, la population pédiatrique ne peut pas être considérée comme homogène devant l'utilisation des médicaments. Les effets de la croissance et de la maturation de l'organisme depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte sont également à prendre en compte [2]. Une adaptation de la posologie sur la seule base de la taille et du poids n'est donc pas légitime sans études spécifiques préalables [2].

Cependant, de nombreux médicaments n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques chez les sujets de moins de 18 ans et ne possèdent donc pas dans leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'indication dans la population pédiatrique, faute d'informations sur leur efficacité et leur sécurité dans cette population [3-7].
Lorsqu'il existe un besoin thérapeutique dans la population pédiatrique et qu'aucun médicament n'a été autorisé dans cette population, les médecins sont contraints de prescrire des médicaments hors du cadre de l'AMM avec les risques que cela peut entraîner tant en terme de défaut d'efficacité que d'effets indésirables [3-7].

Une recherche parmi les données de la littérature fait état de plusieurs études concernant la prescription chez l'enfant d'un médicament hors du cadre de son AMM (« *off-label use* ») ou d'un médicament ne possédant pas d'AMM (« *unlicensed drug use* »). On entend par « *off-label use* » l'utilisation d'un médicament possédant une AMM mais en ne respectant pas les conditions de cette AMM, que ce soit au niveau de la posologie, de la voie d'administration,

de la ou des indications, des tranches d'âge autorisées. On entend par « *unlicensed drug use* » l'utilisation d'un médicament ne possédant pas d'AMM. Il s'agit là essentiellement de préparations pharmaceutiques, exécutées sous la responsabilité d'un pharmacien à l'officine ou à l'hôpital [8-11]. La méthodologie utilisée (prospective ou rétrospective) et les champs d'observation (médecins généralistes, pédiatres libéraux, services de pédiatrie ou autres services hospitaliers) sont variés dans la littérature, cependant il ressort que l'usage hors du cadre de l'AMM est répandu dans l'Union européenne, sans que l'on puisse le chiffrer avec précision.

Dans une étude prospective incluant 609 enfants hospitalisés dans des services de chirurgie et de médecine générale dans un hôpital anglais, 36% des patients ont reçu au moins un médicament hors du cadre de son AMM ou une préparation hospitalière, ce qui représentait 25% des prescriptions [10].

Dans une autre étude prospective, réalisée dans les services pédiatriques de cinq hôpitaux européens (Royaume-Uni, Suède, Allemagne, Italie et Pays-Bas), 67% des patients ont reçu au moins un médicament hors du cadre de son AMM ou une préparation hospitalière, ce qui représentait 46% des prescriptions [8]. Une étude française réalisée sur une journée chez 95 pédiatres libéraux parisiens a montré que 56% des patients ont reçu au moins un médicament hors du cadre de son AMM ou une préparation hospitalière, ce qui représentait 33% des prescriptions [11].

L'*European Medicines Agency (EMA)*, l'agence européenne des médicaments, s'est intéressée à l'effet néfaste de l'usage hors AMM des médicaments dans la population pédiatrique. Plusieurs publications font état d'une augmentation des effets indésirables et d'une sous-notification accrue lorsque les médicaments sont prescrits hors du cadre de l'AMM [12]. Ainsi, dans une étude prospective incluant 1046 enfants hospitalisés dans un hôpital anglais, 48% des patients ont reçu au moins un médicament hors du cadre de son AMM ou une préparation hospitalière et 6% des prescriptions ont été associées à des effets indésirables (contre 3,9% lorsque les prescriptions étaient faites dans le cadre de l'AMM) [12, 13]. L'*EMA* souligne également que l'étiquetage et la présentation des médicaments peuvent être source d'erreurs en cas de prescription hors du cadre de l'AMM, notamment d'erreurs de dosage potentiellement graves. D'après les données recueillies par le système EudraVigilance entre le 1er Décembre 2001 et le 29 Mars 2004, 820 effets indésirables graves potentiellement liés à un médicament ont été rapportés chez des enfants ayant reçu un médicament hors du cadre de

son AMM (EudraVigilance recueille uniquement les effets indésirables des médicaments ayant une AMM communautaire). Par ailleurs, le profil des effets indésirables chez l'enfant différait de celui chez l'adulte : par exemple, les effets neuropsychiatriques étaient plus fréquents (26% des effets indésirables rapportés chez l'enfant versus 14% chez l'adulte) [12].

Les premières prises de position officielles concernant le développement de médicaments adaptés aux enfants datent de 1997, au Congrès américain, sous la présidence de Bill Clinton. En Europe, à la même époque, la Commission européenne s'empare également du sujet. Le constat est que l'action des seules forces du marché se révèle insuffisante pour stimuler des activités de recherche et développement appropriées. En effet, le développement de médicaments adaptés à la population pédiatrique comporte des spécificités par rapport au développement chez l'adulte. La petite taille des marchés, les risques d'effets indésirables plus aléatoires, les difficultés de conception d'un programme de développement approprié et de réalisation des essais cliniques chez l'enfant font que les revenus engendrés ne justifient pas aux yeux de l'industrie pharmaceutique d'engager des dépenses. La responsabilité est cependant partagée par l'industrie pharmaceutique, les gouvernements, les professionnels de santé et la société en générale. En 2004, l'industrie pharmaceutique appelait avec force la mise en place de mesures qui pourraient stimuler la recherche et le développement dans le domaine de la pédiatrie [14] (Annexe 6).
Le règlement pédiatrique n°1901/2006, entré en vigueur en janvier 2007, est le premier dispositif légal en Union européenne ayant pour objectifs de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques de qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments au sein de la population pédiatrique.

La prise en compte des besoins pédiatriques par les Etats-Unis et l'Union européenne sera d'abord évoquée. Puis les principales mesures du règlement pédiatrique n° 1901/2006 seront exposées. Enfin, un bilan de la mise en application de ces mesures sera présenté et les perspectives d'amélioration de la disponibilité de médicaments sûrs et efficaces pour la population pédiatrique seront étudiées.

Le sujet sera abordé sous l'angle réglementaire. Par conséquent, les spécificités méthodologiques du développement de médicaments dans la population pédiatrique, ainsi que les considérations éthiques lors de la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant ne seront pas

traitées ici. L'impact économique du règlement n°1901/2006 sur le marché du médicament ne sera pas non plus discuté.

Il sera fait référence par la suite au règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique (modifié par le règlement 1902/2006) sous le terme *règlement pédiatrique*.

II PRISE EN COMPTE DES BESOINS EN MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE

II.1 L'industrialisation de la pharmacie s'accompagne d'une évolution de la réglementation

Au cours du 20ème siècle, accompagnant l'industrialisation de la pharmacie, la réglementation de la mise sur le marché des médicaments a évolué par à-coups, souvent au gré d'incidents graves.

Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration (FDA)* s'est vu confier la surveillance de la sécurité des aliments, des médicaments et des produits cosmétiques en 1938, notamment après la découverte de la toxicité rénale du diéthylène glycol, solvant contenu dans l'élixir sulfanilamide utilisé pour traiter les infections. Les laboratoires pharmaceutiques devaient désormais prouver que leurs médicaments étaient sûrs avant de pouvoir les commercialiser.

Dans les pays européens, la réglementation sur les médicaments s'est aussi considérablement développée dans le même temps, de façon nationale. En France, avant la première guerre mondiale, la préparation et la commercialisation des médicaments étaient réservées aux seuls pharmaciens, alors que d'autres pays d'Europe avaient adopté des règles plus souples. En revanche, aucun pays d'Europe n'avait encore établi de contrôle des médicaments pour s'assurer que les produits commercialisés n'étaient pas dangereux pour les patients. En France, ce n'est qu'à partir de 1941 qu'une procédure de « visa » sera instaurée, visa accordé après examen d'un dossier scientifique et technique relatif au médicament. Aucun autre pays d'Europe ne possédait de réglementation semblable à ce moment-là [15].

En 1962, le scandale de la thalidomide, ce sédatif prescrit en Allemagne chez des femmes enceintes et qui entrainait des malformations graves chez les enfants à naître, a suscité une prise de conscience des gouvernements européens : l'instauration de contrôles plus sévères pourrait éviter que de tels accidents se reproduisent.

En 1965, la première directive européenne relative au médicament propose aux signataires du traité de Rome d'unifier leur réglementation (Directive 65/65/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments). Plusieurs directives européennes se succèderont ensuite, enrichissant la réglementation européenne sur les médicaments. L'agence européenne des médicaments, l'*European Medicines Agency* (*EMA*) est créée en janvier 1995, avec pour mission d'évaluer les demandes d'AMM communautaires, c'est-à-dire octroyées dans l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne par une procédure unique.

II.2 La population pédiatrique n'est pas spécifiquement considérée jusque dans les années 1970

En 1974, aux Etats-Unis, l'*American Academy of Pediatrics (AAP)* a été mandatée par la *FDA* pour produire des lignes directrices nécessaires à l'évaluation des médicaments destinés à être utilisés chez les enfants et les femmes enceintes. Plusieurs points concernant les essais cliniques ont notamment été discutés : l'inclusion des enfants malades, la préférence aux comparateurs actifs par rapport au placebo, etc. La *FDA* s'appropria ces lignes directrices en 1977.

Puis, en 1979, la *FDA* exigea que la notice des médicaments indique dans la section « Précautions d'emploi » si la sécurité et l'efficacité avait été étudiées chez l'enfant.

En 1994, la *Pediatric Labeling Rule*, toujours à l'initiative de la *FDA*, exigea que les laboratoires pharmaceutiques soumettent les données de la littérature et toutes autres informations disponibles sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique, afin de déterminer si des éléments nouveaux étaient susceptibles d'être mentionnés dans la notice des médicaments.

En août 1997, considérant que l'approche volontaire n'a pas augmenté significativement le nombre de médicaments comportant des informations sur l'usage pédiatrique, la *FDA* proposa un texte exigeant des études dans la population pédiatrique pour tous les médicaments non encore sur le marché ainsi que pour toute modification importante de l'AMM (nouvelle forme pharmaceutique, nouvelle indication…): la *Pediatric Rule*.

La *Pediatric Rule* de la *FDA* sera cependant invalidée en octobre 2002 par la cour de justice du district de Columbia aux motifs que le Congrès américain n'a jamais délégué à la *FDA* le pouvoir d'édicter des lois.

Par ailleurs, la *FDA* pouvait aussi solliciter la réalisation d'études cliniques pour les médicaments déjà sur le marché s'ils sont utilisés chez un nombre conséquent d'enfants (au moins 50 000) et que l'absence d'informations dans la notice pouvait être délétère pour eux. Cependant, aucune obligation n'était faite aux laboratoires de répondre à cette sollicitation. De plus, les laboratoires pouvaient aussi obtenir des dérogations si le médicament ne présentait pas un avantage thérapeutique significatif par rapport aux thérapeutiques existantes, s'il était utilisé chez un faible nombre d'enfants ou si les données existantes montraient qu'il était inefficace ou dangereux dans cette population.

En Europe, à la même époque, aucune action n'avait encore été entreprise pour améliorer la disponibilité des médicaments pour la population pédiatrique.

II.3 Les Etats-Unis inscrivent la réalisation d'études chez l'enfant dans la loi en 1997

En novembre 1997, quelques mois après que la *FDA* ait proposé la *Pediatric Rule*, le Congrès américain édicta sous la présidence de Bill Clinton le *Food and Drug Administration Modernization Act* (*FDAMA*) [16]. La principale mesure du *FDAMA* était une mesure incitative, traduisant la volonté du Congrès de privilégier une approche non contraignante. Cette mesure, dite « d'exclusivité pédiatrique », a été adoptée pour trois ans et accordait une exclusivité supplémentaire de 6 mois sur le marché aux médicaments possédant un brevet ou bénéficiant déjà d'une extension de brevet, en contrepartie de la réalisation d'études chez l'enfant. Cela signifiait qu'aucune autorisation de mise sur le marché pour la même substance active ne pouvait être délivrée par la *FDA* pendant ces 6 mois additionnels à compter de la déchéance du brevet ou de l'extension de brevet.

Dans un effort pour concilier ce nouveau programme incitatif et la *Pediatric Rule* de la *FDA,* la loi prévoyait que les études demandées dans le cadre de la *Pediatric Rule* puissent donner droit à l'exclusivité pédiatrique.

En janvier 2002, le dispositif d'exclusivité pédiatrique a été renouvelé pour cinq ans par le Congrès américain, sous la forme du *Best Pharmaceuticals for Children Act* (*BPCA*) [17]. Le *BPCA* permettait en plus à la *FDA* de demander une étude spécifique sur un médicament à un laboratoire pharmaceutique, sous la forme d'une requête écrite, à laquelle le laboratoire devait répondre en 180 jours (ce qui constituait une avancée importante par rapport à la *Pediatric Rule)*. Cette disposition s'appliquait à tous les médicaments, qu'ils soient ou non protégés par des droits de propriété intellectuelle. Le laboratoire pharmaceutique pouvait néanmoins choisir de ne pas conduire l'étude demandée, auquel cas une collaboration était mise en place avec la *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH)* qui a pour mission de mettre en relation des donateurs privés et des organismes de recherche.

A cette période, le *National Institutes of Health (NIH)* a constitué une liste des médicaments pour lesquels des études cliniques sont nécessaires chez l'enfant.

Finalement, en 2003, le Congrès américain édicta le *Pediatric Research Equity Act* (*PREA*) [18] qui reprenait les mesures contraignantes proposées dans la *Pediatric Rule* invalidée en 2002 : toute demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification d'autorisation de mise sur le marché comme une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou un nouveau dosage, devait être désormais accompagnée des données obtenues dans la

population pédiatrique, notamment en terme de sécurité et d'efficacité. Des reports et des dérogations pouvaient être accordés au cas par cas par la *FDA.*

L'approche mise en place par les deux précédentes lois du Congrès (le *BPCA* et le *PREA)* a été jugée efficace par le Congrès puisque ces deux mesures ont été reconduites en 2007 par le *FDA Amendments Act* [19]. Au total, selon la *FDA*, de 1997 à 2007, plus de 700 études ont été demandées aux laboratoires pharmaceutiques. Au 19 décembre 2008, 50 études étaient en cours de réalisation au titre du *BPCA* et du *PREA*.

II.4 L'Union européenne s'engage à son tour dans la voie légale en 2007

Au mois de septembre 1997, la Commission européenne souligna la nécessité de déterminer si le cadre réglementaire européen concernant les médicaments devait être renforcé au sujet des thérapeutiques utilisées en pédiatrie [5, 6]. A cette occasion, elle avait rédigé un court document mettant en lumière la difficulté pour les autorités de santé compétentes de fournir des informations sur l'utilisation des nouveaux médicaments chez l'enfant lorsque ces informations n'étaient pas incluses dans l'AMM. Les autorités de santé étaient partagées entre le choix de contre-indiquer l'utilisation de ces produits chez l'enfant et donc de priver les enfants de médicaments potentiellement essentiels à leur guérison et le choix d'inclure dans l'AMM des informations générales ne reposant pas sur des éléments scientifiquement prouvés. Aucune de ces deux situations n'était satisfaisante.

Le 18 décembre 1997, la Commission européenne, en coopération avec l'*EMA*, organisa une table ronde d'experts pour aborder le sujet des médicaments à usage pédiatrique [20]. Des spécialistes en pharmacologie clinique et des pédiatres de toute l'Union européenne étaient invités à participer, avec des représentants du Parlement européen et des associations européennes d'experts dans le domaine pédiatrique. Le manque général d'informations et de formes galéniques appropriées a été unanimement reconnu, ainsi que le manque d'études cliniques méthodologiquement correctes, conduisant à des recommandations insuffisantes sur les posologies en pédiatrie. De ce fait, les médicaments autorisés étaient fréquemment utilisés chez les enfants en dehors du cadre de l'AMM. L'important recours à des médicaments non encore autorisés a également été considéré comme une conséquence de ces manques. La réticence des laboratoires pharmaceutiques à investir des moyens techniques et financiers pour conduire des études appropriées, ainsi que le manque de fonds publics destinés à supporter la recherche dans les domaines pédiatriques ont aussi été évoqués. Les experts

conclurent à la nécessité de renforcer la législation en vigueur, en particulier par la mise en place d'incitations destinées aux laboratoires pharmaceutiques.

En France, en juin 2000, Martine Aubry, alors Ministre de l'Emploi et de la Solidarité produisit une lettre de mission dont l'objectif était de faire état de la situation actuelle en matière de médicaments pédiatriques [5]. Une mission des médicaments pédiatriques est alors créée et confiée à Annie Wolf, déjà à la tête de la mission des médicaments orphelins depuis 1995, date de sa création par Simone Veil, alors Ministre des Affaires Sociales. Un mémorandum est rédigé en liaison avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et la Direction générale de la santé et présenté au Groupe santé du Conseil de l'Union européenne (composés de délégués des Etats membres) dès le début de la présidence française de l'Union européenne en juillet 2000. Les discussions du Groupe santé ont permis l'adoption d'une résolution le 14 décembre 2000 lors du Conseil des ministres de la Santé de l'Union européenne [6, 21]. Dans cette résolution, le Conseil constate qu'une grande partie des médicaments utilisés chez les enfants n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique en vue de l'utilisation pédiatrique et risquent donc de ne pas répondre aux critères de qualité, de sécurité, d'efficacité tels qu'ils sont exigés chez l'adulte (point 4). Il reconnaît que la mise à disposition de médicaments pédiatriques se heurte à des difficultés du développement pharmaceutique et aux difficultés du développement clinique (point 6). Il considère que tous les Etats membres se trouvent confrontés à cette problématique et qu'une approche européenne offre des avantages sur le plan de l'épidémiologie, de la santé publique et sur le plan économique (point 8). En conclusion, il invite dès lors la Commission européenne à faire dans les meilleurs délais des propositions appropriées, sous forme d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien en matière de recherche clinique et de développement pour que les nouveaux médicaments et les médicaments déjà commercialisés pour les enfants soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques de cette partie de la population.

En Juin 2002, la Commission européenne publia un document intitulé : *Better medicines for children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products* [22]. Ce document constitue l'une des premières étapes du processus de mise en place de la réglementation pédiatrique.

Cependant, comme établi par la communication numéro 278 de la Commission européenne : *Simplifying and improving the regulatory environment* [23], l'impact de toute nouvelle loi

doit être évalué (analyse des conséquences économiques, sociales et environnementale). C'est seulement en mars 2004 que la Commission européenne lança une consultation sur une première version du règlement pédiatrique.

Le règlement a été préféré à la directive, car ce type d'acte introduit une règle uniforme applicable directement et sans délai dans tous les Etats membres de l'Union européenne. En effet, une directive nécessite que soit pris un acte de transposition sur le plan national avant d'être applicable. Le règlement est un acte contraignant qui doit être intégralement respecté par ceux auxquels il s'applique (personnes privées, Etats membres, organes communautaires). Il vise à assurer l'application uniforme du droit communautaire dans tous les Etats membres. Il a aussi pour conséquence de rendre inapplicables les réglementations nationales incompatibles avec les clauses matérielles qu'il contient.

Le 22 octobre 2004, la proposition de règlement est envoyée au Parlement européen [24].

Cette proposition est ensuite amendée et votée au Parlement européen le 7 septembre 2005. Le Conseil de l'Union européenne regroupant les ministres de la santé des Etats membres parviendra à un accord politique le 10 mars 2006 et la proposition de règlement est adressée à nouveau au Parlement européen pour une seconde lecture [25].

Le règlement est finalement publié au Journal Officiel de l'Union européenne le 27 décembre 2006 sous le numéro 1901/2006 [7] et entre en vigueur le 26 janvier 2007. Il est amendé peu de temps après par le règlement 1902/2006 [26] qui introduit deux dispositions de portée générale concernant le rôle de la Commission européenne dans la mise en œuvre du règlement pédiatrique.

La réglementation européenne sur les médicaments à usage pédiatrique comprend donc les règlements 1901/2006 et 1902/2006.

III LE REGLEMENT PEDIATRIQUE 1901/2006: PRINCIPALES MESURES

Le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne ont retenu un système inspiré de la législation américaine, c'est-à-dire associant des obligations, des récompenses et des mesures incitatives. Le règlement pédiatrique a plusieurs buts :

- faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique
- assurer que ces médicaments font l'objet de recherches de qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie
- améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques.

Afin d'aider les industries pharmaceutiques à développer des médicaments destinés à la population pédiatrique et afin de s'assurer que le développement envisagé est adéquat, il a été décidé qu'elles devraient faire valider par l'agence européenne des médicaments, l'*EMA*, leur stratégie de développement chez l'enfant. Ce programme de développement doit être présenté sous la forme d'un **Plan d'Investigation Pédiatrique** (**PIP**) 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. En contrepartie, les droits de propriété intellectuelle sont prorogés de 6 mois. Un groupe d'experts, le ***Paediatric Drug Committee (PDCO***), est institué au sein de l'*EMA.* Il dispose du savoir-faire et des compétences nécessaires pour évaluer tous les aspects des médicaments destinés à la population pédiatrique.

III.1 Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)

III.1.1 Une obligation assortie d'une récompense

Le PIP contient 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. Le laboratoire pharmaceutique doit proposer également le calendrier envisagé pour la réalisation de ces mesures et la communication des résultats aux autorités de santé.

Le PIP doit aussi décrire les mesures envisagées pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus facile et plus sûre dans les différents groupes d'âge.

Chaque PIP doit être élaboré en suivant un modèle publié par l'*EMA* (Annexe 2) et doit être envoyé sous format électronique au *PDCO*.

Deux situations sont distinguées dans le règlement pédiatrique :

a) **Médicaments ne possédant pas d'AMM :** toute nouvelle demande d'AMM doit comporter soit les résultats d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) validé par le *PDCO*, soit une autorisation de reporter l'initiation ou l'achèvement d'un PIP, soit une dérogation à l'obligation de soumettre un PIP, en supplément des exigences habituelles pour toute demande d'AMM ;

b) **Médicaments possédant déjà une AMM** : un PIP est demandé uniquement pour l'autorisation de nouvelles indications (toutes les indications et pas seulement les indications pédiatriques), de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administration. Une dérogation ou un report peuvent aussi être accordés. Les autres demandes de modification de l'AMM ne sont pas concernées : modification des effets indésirables, des propriétés pharmacodynamiques, etc.

Dans tous les cas, l'autorité nationale de santé compétente pour délivrer l'AMM (ou bien l'*EMA* dans le cas des AMM communautaires) doit vérifier que la demande d'AMM ou de modification d'AMM est conforme d'une part à la réglementation en vigueur, y compris à la réglementation pédiatrique, et d'autre part à l'avis du *PDCO* sur le développement pédiatrique (PIP, report ou dérogation).

En récompense, lorsqu'une demande d'AMM ou de modification d'AMM comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un PIP approuvé, le titulaire du brevet ou d'un certificat complémentaire de protection (CCP) a droit à une prorogation de six mois des droits de propriété intellectuelle.

Pour rappel, le CCP est une disposition qui est applicable depuis janvier 1993 [27]. En effet, le Conseil de l'Union européenne avait considéré que le délai entre le dépôt de la demande de brevet et l'AMM réduisait la protection conférée par le brevet à une durée insuffisante pour amortir les investissements en recherche et que cette situation pénalisait la recherche pharmaceutique. Tout produit (substance active) protégé par un brevet de base en vigueur peut donc obtenir un CCP. La demande doit être effectuée dans un délai de 6 mois à compter de la date à laquelle le médicament a obtenu l'AMM [27]. Le CCP est délivré par le service compétent de la propriété industrielle de l'Etat membre ayant délivré le brevet de base. Il produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première AMM dans l'Union européenne, réduite d'une période de cinq ans. De plus, la durée du CCP ne peut être

supérieure à cinq ans. La protection qu'il confère s'applique à tous les produits couverts par l'AMM en tant que médicaments. Le CCP confère les mêmes droits que le brevet de base et est soumis aux mêmes limitations et aux mêmes obligations [27].

La prorogation de six mois des droits de propriété intellectuelle vient donc s'ajouter aux cinq années maximum supplémentaires pouvant être octroyés par un CCP. A ce sujet, plusieurs commentaires peuvent être faits :

- les six mois de prorogations permettront de compenser financièrement tout ou partie des dépenses consacrées à la réalisation d'un PIP. En effet, la prorogation bénéficie non seulement à la spécialité pour laquelle un PIP a été soumis, mais aussi indirectement à tous les médicaments du laboratoire pharmaceutique dès qu'ils contiennent la même substance active ;
- cependant, la même durée de six mois est accordée, quel que soit le temps consacré à la réalisation des études contenues dans le PIP et le délai d'obtention de l'AMM ou de la modification d'AMM (contrairement au CCP).
- le Parlement européen a opté ici pour une stratégie différente de celle des Etats-Unis, où une simple exclusivité de mise sur le marché de 6 mois supplémentaire est accordée. Les conséquences sont en tout cas identiques : la mise sur le marché par un concurrent de médicaments contenant la substance active protégée est repoussée de 6 mois.

Si la réalisation du PIP n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament concerné, la prorogation de six mois des droits de propriété intellectuelle est également accordée. Cela signifie que **c'est l'apport d'informations qui est récompensé et non le fait que les informations supportent l'utilisation du médicament dans la population pédiatrique.**

Une déclaration attestant que la demande d'AMM ou de modification de l'AMM est en conformité avec le PIP approuvé et mené à son terme peut être incluse dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, sous certaines conditions.

III.1.2 Evaluation de la stratégie de développement des médicaments

Les laboratoires pharmaceutiques sont incités à présenter leur PIP à un stade précoce du développement des médicaments afin, le cas échéant, que les essais cliniques puissent être

conduits en temps opportun avant le dépôt des demandes d'AMM ou de modifications d'AMM. Le PIP devrait être 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.

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent demander conseil à l'*EMA* au sujet de la méthodologie et de la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique.

En outre, les laboratoires pharmaceutiques peuvent solliciter des conseils sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et des systèmes de gestion des risques liés au médicament. Les conseils donnés par l'*EMA* ne donnent lieu à aucun paiement, afin d'encourager là encore le développement de médicaments à usage pédiatrique.

Le *PDCO* dispose d'un délai de 60 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 dans la population pédiatrique ou dans certains sous-ensembles de celle-ci, ainsi que sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient les études envisagées. Les mesures proposées pour adapter la formulation du médicament sont aussi examinées.

Au cours de cette période de 60 jours, le *PDCO* peut inviter le laboratoire pharmaceutique à proposer des modifications du PIP.

A réception de l'avis du *PDCO*, le laboratoire pharmaceutique peut saisir l'*EMA* d'une demande écrite, justifiée de manière détaillée, pour obtenir un nouvel examen du PIP. Le *PDCO* rend alors un nouvel avis confirmant ou modifiant l'avis antérieur. L'avis est dûment motivé et les raisons motivant la conclusion formulée sont annexées au nouvel avis, qui a un caractère définitif.

Si par la suite le laboratoire pharmaceutique éprouve des difficultés à mettre en œuvre le PIP, que celui-ci devient irréalisable ou n'est plus approprié, il peut proposer au groupe d'experts des modifications ou solliciter un report ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée.

Le laboratoire pharmaceutique peut demander à l'*EMA* une **dérogation** à l'obligation de soumettre un PIP pour un médicament. Le *PDCO* peut aussi, de sa propre initiative, adopter un avis préconisant qu'une dérogation soit accordée pour une classe de médicaments ou un médicament. Il peut être fait référence à un ou plusieurs sous-ensembles précis de la population pédiatrique (catégories d'âges ou sexe, par exemple) et à une ou plusieurs

indications thérapeutiques. Les situations dans lesquelles il est possible de déroger à l'obligation de soumettre un PIP sont les suivantes :

- 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 ;
- la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments est destiné n'existe que chez la population adulte ;
- le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

Au moment de présenter le PIP, le laboratoire pharmaceutique peut aussi solliciter le **report** du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le PIP. C'est-à-dire qu'une partie ou la totalité des résultats du PIP peuvent être soumis après l'octroi de l'AMM. La demande doit être motivée par des raisons scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique. Un report est par exemple accordé lorsqu'il y a lieu d'effectuer des études chez l'adulte avant d'entamer des études dans la population pédiatrique ou lorsque la réalisation d'études dans la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite d'études chez l'adulte. La Commission européenne se réserve la possibilité de définir, au vu de l'expérience qui sera acquise après la mise en œuvre du règlement pédiatrique, d'autres raisons pour lesquelles un report pourra être accordé (règlement n°1902/2006 amendant le règlement n°1901/2006).

Lorsque le *PDCO* se déclare favorable à un report, il précise les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement des mesures concernées.

Le demandeur d'AMM doit alors fournir un rapport annuel faisant état de l'avancement des essais cliniques contenus dans le PIP. En pratique, pour les nouvelles demandes d'AMM, le demandeur fournit le premier rapport le mois précédent la date anniversaire de l'AMM. Il n'est pas nécessaire de fournir de rapport avant l'octroi de l'AMM. En ce qui concerne les médicaments déjà sur le marché, le rapport est fourni le mois précédent la date anniversaire de l'AMM si la décision sur le PIP est intervenue plus de six mois avant cette date, sinon le rapport est repoussé à l'année suivante.

III.1.3 Dispositions spécifiques à certains types de médicaments

Les médicaments orphelins constituent un premier cas particulier. En effet, il existe déjà une réglementation spécifique dans l'Union européenne ([28],[29]). Lorsqu'une AMM est accordée pour un médicament orphelin, l'Union européenne et les Etats membres s'abstiennent, pendant dix ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. **Le règlement pédiatrique prévoit que cette période d'exclusivité de mise sur le marché soit portée à douze ans si le PIP approuvé est mené à son terme.**

Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si le laboratoire pharmaceutique peut établir :

a) qu'il est 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 l'Union européenne, au moment où la demande d'AMM est introduite, ou

   qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans l'Union européenne, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans l'Union européenne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et

b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans l'Union européenne, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteint de cette affection.

Pour certaines autres catégories de médicaments, le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne ont jugé que le système d'obligations et de récompenses n'était pas adapté en raison de l'absence de droits de propriété intellectuelle :

- les médicaments génériques,
- les médicaments dont l'AMM est basée sur la preuve d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans dans l'Union européenne et présentant une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité,
- les médicaments homéopathiques,
- les médicaments traditionnels à base de plantes.

Par conséquent, ces catégories sont exclues du système suscité. Toutefois, comme pour tous les autres médicaments n'étant plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, une disposition incitative spécifique est prévue par le règlement pédiatrique : l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (*Paediatric Use Marketing Autorisation : PUMA*).

III.2 Le Paediatric Drug Committee (PDCO)

Le groupe d'experts institué au sein de l'*EMA* et qui dispose du savoir-faire et des compétences nécessaires pour évaluer tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques est appelé *Paediatric Drug Committee (PDCO*).

La création du PDCO s'inscrit dans la démarche de l'EMA pour développer ce qu'on appelle les « avis scientifiques » à la demande des laboratoires pharmaceutiques, pratique déjà entrée dans les habitudes aux Etats-Unis [22]. Les avis scientifiques sont utiles lorsque les notes explicatives générales émises par les autorités de santé ne permettent pas de répondre à une question spécifique ou lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite s'écarter ou s'affranchir de certaines recommandations.

Le *PDCO* rejoint les autres comités existants au sein de l'*EMA* : le comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP*), le comité des médicaments à usage vétérinaire (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use : CVMP*), le comité des médicaments orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products : COMP*), le comité des médicaments à base de plantes *(Committee on Herbal Medicinal Products : HMPC)* et le comité des thérapies innovantes *(Committee for Advanced Therapy*).

Le *PDCO* est chargé par l'*EMA* de l'évaluation scientifique et de l'approbation des PIPs et du système de dérogations et de reports associé.

Les autres missions qui lui sont confiées sont :

a) Evaluer, à la demande du *CHMP*, d'une autorité de santé nationale ou du demandeur d'AMM, la conformité d'une demande d'AMM par rapport au PIP approuvé correspondant ;
b) Evaluer, à la demande du *CHMP* ou d'une autorité de santé nationale, toute donnée recueillie conformément à un PIP approuvé et émettre un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique ;

c) Formuler, à la demande du directeur exécutif de l'*EMA* ou à la demande de la Commission européenne, des conseils relatifs à toute question liée aux médicaments destinés à la population pédiatrique ;

d) Etablir un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et le mettre à jour régulièrement.

Le *PDCO* n'est pas chargé de l'évaluation des demandes d'AMM ou de modifications d'AMM en lien avec un usage pédiatrique. Cette activité reste la compétence du *CHMP* (pour les AMM communautaires) et des autorités nationales de santé, auprès desquels il peut jouer un rôle consultatif.

Par contre, le *PDCO* peut être invité à émettre un avis sur la question suivante : les études effectuées par le laboratoire pharmaceutique sont-elles conformes au PIP approuvé ? Le *PDCO* peut être sollicité :

a) **par le laboratoire pharmaceutique**, avant la présentation d'une demande d'AMM ou de modification d'AMM ;
b) **par l'*EMA* ou par une autorité nationale de santé**, lors de la validation administrative d'un dossier de demande d'AMM ou de modification d'AMM, s'il ne contient pas d'avis concernant la conformité ;
c) **par le *CHMP* ou une autorité nationale de santé**, lors de l'évaluation d'une demande d'AMM ou de modification d'AMM, lorsqu'il existe un doute concernant la conformité et qu'un avis n'a pas encore été rendu.

Afin de ne pas retarder la procédure, le laboratoire pharmaceutique est donc fortement encouragé à s'adresser au *PDCO* avant de déposer sa demande, pour obtenir un avis de conformité.

Si les études ne sont pas conformes au PIP approuvé, alors le produit ne peut prétendre aux récompenses prévues.

L'*EMA* remplit les fonctions de secrétariat et apporte au *PDCO* un appui technique et scientifique.

Le *PDCO* est composé de :

a) **Cinq membres du *CHMP*** et leurs suppléants. Ces cinq membres et leurs suppléants sont nommés au *PDCO* par le *CHMP* ;

b) **Un membre et un suppléant désignés par chaque Etat membre** (excepté pour les Etats membres déjà représentés par un membre nommé par le *CHMP*) ;

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

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

Les Etats membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'*EMA*, pour s'assurer que la composition définitive du *PDCO*, 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, la médecine généraliste, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique.

Les membres du *PDCO* sont nommés pour un mandat de trois ans renouvelable. Le *PDCO* élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois. Les noms et les qualifications des membres sont rendus publics par l'*EMA*.

Les membres du *PDCO* se réunissent une fois par mois. Au cours des réunions, ils peuvent être accompagnés d'experts extérieurs. Lors de l'élaboration de tout avis, le *PDCO* met tout en œuvre pour parvenir à un consensus scientifique. Si ce consensus ne peut être atteint, il 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 (Annexe 5).
Des représentants de la Commission européenne, le Directeur exécutif de l'*EMA* ou son représentant peuvent participer aux réunions du *PDCO*.

III.3 La Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)

Les données précliniques, cliniques et de qualité pharmaceutique d'un médicament dont la substance active n'est plus protégée par des droits de propriété intellectuelle peuvent être utilisées par tout laboratoire pharmaceutique dans le but d'obtenir une AMM. Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique réalise des études avec une substance active n'ayant plus de brevet, tous les médicaments contenant cette substance active bénéficient donc

automatiquement des nouvelles informations obtenues, entre autre toute nouvelle donnée sur l'utilisation dans la population pédiatrique.

Afin de mettre en œuvre une **mesure d'incitation** en faveur des substances qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, un nouveau type d'AMM a été créée par le règlement pédiatrique : la ***Paediatric Use Marketing Autorisation (PUMA*)**, autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Celle-ci est **accordée aux médicaments développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique et contenant une substance active n'étant plus protégée par des droits de propriété intellectuelle.** Les indications thérapeutiques sont exclusivement dans la population pédiatrique ou ses sous-ensembles. Le dosage, la forme pharmaceutique et la voie d'administration doivent aussi être appropriés à l'usage pédiatrique.

En contrepartie, le laboratoire pharmaceutique bénéficie des mêmes durées de protection administrative des données et de protection de la mise sur le marché qu'avec une AMM pour une substance active possédant un brevet :

- Pendant huit ans, aucun autre laboratoire pharmaceutique ne pourra accéder aux données déposées et s'en servir en vue de l'obtention d'une AMM ;
- Pendant dix ans, aucun autre laboratoire pharmaceutique ne pourra obtenir d'AMM pour un même médicament dans une indication identique.

Cette disposition vise à inciter les petites et moyennes entreprises, y compris les fabricants de médicaments génériques, à développer des médicaments pédiatriques avec des substances actives n'étant plus protégées par un brevet.

Le dossier de demande doit comporter des données relatives à l'usage de la substance active dans la population pédiatrique, collectées conformément à un **PIP** approuvé. Ces données peuvent aussi provenir de la littérature publiée. Une demande de *PUMA* doit aussi pouvoir faire référence à des données contenues dans le dossier d'un médicament contenant la même substance active et qui est ou a été autorisé dans l'Union européenne.

A partir d'une substance active n'étant plus protégée par un brevet, deux possibilités sont envisageables au titre de la *PUMA*:

- développer uniquement une forme pharmaceutique et un dosage adaptés à la population pédiatrique si la substance active est déjà indiquée chez l'enfant,

- obtenir une indication dans la population pédiatrique si la substance active n'est pas déjà indiquée chez l'enfant.

Par ailleurs, un médicament auquel une *PUMA* a été accordée doit pouvoir conserver la même dénomination commerciale que le produit correspondant déjà autorisé afin de profiter de la notoriété de ce produit.

L'octroi d'une *PUMA* n'empêche pas de demander une autre AMM avec d'autres indications chez l'adulte mais les deux AMM seront bien distinctes, une *PUMA* ne devant comporter que des indications chez l'enfant.

III.4 Le financement communautaire de la recherche

Afin d'encourager la recherche sur les médicaments n'étant plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, le règlement pédiatrique prévoit que le financement puisse être communautaire.

Cette disposition s'inspire des fonds de recherche existants aussi aux Etats-Unis pour le développement des médicaments destinés à la population pédiatrique.
Ce financement communautaire est octroyé à travers les programmes-cadres de l'Union européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration ou toute autre initiative communautaire pour le financement de la recherche (voir chapitre IV.2.5).

III.5 L'évaluation des données existantes par la procédure de Paediatric Worksharing

Afin de tirer parti des essais cliniques déjà réalisés et des données de la littérature, deux dispositions sont prévues dans le règlement pédiatrique : l'une concernant les essais cliniques terminés à la date d'entrée en vigueur du règlement pédiatrique et l'autre concernant les essais cliniques en cours ou à venir.

Premièrement, au plus tard le 26 janvier 2008, chaque laboratoire pharmaceutique titulaire d'une ou plusieurs AMM devait déposer à une autorité nationale de santé ou à l'*EMA*, par substance active, les résultats de tous les essais incluant des sujets âgés de moins de dix-huit ans, que des adultes aient aussi été inclus ou non [30]. L'essai devait déjà être terminé à la date d'entrée en vigueur du règlement et concerner des médicaments autorisés dans l'Union européenne, que le titulaire de l'AMM ait été le promoteur de l'essai ou non. Les essais réalisés en dehors de l'Union européenne devaient aussi être soumis. Le titulaire devait donc faire une recherche exhaustive.

Deuxièmement, chaque laboratoire pharmaceutique est désormais tenu de soumettre pour chaque médicament tout essai clinique impliquant des sujets âgés de moins de dix-huit ans et terminé après l'entrée en vigueur du règlement, pourvu qu'il en soit le promoteur. Les essais cliniques doivent être présentés à une autorité nationale de santé ou à l'*EMA* dans les six mois suivant leur achèvement, qu'ils aient été réalisés ou non selon un PIP approuvé.

Ces deux dispositions s'appliquent indépendamment de l'intention du titulaire de l'AMM de demander une indication pédiatrique.

L'évaluation de ces données représente un travail conséquent pour les autorités de santé, si bien qu'un partage du travail a été prévu par le règlement pédiatrique. Une procédure de *worksharing* (« partage du travail »), permet d'évaluer ces données de manière coordonnée entre tous les Etats membres. Elle permet d'éviter des évaluations parallèles nationales, ce qui a plusieurs avantages :

- une mise en commun des réflexions et des points de vue ;
- une répartition concertée de la charge de travail en fonction des ressources de chaque Etat membre ;
- un accès au même niveau de connaissances sur le médicament au même moment pour tous les Etats membres.

L'évaluation se déroule en deux temps : d'abord la rédaction d'un rapport d'évaluation par un Etat membre, puis l'envoi du rapport aux autres Etats membres, afin de recueillir des commentaires. La procédure suit un calendrier bien déterminé : l'évaluation se fait en 90 jours.

Les Etats membres qui seront rapporteurs sont désignés par le *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMD(h)).* Le *CMD(h)* est un groupe de travail composé d'un représentant par Etat membre. Il intervient en cas de désaccord entre les Etats membres sur des procédures d'AMM européennes (procédures décentralisée et en reconnaissance mutuelle) mais a aussi pour objectif de faciliter l'harmonisation du contenu des AMM entre les Etats membres. Le *CMD(h)* siège une fois par mois à l'*EMA*.

Les Etats membres sont désignés sur la base d'un ou plusieurs critères, par exemple :

- l'Etat membre a déjà évalué des médicaments de la même classe thérapeutique ;
- l'Etat membre a une expertise spécifique dans un domaine thérapeutique ;

- l'Etat membre est déjà rapporteur sur d'autres procédures concernant un médicament (PIP, procédure européenne en reconnaissance mutuelle ou décentralisée, AMM communautaire, *worksharing* en pharmacovigilance…) ;
- le médicament est autorisé dans l'Etat membre.

La soumission des études pédiatriques intervient en deuxième lieu, une fois le rapporteur désigné.

Pour ce qui concerne les études pédiatriques finalisées avant l'entrée en vigueur du règlement, les Etats membres définissent ensemble, quatre fois par an, une liste prioritaire des substances à évaluer et les Etats membres rapporteurs sont donc désignés trimestriellement par le *CMD(h).*

Pour ce qui concerne les études pédiatriques finalisées après l'entrée en vigueur du règlement, l'*EMA* prépare un bilan mensuel des médicaments pour lesquels des données ont été soumises et les Etats membres rapporteurs sont désignés mensuellement par le *CMD(h).*

La conclusion de l'évaluation peut comporter une proposition de modification du Résumé des Caractéristiques du Produit et/ou de la notice, mais ça n'est pas obligatoire. Dans le cas où une proposition est mentionnée, le titulaire de l'AMM est enjoint à soumettre une demande de variation de cette AMM auprès des autorités nationales de santé.

A la fin de la procédure, un rapport est publié, accessible à toute personne sur le site internet de l'*EMA*.

Ces dispositions s'appliquent à tous les médicaments sans exception, y compris les génériques, les produits d'usage médical bien établi, les médicaments homéopathiques et les médicaments à base de plantes.

III.6 Les dispositions applicables après l'autorisation de mise sur le marché

III.6.1 Un délai de mise sur le marché est imposé pour les *Paediatric Use Marketing Authorisations*

Quand un médicament est autorisé au titre du nouveau type d'AMM *PUMA*, le règlement pédiatrique précise que le titulaire de l'AMM doit mettre le médicament sur le marché dans les deux années suivant la date d'AMM. Un registre, placé sous la coordination de l'*EMA* indiquera ces délais.

III.6.2 Un symbole doit être apposé sur l'étiquetage des médicaments comportant une indication pédiatrique

Lorsqu'un médicament bénéficie d'une AMM avec une ou plusieurs indications pédiatriques, l'étiquetage du médicament devra comporter un symbole choisi par la Commission européenne sur recommandation du *PDCO*. Ce symbole sera porté à la connaissance du public. La notice devra également inclure une explication concernant la signification de ce symbole.

Cette disposition s'applique à tous les médicaments, qu'ils aient été autorisés avant ou après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique.

Le règlement pédiatrique ne donne pas de détails supplémentaires sur le choix de ce symbole et confie au *PDCO* le soin d'émettre un avis à l'attention de la Commission européenne à ce sujet.

III.6.3 Le système de gestion des risques doit être adapté

Pour toute demande d'AMM incluant une indication pédiatrique, pour toute demande d'inclusion d'une indication pédiatrique dans une AMM existante et pour toute demande de *PUMA*, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des informations précises sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi des éventuels effets indésirables au cours de l'usage pédiatrique du médicament.

En effet, pour chaque médicament sur le marché, il existe un système de gestion des risques mis en place par le laboratoire pharmaceutique. Ce système peut être réduit aux activités de pharmacovigilance habituelles lorsque celles-ci assurent de manière suffisante la surveillance des effets indésirables. Lorsqu'un médicament reçoit l'autorisation d'être utilisé dans la population pédiatrique, il est important de s'assurer que le système de gestion des risques tienne compte de certains risques spécifiques à la population pédiatrique, notamment :

- le risque d'effets indésirables à long-terme sur le développement de l'enfant (croissance, maturation sexuelle, développement psychique, etc.) ;

- le risque d'erreurs médicamenteuses qui peuvent avoir des conséquences plus graves chez l'enfant (surdosage, erreur de voie d'administration, etc.).

Par exemple, pour les hormones de croissance, un registre international inclut les enfants traités et rassemble tous les effets indésirables survenus pendant la durée de traitement (souvent plusieurs années) et après l'arrêt du traitement.

III.6.4 La suspension de la mise sur le marché est encadrée

Dans le cas où un médicament est autorisé avec une indication pédiatrique et où le titulaire de l'AMM a bénéficié des récompenses prévues, si ces périodes de protection sont arrivées à échéance (extension du CCP, période de protection administrative des données ou de protection de la mise sur le marché) et si le titulaire de l'AMM compte suspendre la mise sur le marché, alors il doit transférer l'AMM à un tiers ou autoriser un tiers à recourir à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier du médicament.

Le titulaire de l'AMM doit informer l'*EMA* de son intention de suspendre la mise sur le marché au moins six mois avant cette suspension. L'*EMA* doit rendre cette information publique.

IV Perspectives

En 2010, trois ans après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, il convient d'examiner la mise en œuvre des dispositions prévues et les résultats obtenus.

IV.1. Actions entreprises avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique

IV.1.1 L'identification des besoins thérapeutiques

IV.1.1.1 L'inventaire européen issu d'une large consultation

Peu de temps après l'adoption de la résolution par le Conseil de l'Union européenne, la France a été le premier Etat membre à mettre en place une enquête auprès d'experts de différentes aires thérapeutiques, avec pour objectif de réaliser un inventaire des pratiques de prescription et de déterminer les besoins thérapeutiques en pédiatrie. Afin d'encadrer cette enquête, l'AFSSAPS a initié la création d'un Comité d'Orientation Pédiatrique (COP), composé d'experts extérieurs se réunissant dans les locaux de l'AFSSAPS. Le COP avait pour mission d'évaluer les besoins en médicaments pédiatriques dans chaque domaine thérapeutique [4]. Pour cela, une méthode de travail en trois étapes a été appliquée :

- identification, pour chaque indication, des principes actifs ayant un intérêt en pédiatrie, pour lesquels un manque de données ou une absence de formulation adaptée sont constatées ;

- enquête auprès des experts des spécialités concernées de leurs pratiques de prescription et de leurs besoins ;

- les besoins prioritaires en termes de couple classe thérapeutique/indication sont identifiés par le COP et un document est établi sous la forme d'un « état des lieux ».

La nécessité d'une collaboration au niveau européen était évidente. Aussi, un état des lieux européen s'appuyant sur le travail français a commencé [31]. Pour cela, l'*EMA* a attaché au comité des médicaments à usage humain un groupe d'experts pédiatriques, le *Pediatric Experts Group (PEG).* Le *PEG* a été habilité à fournir des recommandations au comité des médicaments à usage humain sur tous les sujets directement ou indirectement liés à des questions pédiatriques et des tâches lui étaient attribuées par le comité des médicaments à usage humain. Il était alors composé de 14 experts spécialisés dans des domaines comme la galénique, la pharmacocinétique, la méthodologie des essais cliniques ou la néonatalogie,

l'immunologie, la néphrologie ou la médecine chez l'adolescent. De plus, plusieurs experts étaient aussi amenés à travailler pour le comité des médicaments orphelins [6]. En effet, les médicaments orphelins sont destinés dans plus de la moitié des cas à des enfants.

L'état des lieux réalisé par l'AFSSAPS a alors été soumis pour consultation à des experts de chaque aire thérapeutique, aux autorités de santé des autres Etats membres et à différentes sociétés savantes européennes. Dans chaque aire thérapeutique, pour chaque substance identifiée, figuraient : la ou les indications autorisées, la limite d'âge inférieure pour laquelle la substance était autorisée dans au moins un des Etats membres, la posologie et les formes galéniques disponibles. Les besoins étaient ensuite décrits en termes de formes galéniques à développer, d'informations ou d'études complémentaires à réaliser. Ces informations étaient mises en ligne sur le site de l'*EMA*, afin qu'elles puissent faire l'objet de commentaires et être ainsi complétés et actualisés régulièrement. L'inventaire des besoins thérapeutiques tient 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.

L'*EMA* est cependant consciente des limites de la méthodologie employée. Cet inventaire constitue d'abord une image des besoins à un instant donné et doit donc être régulièrement révisé. Les informations concernant les autorisations de mise sur le marché ne sont pas toujours aisément accessibles, dans la mesure où toutes les autorités de santé ne possèdent pas de base de données électronique regroupant les médicaments autorisés, qu'ils soient commercialisés ou non. De plus, la collecte des données existantes comme les publications de résultats d'essais cliniques n'est pas forcément exhaustive. Des données demandées peuvent exister déjà par ailleurs, auquel cas elles devraient simplement être déposées afin d'être évaluées. La description des besoins en études complémentaires sur les médicaments est axée sur le type de données souhaitées : données pharmacocinétiques, données d'efficacité, etc. La méthodologie des études n'est pas précisée. Le besoin en formes galéniques adaptées est également souligné. Les médicaments en cours de développement pouvaient être inclus dans l'inventaire, sachant qu'il était difficile là aussi d'être exhaustif [31].

Les quinze aires thérapeutiques pour lesquelles les besoins ont été identifiés sont : anesthésiologie, infectiologie, cardiologie, cancérologie : chimiothérapies cytotoxiques et

adjuvants des chimiothérapies, diabétologie, médicaments de l'épilepsie, gastro-entérologie, immunologie, médicaments de la migraine, néphrologie, médicaments de l'asthme et des pathologies obstructives pulmonaires, médicaments de la douleur, psychiatrie et rhumatologie.

Le *PEG* s'est réuni pour la dernière fois en mai 2007, puisque le règlement pédiatrique a requis la création d'un nouveau comité, le *PDCO*.

Le *PDCO* est chargé de synthétiser le travail du *PEG* pour publier un inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie, notamment en vue de déterminer des priorités de recherche.

Les laboratoires pharmaceutiques devraient ainsi pouvoir détecter aisément les opportunités de développement économique et le *PDCO* devrait être à même de mieux juger de la nécessité des médicaments et des études lorsqu'il évalue des PIPs [32].

IV.1.1.2 La situation des substances actives n'ayant plus de brevet

Une liste des pathologies prioritaires avait déjà été établie par le *PEG* en 2003, sur la base de critères comme la prévalence dans la population pédiatrique, la sévérité, la non-disponibilité de thérapeutiques adaptées, etc. Dans un second temps, pour chaque pathologie, les molécules ne possédant plus de brevet avaient aussi été identifiés ainsi que le type de données manquantes (pharmacocinétique, efficacité ou sécurité), après enquête auprès des Etats membres et revue des données de la littérature.

Le *PDCO* a publié en septembre 2009 une *Priority list of off-patent medicines* [33] (Annexe 3), qui regroupe des substances n'étant plus protégées par des droits de propriété intellectuelle (brevet ou certificat complémentaire de protection) et pour lesquelles la réalisation d'études cliniques dans la population pédiatrique est jugée hautement nécessaire. Les travaux qui ont déjà été effectués au niveau international sont aussi pris en compte : la liste de médicaments essentiels établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ainsi que la liste des besoins pédiatriques établie aux Etats-Unis par la *FDA.*

Les informations recueillies ne sont cependant pas exhaustives et il est indispensable de vérifier au cas par cas dans chaque Etat membre le statut de protection intellectuelle des médicaments.

IV.1.2 La mise à disposition d'informations pour le public

Des informations générales sur les médicaments et leur évaluation sont disponibles sur le site internet de l'*EMA* depuis plusieurs années. Le fonctionnement de l'*EMA* est largement détaillé : organisation, évaluation et procédure d'autorisation des médicaments humains et vétérinaires. Des informations sanitaires (retraits de médicaments, communications sur les effets indésirables, etc., sont aussi régulièrement mises en ligne sous la forme de communiqués de presse. Lorsqu'un médicament obtient une AMM communautaire, l'*EMA* met en ligne un rapport public d'évaluation européen qui comprend un résumé pour le public indiquant les caractéristiques du médicament et le rationnel de la décision d'AMM sur la base des études évaluées. Le public a également accès au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice du médicament et aux intitulés des différentes modifications qui sont intervenues sur l'AMM.

En ce qui concerne les médicaments pédiatriques, le site Internet de l'*EMA* est désormais très complet depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique et il fournit de nombreuses informations sur celui-ci [34] ainsi que sur les différentes mesures mises en place. Toutes les décisions rendues sur les PIPs, les dérogations et les reports sont mises en ligne. Les laboratoires pharmaceutiques sont particulièrement intéressés par les recommandations et notes explicatives au sujet du développement pré-clinique et clinique des médicaments dans la population pédiatrique [1, 2, 20, 35-37]. Une plaquette explicative sur le règlement pédiatrique a également été éditée par l'*EMA* à destination du grand public (Annexe 4).

IV.2 Mesures contenues dans le règlement pédiatrique et qui ont été mises en œuvre

IV.2.1 Le *Paediatric Committee,* rôle central dans la mise en œuvre du règlement pédiatrique

Comme le prévoit le règlement pédiatrique, le *Paediatric Committee (PDCO)* a été créée au sein de l'*EMA* et s'est réuni pour la première fois le 4 Juillet 2007.

Depuis le 4 juillet 2007, il s'est déjà réuni 33 fois, sur un rythme mensuel. Pendant cette même période, 683 demandes valides relatives à l'approbation d'un PIP ou d'une dérogation ont été reçues.

Le *PDCO* publie un compte-rendu après chaque réunion, accessible sur le site internet de l'*EMA* [38]. Chaque compte-rendu contient la liste des médicaments au sujet desquels le

comité a statué, pour un PIP ou une demande de dérogation, avec l'avis correspondant. Les autres activités du *PDCO* comme la participation à l'établissement de recommandations pour le développement des médicaments à usage pédiatrique sont également mentionnées (Annexe 5).

IV.2.1.1 Bilan des demandes présentées au *PDCO*

Depuis 2007, les deux-tiers des PIPs et demandes de dérogation soumis par les laboratoires pharmaceutiques ont concerné des médicaments non encore autorisés sur le marché. Le tiers restant a concerné des PIPs et demandes de dérogation en vue de la modification ou de l'extension d'une AMM existante. Seulement 3% des demandes ont été soumises dans le cadre d'une demande d'AMM à usage pédiatrique. Chaque médicament peut avoir une ou plusieurs indications, qui doivent toutes être considérées lors de la soumission d'un PIP ou d'une demande de dérogation. Le nombre d'indications couvertes depuis 2007 est de 1025 (Tableau 1).

Tableau 1 : Bilan des demandes présentées au *PDCO* [39]

	2008	2009	2010 (janvier - février)	Total cumulé (2007-2010)
Nombre total de PIP ou demandes de dérogation soumis	**271**	**273**	**54**	**683**
Dont médicaments non encore autorisés (nouvelle demande d'AMM)	186	191	43	459 *(67%)*
Dont demandes en vue d'une modification d'AMM	75	72	10	202 *(30%)*
Dont demandes en vue de PUMA	10	10	1	22 *(3%)*
Nombre total d'indications couvertes	**395**	**395**	**64**	**1025**

IV.2.1.2 Bilan des PIPs

Le *PDCO* a adopté 221 avis positifs concernant des PIPs depuis 2007 (voir Annexe 6 pour un exemple d'avis).

Des avis négatifs sur des PIPs proposés ont également été émis par le *PDCO*. Par exemple, un avis négatif a été émis concernant un PIP proposé pour le fentanyl par voie nasale dans la prise en charge de la douleur chez l'enfant. La raison invoquée a été que les études et le calendrier proposés n'étaient pas appropriés pour recueillir les données nécessaires et ne permettaient pas d'adapter la formulation à l'utilisation chez l'enfant.

Cependant, toutes les mesures du règlement pédiatrique n'ont pas été applicables au 26 janvier 2007.

Toute nouvelle demande d'AMM doit comporter les résultats d'un PIP ou une dérogation depuis juillet 2008 seulement. Pour les médicaments déjà autorisés, les demandes d'autorisation de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administration doivent répondre à cette exigence depuis janvier 2009 seulement.

De plus, des reports de l'achèvement des PIPs ont aussi été accordés.

C'est pourquoi les premiers résultats des études réalisées dans le cadre d'un PIP validé commencent seulement à être soumis. **Pour l'instant, aucun médicament n'a encore bénéficié de la période d'extension de six mois des droits de propriété intellectuelle prévue dans le règlement pédiatrique.**

En ce qui concerne les substances actives ne possédant pas de brevet, un seul PIP a reçu un avis positif du *PDCO* en vue de l'obtention d'une *PUMA* (Annexe 7)**.**

Il s'agit d'un PIP proposé pour le propranolol, un béta-bloquant. Un laboratoire pharmaceutique souhaite développer une solution orale dans l'indication « Hémangiome » chez les enfants âgés de trente-cinq jours à onze mois. L'hémangiome est une tumeur bénigne des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins. Les hémangiomes peuvent être blessés ou évoluer en ulcères (avec saignements, infection, dans 5 à 10 % des cas et souvent à proximité de la bouche, de la région génitale ou anale). Certaines localisations peuvent obstruer des fonctions vitales telles que la vision, l'ouïe, l'alimentation, la digestion, l'excrétion ou la respiration, ou déformer les traits du visage. Dans 1% des cas, les complications sont graves et peuvent conduire à la mort par hémorragie interne, insuffisance cardiaque ou dysfonction d'un organe interne. Le PIP prévoit les études suivantes :

- étude de la compatibilité et de la stabilité en présence de lait ;
- étude de l'acceptabilité du goût et de l'odeur ;
- étude comparant la pharmacocinétique de la solution orale et de la forme pharmaceutique de référence (comprimé) chez l'adulte ;
- étude chez l'enfant âgé de trente-cinq jours à onze mois souffrant d'un hémangiome infantile afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de quatre posologies de solution orale de propranolol versus placebo ;

- étude évaluant la pharmacocinétique de plusieurs doses de propranolol chez l'enfant âgé de trente-cinq jours à onze mois souffrant d'un hémangiome infantile.

Le nouveau type d'AMM *PUMA* attire donc peu les laboratoires pharmaceutiques. L'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA),* porte-parole européen de l'industrie pharmaceutique, s'est exprimée au sujet des *PUMA* lors d'ateliers organisés en juin 2007 par l'*EMA* [40]. Le nouveau type d'AMM a été accueilli positivement. Cependant, l'*EFPIA* souligne que les données nouvelles générées dans le cadre des *PUMA* bénéficieront aussi aux préparations magistrales ou aux autres médicaments déjà autorisés contenant la même substance active, même si ceux-ci ne sont pas spécifiquement autorisés chez l'enfant.

Enfin, pour faciliter l'évaluation et l'approbation des PIPs pour certaines classes de médicaments, le *PDCO* a établi des PIPs standards, pouvant être utilisés par les demandeurs d'AMM. Pour l'instant, deux PIPs standards existent : un pour les vaccins contre la grippe aviaire (Annexe 8) et un pour les allergènes utilisés en immunothérapie. Ils peuvent être consultés sur le site de l'*EMA* [41].

IV.2.1.3 Bilan des dérogations à l'obligation de soumettre un PIP

Le *PDCO* a adopté 129 avis positifs concernant des demandes de dérogations depuis 2007, c'est-à-dire que le laboratoire pharmaceutique est exonéré de soumettre un PIP dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM ou d'une modification d'AMM. Les dérogations peuvent concerner toutes les indications du médicament ou seulement une partie, pour l'ensemble de la population pédiatrique ou une ou plusieurs catégories d'âge. Elles peuvent être accordées dans les cas suivants :

- le médicament est susceptible d'être inefficace ou dangereux dans une ou plusieurs des catégories d'âge ;
- le médicament est destiné à traiter des pathologies apparaissant uniquement chez l'adulte ;
- le médicament n'est pas susceptible d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants autorisés dans la population pédiatrique.

En application du règlement pédiatrique, le *PDCO* a déterminé une liste des pathologies apparaissant uniquement chez l'adulte. Toutes les classes de médicaments destinées à traiter uniquement ces pathologies sont automatiquement exemptées de présenter un PIP. A ce jour,

quarante et une pathologies apparaissant uniquement chez l'adulte ont été listées par l'*EMA* (Annexe 9).

Ces restrictions sont basées sur les données actuelles de la médecine et peuvent être amenées à évoluer au cours du temps. L'octroi d'une dérogation ne doit pas empêcher les laboratoires pharmaceutiques de considérer qu'un médicament destiné à traiter uniquement des pathologies apparaissant chez l'adulte puisse un jour être étudié comme traitement d'une pathologie chez l'enfant. Une soumission volontaire d'un PIP est toujours possible.

Des avis négatifs sur des demandes de dérogation ont également été émis par le *PDCO*. Par exemple, un avis négatif a été émis concernant une demande de dérogation pour la chloroprocaïne par voie injectable en vue d'une anesthésie intrathécale. Le laboratoire pharmaceutique avait argué que le produit était inefficace voire dangereux dans la population pédiatrique. Le *PDCO* a considéré que l'argumentation du laboratoire n'était pas recevable et que le produit était susceptible d'avoir un bénéfice thérapeutique dans cette population.

IV.2.1.4 Répartition des demandes d'avis par aires thérapeutiques

Certaines aires thérapeutiques ont fait l'objet d'un plus grand nombre de demandes (Tableau 2) comme la pneumologie/allergologie et l'oncologie. Cependant, une partie de ces demandes consistent en une demande de dérogation à l'obligation de soumettre un PIP.

Tableau 2 : Aires thérapeutiques couvertes par les demandes d'avis au *PDCO :* PIP ou dérogations (en pourcentage du nombre de demandes) [39]

Aires thérapeutiques	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)
Neurologie	6	4	5
Urologie/Néphrologie	3	5	0
Gastroentérologie/Hépatologie	3	2	2
Pneumologie/Allergologie	6	6	**30**
Pathologies infectieuses	8	9	7
Pathologies cardiovasculaires	14	9	**8**

Diagnostic	1	1	0
Endocrinologie/Gynécologie/Métabolisme	15	16	7
Néonatalogie/Soins intensifs pédiatriques	1	2	0
Immunologie/Rhumatologie/Transplantation	6	6	7
Psychiatrie	3	3	3
Douleur	3	6	2
Hématologie	5	6	5
Oncologie	12	11	**13**
Dermatologie	3	6	0
Vaccins	6	4	2
Ophtalmologie	2	2	5
Anesthésie	1	1	2
Nutrition	1	0	0

IV.2.2 L'évaluation des essais cliniques dans le cadre de la procédure de *paediatric worksharing*

Des essais cliniques terminés avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique ont été soumis pour plus de 1000 substances actives. Un rythme de 15 à 20 substances à évaluer tous les trois mois pour l'ensemble des Etats membres a été établi. Devant le travail que cela représente, la priorité a été donnée aux aires thérapeutiques suivantes : oncologie, psychiatrie, pneumologie, ainsi qu'aux médicaments utilisés en néonatalogie et aux substances inscrite sur la *Priority list of off-patent medicines* [33].

IV.2.3 Les mesures supplémentaires prises par les Etats membres

La Commission européenne a publié en juillet 2008 la liste des mesures supplémentaires prises par les Etats membres pour supporter les activités de recherche et développement et la

mise sur le marché des médicaments adaptés à la population pédiatrique. Tous les Etats membres n'avaient pas encore fait part de leurs mesures supplémentaires en juillet 2008 et la liste n'a pas été mise à jour depuis. Quelques mesures significatives sont présentées dans ce chapitre.

IV.2.3.1 Les incitations financières

Les mesures supplémentaires peuvent prendre la forme d'aides financières attribuées en vue du développement d'unités de recherche dans les petites et moyennes entreprises ou de bourses destinées à financer des projets de recherche et développement (République Tchèque, Autriche, Chypre, Lituanie, Espagne).

Les incitations financières peuvent aussi intervenir après la mise sur le marché. Par exemple, en France, le Comité économique des produits de santé (CEPS) peut conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles. Le CEPS et les Entreprises du Médicament (LEEM) ont souhaité intégrer dans la dernière convention de septembre 2008 des dispositions pour favoriser la mise sur le marché de médicaments pédiatriques et accompagner ainsi la mise en œuvre du règlement pédiatrique. Par exemple, chapitre IV : Amélioration de l'efficience des dépenses de médicaments, l'article 10 a été modifié afin d'intégrer des avantages spécifiques aux médicaments pédiatriques. Comme les médicaments orphelins et les médicaments dits « innovants », les médicaments pédiatriques pourront bénéficier de l'exonération totale ou partielle des remises : somme d'argent que les laboratoires pharmaceutiques versent tous les ans à l'Union de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales (URSSAF) et dont le montant varie en fonction de l'évolution des ventes annuelles. De plus, si un médicament est mentionné sur l'inventaire des besoins pédiatriques établi par le comité pédiatrique européen, le prix obtenu par le laboratoire pharmaceutique garantit un niveau de coût de traitement journalier égal au coût de traitement journalier du médicament chez l'adulte.

IV.2.3.2 Le développement de l'expertise au sein des autorités nationales de santé

En France, le COP mis en place par l'AFSSAPS a perduré après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique. Comme l'inventaire des besoins pédiatriques est désormais coordonné

par le *PDCO* au niveau européen, ses attributions ont été modifiées. Il représente maintenant le groupe de référence pour tous les sujets relatifs aux médicaments à usage pédiatrique (à l'exclusion des Plans d'Investigations Pédiatriques). Ce groupe pluridisciplinaire est composé de trente-sept experts externes : des pédiatres, des pharmacologues, des néonatalogistes, des généralistes, des experts en pharmacovigilance, un représentant de la Direction générale de la santé et un représentant de l'industrie pharmaceutique. Il se réunit chaque trimestre et également de façon ad hoc. Le président actuel du COP est le Docteur Stéphane Auvin et le vice-président est le Professeur Daniel Vittecoq, qui est aussi le président de la Commission d'AMM.

Une cellule pédiatrique a également été créée au sein de l'AFSSAPS. Elle est composée d'évaluateurs travaillant à l'AFSSAPS et a pour mission l'évaluation des PIPs, la coordination des autres questions traitant des médicaments pédiatriques (que ce soient des questions venant de l'AFSSAPS ou de l'extérieur), la contribution aux activités du COP, ainsi que l'émission d'avis scientifiques ad hoc. La cellule pédiatrique est assistée dans sa mission d'évaluation par un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 31 experts externes et qui se réunit chaque mois. Le Président de ce groupe est le Pr Gérard PONS, également Vice-Chairman du *PDCO* à l'*EMA.*

L'Italie a également crée en 2006 un groupe de travail pédiatrique au sein de l'Agence italienne des médicaments.

IV.2.4 La coordination des réseaux européens de recherche

Le règlement pédiatrique introduit qu'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 ». L'*EMA* doit établir, avec le concours scientifique du *PDCO*, un réseau européen regroupant des professionnels de santé et des réseaux d'investigateurs existants possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique. Le réseau européen a notamment pour objectif de coordonner les études relatives aux médicaments pédiatriques, en particulier celles conduites par l'industrie pharmaceutique, de réunir les compétences scientifiques et administratives nécessaires et d'éviter la répétition inutile d'études et d'essais portant sur la population pédiatrique. Une des

tâches du *PDCO* est d'ailleurs d'assister et conseiller l'Agence européenne du médicament en ce qui concerne l'établissement du réseau européen.

Dès 2005, l'*EMA* avait organisé des réunions informelles avec les réseaux, chercheurs et centres existants, intéressés dans la recherche pédiatrique. Un premier inventaire des structures existantes a été effectué à cette occasion. La stratégie de mise en œuvre du réseau européen a ensuite été communiquée le 15 Janvier 2008 par l'*EMA* [42]. La création d'un groupe de coordination du réseau européen a notamment été décidée. Son rôle sera de contribuer à établir la stratégie à court et long terme du réseau européen, de discuter des solutions aux problèmes opérationnels et scientifiques qui pourront être rencontrés et de communiquer avec le comité pédiatrique. Le groupe de coordination devra être le plus hétérogène possible et les différents types de structures devront y être représentés (à raison d'un représentant par réseau): réseaux de professionnels de santé spécialisés dans des aires thérapeutiques spécifiques, réseaux couvrant des besoins ou des catégories d'âges ciblées (adolescents, nouveau-nés…), réseaux spécialisés dans la pharmacovigilance, réseaux responsables de la coordination de plusieurs centres de recherche basés dans les hôpitaux,... L'*EMA* propose que le groupe de coordination n'excède pas vingt membres, en incluant deux membres du comité pédiatrique et un membre de la Commission européenne. Les réseaux ont la possibilité de se regrouper afin de désigner un représentant [42].

La première réunion de travail autour de cette stratégie de mise en œuvre s'est tenue le 16 Février 2009 [43]. Les structures existantes sont désormais invitées à faire un bilan de leurs compétences et à participer à la prochaine réunion de travail, au cours de laquelle les participants examineront à nouveau l'organisation du futur réseau européen ainsi que les critères d'inclusion.

Plusieurs structures existantes sont susceptibles d'intégrer le futur réseau européen :

- *Medicines for Children Research Network* (*MCRN*) (Angleterre),
- Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé (RIPPS) (France),
- *PENTA foundation for the treatment and care of children with HIV*,
- *Task Force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY)* [44],
- *German Pediatric Research Network* [45] (Allemagne),

- […]

Le Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé (RIPPS) a été créé en France en 2005 sous l'égide de l'Inserm et de la Société Française de Pédiatrie pour faciliter la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant au niveau national et garantir la qualité des essais. Il entend offrir aux industriels du médicament et aux investigateurs académiques un terrain attractif caractérisé par la qualité et la faisabilité. L'objectif final du RIPPS est de permettre l'émergence d'innovations thérapeutiques grâce à un réseau multidisciplinaire de compétences [46]. Cela passe par la facilitation logistique (activation des contacts, identification de cohortes de patients…) et par l'apport d'une expertise méthodologique et scientifique dans l'évaluation des médicaments chez l'enfant, la réalisation des PIPs, la formulation galénique… Les études cliniques peuvent être réalisées à la demande de structures institutionnelles, d'industries pharmaceutiques ou en partenariat public-privé. Le RIPPS organise également des groupes de réflexion thématiques sur des sujets comme la formulation galénique, la méthodologie des essais cliniques chez l'enfant.

La *Task Force in Europe for Drug Development for the Young* (*TEDDY)* [44], a été créée en 2005 et est financée par le sixième programme-cadre de l'Union européenne jusqu'en 2010. Dix pays européens plus Israël font partie de cette structure. Son ambition est d'apporter un soutien aux réseaux pédiatriques existants en communiquant sur la nouvelle réglementation pédiatrique, en favorisant les relations entre les différents acteurs que sont les centres de recherche, les industries pharmaceutiques, les associations de patients...La *TEDDY* est également à l'origine de plusieurs publications concernant les essais cliniques chez l'enfant entre autre.

IV.2.5 Le financement de la recherche pour une liste prioritaire de médicaments

La liste des médicaments n'étant plus protégés par un brevet et devant faire prioritairement l'objet d'études pédiatriques [33] constitue une aide précieuse dans la sélection des projets pouvant bénéficier d'un financement européen octroyé à travers les programmes-cadres de l'Union européenne.

Les programmes-cadres sont les principaux outils par lesquels l'Union européenne soutient financièrement la recherche et le développement d'activités recouvrant presque tous les domaines scientifiques. Ils ont été mis en place en 1984 et fonctionnent par périodes de cinq ans, avec la dernière année chevauchant la première année du programme suivant.

Des appels à proposition de projets sont régulièrement publiés au Journal Officiel de l'Union européenne au cours du programme-cadre. Les caractéristiques requises pour les projets sont clairement indiquées et toute proposition qui ne les respecte pas n'est pas recevable. Les propositions doivent être soumises dans les trois mois suivant l'appel public. La participation est ouverte aux entreprises, groupes de recherche relevant d'universités, autorités publiques ou gouvernementales, chercheurs débutants ou expérimentés, institutions dirigeant des infrastructures de recherche et organisations diverses. Diverses règles de participation sont appliquées en fonction de l'initiative de recherche en question. Des accords ont été établis avec certains pays hors de l'Union européenne, permettant leur participation à des programmes-cadres, et pour les autres pays les demandes sont étudiées au cas par cas.

Les propositions sont évaluées par un comité d'évaluateurs indépendant nommé par la Commission européenne et qui examinera les propositions au regard d'une série de critères préalablement publiés, afin de juger si les projets de recherche disposent de la qualité requise pour bénéficier d'un financement. Lorsqu'une proposition est sélectionnée, la Commission européenne entame des négociations avec le demandeur au sujet des aspects financiers et scientifiques/techniques du projet. Enfin, une convention de subvention est conclue entre chaque participant et la Commission. Cette convention définit les droits et les obligations des bénéficiaires et de l'Union européenne, y compris la contribution financière de l'UE aux coûts du projet de recherche [47].

Actuellement, le septième programme-cadre court depuis le 01 janvier 2007 et se terminera au 31 décembre 2013 (une durée de sept ans a été proposée pour ce programme). Le budget global alloué par la Commission européenne pour ce programme est d'un peu plus de 50 ,5 milliards d'euros. Parmi les dix thèmes retenus par la Commission européenne pour le dernier programme figure le thème de la santé. L'objectif est d'améliorer la santé des citoyens européens et la compétitivité des industries dans le domaine de la santé.

Deux appels concernant le thème de la santé ont été lancés dans le septième programme-cadre, proposant en tout plus de 180 thèmes de recherche pour un budget global de 1,2 milliard d'euros. Deux de ces thèmes sont directement en rapport avec l'amélioration de la disponibilité des médicaments pédiatriques :

- Approches innovantes pour le développement de vaccins chez les jeunes enfants ;

- Adapter les médicaments n'étant plus protégés par des droits de propriété intellectuelle aux besoins spécifiques de la population pédiatrique.

Pour le deuxième thème, six projets ont été retenus dont trois concernent l'oncologie, un l'analgésie, un les dysplasies broncho-pulmonaires et un l'infectiologie.

IV.3 Mesures contenues dans le règlement pédiatrique et qui n'ont pas été mises en œuvre

IV.3.1 La publication des essais cliniques et de leurs résultats

Tous les essais cliniques réalisés dans l'Union européenne sont enregistrés dans une base de données européenne des essais cliniques, l'*European Union Clinical Trials Database* (*EUDRACT)*, décidée par la Directive 2001/20/EC [48]. Elle contient tous les essais cliniques commencés depuis le 1er Mai 2004. Les promoteurs d'essais cliniques obtiennent un numéro d'identification pour chaque essai et doivent rentrer un certain nombre d'informations sur celui-ci en vue de son autorisation par les autorités de santé (protocole, identité des sites investigateurs, objectif(s), critères d'inclusion/d'exclusion, etc.). C'est un outil d'interface en ligne destiné aux promoteurs d'essais cliniques et aux autorités de santé. *EUDRACT* n'est donc pas accessible au public. Les promoteurs d'essais cliniques peuvent seulement accéder à leurs essais cliniques pour soumettre des modifications aux autorités de santé (par exemple, modification du protocole). Les autorités de santé peuvent accéder aux informations sur l'ensemble des essais cliniques en cours ou terminés dans l'Union européenne. Pour l'instant, les résultats des essais cliniques ne figurent pas dans *EUDRACT*.

La Commission européenne souhaite depuis plusieurs années mettre à disposition du public une partie des informations contenues dans *EUDRACT* [49, 50]. Le "public" comprend les patients et leurs familles, les professionnels de santé, les chercheurs et les universitaires, ainsi que l'industrie pharmaceutique.

En effet, à ce jour, les informations sur les essais cliniques réalisés dans l'Union européenne (protocoles et résultats) sont uniquement accessibles au public par l'intermédiaire d'autres canaux, non institutionnels :

- les revues scientifiques (*The Lancet, New England Journal of Medicine*, etc.) ;
- la presse médicale ;
- les communications (promotionnelles ou non) faites par les laboratoires pharmaceutiques ;

- les congrès scientifiques ;
- etc.

Concernant plus particulièrement les essais cliniques incluant les enfants, le règlement pédiatrique prévoyait que des informations sur les protocoles et les résultats, y compris pour les essais terminés prématurément, soient mises à disposition du public par l'*EMA*. L'objectif était d'éviter la redondance d'essais cliniques et d'améliorer la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique.

En février 2009, la Commission européenne a publié une communication spécifique concernant les informations à introduire dans *EUDRACT* sur les essais cliniques incluant des enfants [51] et sur les informations à publier par l'*EMA* conformément aux dispositions du règlement pédiatrique [52].

Au 1er mars 2010, les protocoles et les résultats des essais cliniques, y compris ceux incluant des enfants, ne sont toujours pas accessibles au public.

IV.3.1.1 Informations destinées à être entrées dans EUDRACT pour les essais cliniques incluant des enfants

Les essais cliniques incluant des enfants

- ayant au moins un site investigateur dans l'Espace Economique Européen (les pays de l'Union européenne plus la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein),

et/ou

- réalisés hors de l'Espace Economique Européen (EEE), pourvu qu'ils fassent partie d'un PIP validé,

devront être entrés dans EUDRACT [51].

Pour les essais cliniques ayant au moins un site investigateur dans l'EEE, les informations devront être disponibles dès l'autorisation de l'essai. Pour les essais cliniques réalisés hors de l'EEE, les informations devront être entrées au plus tard un mois après la décision de l'*EMA* approuvant le PIP ou après l'autorisation délivrée par le pays tiers hors de l'EEE [51].

Le statut de chaque essai clinique dans chaque pays concerné devra être précisé : en cours d'autorisation, autorisé, en cours de réalisation, terminé prématurément ou terminé.

Les résultats de ces essais cliniques devront être soumis à l'*EMA* dans les six mois après la fin de l'essai, afin d'être intégrés à *EUDRACT*.

IV.3.1.2 Informations destinées à être rendues publiques

Le règlement pédiatrique prévoit qu'une partie des informations contenues dans *EUDRACT* puissent être accessibles au public pour chaque essai incluant des enfants [7, 52]:

- identification de l'essai clinique,
- promoteur,
- source de financement,
- personne à contacter pour le public,
- identification et description du ou des traitements utilisés,
- objectif global de l'essai (pathologie concernée),
- critères primaires et secondaires d'évaluation,
- description de la population incluse dans l'essai,
- critères d'inclusion/d'exclusion,
- statut de l'essai (par pays), et si l'essai a été refusé pour des raisons éthiques, les raisons de ce refus.

Les résultats de chaque essai devront aussi être présentés [7, 52]:

- méthode statistique employée,
- résultats sur les critères primaires et secondaires d'évaluation,
- déviations au protocole,
- effets indésirables,
- discussion et interprétation des résultats par le promoteur et par les autorités de santé si disponible.

La responsabilité de l'exactitude des résultats présentés incombera au promoteur et il sera indiqué que l'évaluation des résultats est en cours par les autorités de santé, dans l'attente de sa mise à disposition pour le public.

IV.3.2 Le symbole destiné à l'étiquetage

Le *PDCO* avait pour mission de décider quel serait le symbole à apposer sur l'étiquetage des médicaments [53]. L'objectif du symbole était de permettre l'identification des médicaments bénéficiant d'une AMM avec indication pédiatrique, afin d'en encourager la prescription et la

délivrance. Cette mesure pouvait constituer également une mesure incitative pour les laboratoires pharmaceutiques, en procurant un avantage promotionnel. Enfin, le symbole matérialisait également la mise en œuvre du règlement pédiatrique aux yeux du grand public.

Cependant, le *PDCO* s'est montré critique par rapport à son utilité pour les patients et les professionnels de santé. Il a été souligné que la présence du symbole n'incitera pas forcément à lire la notice pour y trouver les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament chez l'enfant.

D'autre part, des risques potentiels ont été identifiés, en particulier une mauvaise compréhension du symbole. En effet, le *PDCO* a retenu du règlement pédiatrique que le symbole était destiné à être présent sur tout médicament ayant une indication chez l'enfant, quels que soient le dosage ou la formulation. Par conséquent, sa présence sur toutes les présentations y compris celles ne devant pas être utilisées chez l'enfant pourrait être difficile à comprendre et conduire à des erreurs médicamenteuses. Le risque a été considéré comme majeur et inacceptable quand une dose unitaire d'un médicament ayant une indication pédiatrique pouvait être fatale pour un enfant (par exemple la colchicine, la digoxine…). Le *PDCO* a aussi indiqué que la complexité du message sur la sécurité d'emploi d'un médicament, dans les différentes catégories d'âge et de poids de la population pédiatrique, ne pouvait être couverte par un simple symbole figuratif. Un symbole abstrait ne serait quant à lui pas du tout compris.

En conclusion, les risques évoqués ont semblé être en conflit avec d'autres mesures prises pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, ce qui n'est pas l'objectif de la réglementation pédiatrique. Le *PDCO* s'est déclaré dans l'impossibilité de recommander un symbole, étant donné le risque majeur d'erreurs médicamenteuses fatales. A noter que quatre Etats membres (Belgique, Bulgarie, Allemagne, Slovaquie) considéraient que ne pas mettre de symbole conduisait au même risque d'erreurs médicamenteuses. Le symbole destiné à être apposé sur l'étiquetage des médicaments n'a donc toujours pas été adopté.

V CONCLUSION

La réglementation pédiatrique de l'Union européenne a été instaurée au terme d'une période de dix ans de travaux de réflexion. En novembre 1997, au moment où le Congrès américain édictait le *Food and Drug Administration Modernization Act* (*FDAMA*) comprenant une mesure d'exclusivité de mise sur le marché pour inciter à la réalisation d'études chez l'enfant, la Commission européenne organisait une table ronde d'experts pour aborder le sujet des médicaments à usage pédiatrique.

L'inventaire européen des besoins pédiatriques, sous l'impulsion de la France, a été la première action significative.

Puis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique le 26 janvier 2007 a imposé aux laboratoires pharmaceutiques de prendre en considération la population pédiatrique dans le processus de développement des médicaments. Les Plans d'Investigations Pédiatriques (PIPs) ont matérialisé cette réflexion et ont constitué incontestablement une avancée majeure dans la manière de penser et de réaliser le développement des nouveaux médicaments.
Plus de 200 PIPs pour des nouveaux médicaments ont été approuvés depuis janvier 2007, constituant une garantie que ces médicaments feront l'objet de recherches adaptées chez l'enfant, sans préjuger du fait qu'une indication pédiatrique sera octroyée ou non.

Cependant, le bilan est très mince concernant les substances n'ayant plus de brevet : un seul PIP a été approuvé. Cela montre que le nouveau type d'AMM dit « en vue d'un usage pédiatrique » (*PUMA*) est peu attractif pour les laboratoires pharmaceutiques.

Faciliter le développement de médicaments à usage pédiatrique par l'amélioration de l'expertise scientifique est donc crucial, en particulier pour attirer les laboratoires pharmaceutiques vers les substances n'ayant plus de brevet.

Premièrement, un comité pédiatrique, le *PDCO*, existe maintenant au sein de l'*EMA* et fournit un travail d'avis scientifique au travers des PIP. Deuxièmement, la conduite des essais prévus dans les PIPs doit pouvoir s'appuyer sur un partenariat public/privé. Pour cela, un réseau européen regroupant des professionnels de santé et des réseaux d'investigateurs existants possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique est en train de se constituer, afin entre autre d'optimiser la réalisation des essais conduits par l'industrie pharmaceutique. Troisièmement, l'Union européenne s'est engagée dans le règlement pédiatrique à financer des projets de recherche dans le cadre des programmes-cadres. Actuellement, le septième programme-cadre court depuis le 01 janvier 2007 et se terminera au 31 décembre 2013. Un budget global de 1,2 milliard d'euros est alloué à la santé

et un des thèmes proposés est l'adaptation des médicaments n'étant plus protégés par des droits de propriété intellectuelle aux besoins spécifiques de la population pédiatrique.

Trois ans après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, l'Union européenne dispose donc des leviers pour améliorer la disponibilité des médicaments adaptés à la population pédiatrique. Cependant, les acteurs de la santé : médecins, pharmaciens, infirmières, mais aussi les parents et le grand public doivent être mieux informés. La recherche dans les domaines de la physiologie, de la pharmacologie, de la toxicologie doit aussi progresser en parallèle.

Depuis le début du XXI^{e} siècle et suite à l'harmonisation européenne de la réglementation sur le médicament, l'Union européenne s'est intéressée aux populations jusque-là délaissées : en 2000, les malades souffrant de maladies rares, puis les enfants. En 2006, la Commission européenne a saisi l'*EMA* en demandant un rapport sur les recommandations actuelles en matière de développement européen des médicaments dans les populations les plus âgées. En effet, tout comme la population pédiatrique, la population adulte n'est pas homogène. Des différences peuvent être observées au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments, entre la population adulte jeune et les populations plus âgées. Ces différences sont encore accentuées dans la population très âgée (pathologies plus fréquentes, prise concomitante des plusieurs médicaments, etc.). L'*EMA* prévoit de réunir des représentants de l'industrie pharmaceutique, des sociétés savantes, des associations de patients et des autorités nationales de santé afin de discuter de l'amélioration de la disponibilité et de la qualité des données issues d'essais cliniques incluant des sujets âgés. Un règlement « gériatrique » sera-t-il promulgué dans les années à venir ?

Références bibliographiques

1. Committee for Medicinal Products for Human use. *Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population.* EMEA/CHMP/EWP/147013/2004

2. European Medicines Agency. *ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.* CPMP/ICH/2711/99

3. BREITKREUTZ, J. European perspectives on pediatric formulations. *Clinical Therapeutics*. 2008, 30, 11, p. 2146-2154

4. HOOG-LABOURET, N. Le rôle favorisant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) dans l'évaluation des médicaments chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*. 2003, 10 (Supplément 1), p. s6-s8

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

6. European Medicines Agency. *The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation.* EMEA/17967/04 Rev 1

7. *Règlement (CE) N° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004*. Journal Officiel de l'Union Européenne L 378 du 27 décembre 2006, p. 1-19

8. CONROY, S., CHOONARA, I., IMPICCIATORE, P. *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal*. 2000, 320, p. 79-82

9. MC INTYRE, J., CONROY, S., AVERY, A. *et al.* Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Archives of Disease in Childhood*. 2000, 83, p. 498-501

10. TURNER, S., LONGWORTH, A., NUNN, A. J. *et al.* Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *British Medical Journal*. 1998, 316, p. 343-345

11. CHALUMEAU, M., TRELUYER, J.M., SALANAVE, B. *et al.* Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Archives of Disease in Childhood*. 2000, 83, p. 502-505

12. European Medicines Agency. *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children.* EMEA/126327/2004

13. TURNER, S., NUNN, A.J., FIELDING, K. *et al.* Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica*. 1999, 88 (9), p. 965-968

14. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. *Medicines for children.* 2004

15. CHAUVEAU, S. Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960. *Histoire, économie et société*. 1998, 17ème année (n°1), p. 49-81

16. Congress of the United States of America. *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997.* 1997

17. Congress of the United States of America. *Best Pharmaceuticals for Children Act.* 2002

18. Congress of the United States of America. *Pediatric Research Equity Act of 2003.* 2003

19. Congress of the United States of America. *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.* 2007

20. European Medicines Agency. *Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 december 1997.* EMEA/27164/98 Rev.1

21. Conseil de l'Union européenne. *Résolution du Conseil du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques.* Journal officiel des Communautés européennes. 2001, 2001/C 17/01

22. Commission européenne. *Better Medicines for children - Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Consultation document.* 2002

23. Commission européenne. *Action plan "Simplifying and improving the regulatory environment". Communication from the Commission.* COM (2002) 278 final

24. Commission européenne. *Proposition du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004.* COM (2004) 599 final

25. Commission européenne. *Communication de la Commission au parlement européen conformément à l'article 251, paragraphe 2, deuxième alinéa, du traité CE concernant la position commune arrêtée par le Conseil en vue de l'adoption d'un règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, la directive 2001/20/CE, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004.* COM (2006) 118 final

26. *Règlement (CE) N° 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage*

pédiatrique. Journal Officiel de l'Union Européenne L 378 du 27 décembre 2006, p. 20-21

27. *Règlement (CE) N°469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (version codifiée).* Journal Officiel de l'Union européenne L 152 du 16 juin 2009

28. *Règlement (CE) N°847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament orphelin et définissant les concepts de "médicament similaire" et de "supériorité clinique".* Journal officiel des Communautés européennes L103 du 28 avril 2000, p.103-105

29. *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.* Journal Officiel L136 du 30 avril 2004, p.1

30. European Medicines Agency. *Questions and answers on the paediatric regulation.* Octobre 2007, Rev.5 June 2009

31. European Medicines Agency. *EMEA/PEG Procedure for identifying paediatric needs.* EMEA/175192/2004 Rev 2

32. European Medicines Agency. *Better medicines for children.* 2010

33. European Medicines Agency. *Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products.* 2009

34. *Medicines for children* [en ligne]. European Medicines Agency, mis à jour le 23 mars 2010 [consulté le 23 mars 2010]. Disponible sur : http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm

35. European Medicines Agency. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population.* CPMP/ICH/2711/99

36. European Medicines Agency. *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population.* EMEA/CHMP/PEG/194810/2005

37. European Medicines Agency. *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications.* EMEA/CHMP/SWP/169215/2005

38. *Paediatric Committee (PDCO) Press Archive* [en ligne]. European Medicines Agency, mis à jour le 24 février 2010 [consulté le 24 février 2010]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/pressoffice/pdco.htm

39. European Medicines Agency. *Meeting highlights from the Paediatric Committee, 17-19 February 2010.* EMA/PDCO/97062/2010

40. *Off-Patent Medicines Developed for Children. Point of View of EFPIA. Workshop on FP7 and off-patent medicines developed for children* [en ligne]. European Medicines Agency, mis à jour le 6 juin 2007 [consulté le 10 janvier 2009]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/workshops/fp7/annex5.pdf

41. *Standard Paediatric investigation plans (PIPs)* [en ligne]. European Medicines Agency, mis à jour le 23 mars 2010 [consulté le 23 mars 2010]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips_standard.htm

42. European Medicines Agency. *The Network of Paediatric Networks at the EMEA - Implementing Strategy*. EMEA/MB/543523/2007

43. European Medicines Agency. *Report on first workshop on a European Paediatric Research network, 16 February 2009.* EMEA/105690/2009

44. CECI, A., GIAQUINTO, C., ABOULKER J-P. *et al.* The Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY) Network of Excellence. *Pediatric Drugs*. 2009, 11 (1), p. 18-21

45. SEIBERT-GRAFE M., BUTZER R., ZEPP F. German Paediatric Research Network (PAED-Net). *Pediatric Drugs*. 2009, 11 (1), p. 11-13

46. Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé [en ligne]. Mis à jour le 11 mars 2010 [consulté le 11 mars 2010]. Disponible sur: http://www.ripps.eu/site/defaut/

47. *Seventh Framework Programme (FP7)* [en ligne]. CORDIS. Commission européenne, mis à jour le 31 mars 2010 [consulté le 31 mars 2010]. Disponible sur: http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html

48. *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.* Journal officiel des Communautés européennes L 121 du 01 mai 2001: p. 34-44

49. *Communication de la Commission concernant la ligne directrice relative aux types de données contenus dans la base de données sur les essais cliniques, visée à l'article 11 de la directive 2001/20/CE, et destinés à être inclus dans la base de données sur les médicaments, visée à l'article 57 du règlement (CE) no 726/2004.* Journal Officiel de l'Union européenne C 168 du 03 juillet 2008, p. 3-4

50. *List of fields contained in the EUDRACT clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) n° 726/2004 and its implementing guideline 2008/C 168/021.* ENTR/F/2/SF D (2009) 3687

51. *Communication de la Commission — Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMEA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006.* Journal Officiel de l'Union européenne C 28 du 04 février 2009, p. 1-4

52. *List of fields to be made public from EUDRACT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) n°1901/2006 and its implementing guideline 2009/C 28/01.* ENTR/F/2/SF/jr D (2009) 3698

53. European Medicines Agency. *Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission regarding the symbol.* EMEA/498247/2007

ANNEXES

Annexe 1

Medicines for Mankind

TODAY'S RESEARCH, TOMORROW'S CURES

MEDICINES FOR CHILDREN

EUROPEAN FEDERATION
OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES
AND ASSOCIATIONS

Introduction

A fifth of the total population of the European Union is younger than 16 years of age. In the European Union of 25 Member States, this represents about 100 million individuals.

As in adult populations, progress has been achieved in numerous paediatric therapeutic fields, thanks to medicines that provide cure or relief from diseases affecting children. For example, major achievements are reported in haematology, oncology, cardiac or renal transplantation, vaccination, or in the treatment of asthma, infectious diseases, neonatal respiratory distress, and HIV. Children's health has also been improved through pharmaceutical developments in treatment for conditions such as diabetes, neuropsychological dysfunctions, cystic fibrosis, or in the relief from pain.



However, a significant number of medicines prescribed to children have not been specifically developed or assessed for paediatric use[1]. The lack of medicines suitably adapted to paediatric populations in Europe has been highlighted in various scientific, medical, political and public forums. The European Union Summit held in Nice in July 2000 brought this public health issue to the attention of Community officials.

All stakeholders with a potential role in ensuring that appropriately investigated medications are made available for children must work towards this common goal. This is true of Community institutions, national governments, regulatory authorities, the scientific and medical community, professional and patient organisations, academia, industry, and others.

The research-based pharmaceutical industry of the European Union, of which the EFPIA is the representative voice, is already playing an active role in improving pharmaceutical treatment for all members of society, including children of all ages. And it fully shares this goal of ensuring greater availability of medicines designed specifically for children.

This document presents the current status of paediatric therapies (Section I) and barriers to paediatric research (Section II), as well as a number of challenges to be faced by all parties involved, including the pharmaceutical industry (Section III).

Current status of paediatric therapies

A significant number of medicinal products, whether used in paediatric hospital wards or prescribed by general practitioners, have not been developed and assessed specifically for paediatric use, and are prescribed outside the terms of their product license ("off-label" prescribing). Due to the lack of acceptable formulations appropriate for their age and weight, children are exposed to the risk of adverse drug reactions, and are often unable to benefit from many of the therapeutic advances offered to adults.

Off-label use of medicinal products in children in the EU

Unlicensed and off-label[2] use of drugs in children are current concerns for the European Community. The high number of recently published surveys that have been conducted on this issue across the European Union attest to this[3].

From hospital experience, it has been possible to identify the number of paediatric prescriptions for non-approved drugs or off-label use, according to local/national practice and by disease. Reported data illustrates the discrepancies observed with regard to the use of the right drug formulation (oral vs. parenteral, tablets vs. capsules[4], categories of age (neonates are the most concerned at 65%), dosages, frequency or indication. Interestingly, information provided by these studies is consistent. As a representative example, a multinational study (UK, Sweden, Germany, Italy and Netherlands) has been published in the British Medical Journal[5]. The main outcomes were as follows:

"Over a period of 4 weeks, 2,262 prescribed drugs were administered to 624 children from 4 days to 16 years old in 5 hospitals. Thirty nine percent of the drugs were prescribed outside the terms of the product licence. Two thirds of the children (421; 67%) received an unlicensed or off-label drug prescription during their stay in hospital. The most common category of off-label drug use was dose and frequency, accounting for more than half of off-label use. Other major categories for off-label drug use were formulation and age".

The picture in office-based practice is somewhat different to the one observed from hospital surveys. Off-label prescriptions are widespread while unlicensed drug use is less common than in hospital. Some differences between surveys and countries may be noted (33% of unlicensed or off-label use in France[6], vs. 15% and 22% in UK[7]).

Safety of medicines for children

Tetracycline-induced dental dysplasia and neonatal deaths due to chloramphenicol-induced "grey baby" syndrome illustrate historical examples of untoward outcomes due to the absence of paediatric data.

More recently, a significant difference that has been observed between the hospitalisation rates in adults and children has been attributed to the greater range of unlicensed or less-informed use of drug therapies in children[8]. Similarly, the FDA examined hospitalisation rates for 5 serious illnesses (asthma, AIDS/HIV, cancer, pneumonia and kidney infections)[9]. In each case, hospitalisation rates were higher for children than for adults.



There is most evidence on adverse drug reactions (ADRs) relating to all drugs used in children, with little on those that stem from off-label or unlicensed use[10]. However, a recent study has suggested that the use of medicines in an unlicensed or off-label manner may be associated with a greater risk of ADRs than medicines used as stated in the product license[11].

Availability of paediatric formulations

Numerous drugs used for infants and children are not available in an acceptable formulation such as suitable liquid dosage forms[12]. This is due to various considerations such as the difficulty of developing paediatric formulations. A recent document reports the results of a European survey of extemporaneous dispensing and importation practice for paediatric patients emphasising the need for paediatric formulations[13].

Paediatric formulations are needed because:

- Most children under 6 years (and many older children) cannot swallow tablets;
- Appearance, smell and flavour can greatly effect compliance;

- Children do not have the co-ordination to use certain devices in the same way as adult patients, e.g., dry powder inhalers; and
- The limited muscle mass of children causes intra-muscular injections to be very painful.



Lack of appropriate paediatric formulations is one of the major reasons leading to off-label uses of drugs in children[14].

Critical needs

The need for adequate paediatric products is particularly critical in such conditions as AIDS and cancer – but obviously this is only a sample of the medical needs of paediatric populations.

Development of medicinal products for the treatment of paediatric HIV infection is clearly of utmost importance. It must be seen in the context of the epidemiology information.

- By the end of year 2002, 42.0 million people were infected with HIV; the total worldwide number of children under 15 living with HIV/AIDS is estimated to be 3.2 million.
- The total worldwide number of children under 15 who were newly infected with HIV during 2002 was estimated to be 800,000.
- Over half a million children (610,000) died of AIDS in 2002.
- By the year 2000, worldwide, 21.8 million people had died of AIDS, and 4.3 million of them were children.

Continued efforts in the paediatric development of new and existing HIV infection therapies must be considered a priority.

Another area of obvious importance is cancer, where appropriate medicinal treatments are severely lacking.

The incidence of cancer in children and adolescents is about 10 to 15 cases per 100,000, representing approximately 1,800 new cases each year in France and 12,000 annually in Europe. Malignancies diagnosed before the age of 19 years represent 1% of all human cancers. More than 60 different malignancies occur in children consisting of solid tumours (70%) and leukaemias (30%). The most frequent malignancies are leukaemias (30%), brain tumours (20%), lymphomas (11%), neuroblastomas (8%) and sarcomas of the bones (5%) and soft tissues (7%). The prevalence of each of these malignancies is below 1 per 2,000 in the European Union[15].

Major progress has been made in the treatment of paediatric malignancies in the last 30 years. In favourable settings, current treatment protocols (chemotherapy, surgery and radiotherapy) yield cure rates exceeding 70%. However, certain metastatic tumours (neuroblastoma, sarcomas of the bones and soft tissues) and brain tumours (medulloblastoma, ependymoma and glial tumours) are associated with cure rates below 50%. New treatments are clearly required.

Thus, it is believed nearly one in three children cannot be cured by current treatments. Approximately 3,800 children and adolescents (under 19 years) die of cancer each year in Europe. The development of new therapies is one of the major objectives in paediatric oncology in the coming decade, with the aim of both increasing the cure rate and reducing toxicity.

Conclusions on the current status of paediatric therapies

The current status of paediatric therapies clearly shows that many drugs used in paediatric fields are either not licensed for use in children or are prescribed outside the terms of their product license.

Appropriate information on medicinal products used in children is therefore an important priority for paediatric medicines: children have characteristics which vary with their age, and a medicinal product intended for children requires appropriate pharmaceutical presentation to ensure easy and safe administration. For this purpose, taking into account the fact that children are not "small adults" in terms of reaction to medicines, clinical trials are needed. The highest scientific and ethical standards have to be applied to this clinical research, the aim of which is to provide useful information (risk/benefit ratio, dosages, etc.) to drug agencies and thereafter to prescribers.

Paediatric clinical development is therefore essential so that children may benefit from an effective treatment appropriate for their weight and age. This will not only improve efficacy but also reduce the risk of adverse drug reactions.

Barriers to paediatric research

The public view on performing clinical research in children has undergone a shift in recent years. The high potential benefits of new drugs in saving and improving quality of life are today clearly perceived, and it is recognised that withholding new and effective treatments from children for unnecessarily long periods is unethical.

It is also now recognised that the present situation forces the medical community to prescribe in an uncontrolled, unlicensed fashion, when they have to use medicinal products for which data in children or in the respective age groups are not available. This has ethical implications as well.

It is not disputed that clinical studies are required, and the need to protect children from unnecessary trials is more and more weighed against the need to perform necessary clinical trials in children. This will be done under strict official rules set up at the EU level.

In its December 2000 Resolution, the Health Council noted that: *"As regards medical treatment, children have characteristics which vary with their age and physical development and which mean that in most cases they cannot be treated like adults; in particular, a medicinal product administered to a child has specific characteristics in terms of pharmacokinetics, effectiveness and undesirable effects; furthermore, a medicinal product intended for children requires appropriate pharmaceutical presentation, to ensure appropriate and effective administration".*

Making available medicinal products assessed specifically for paediatric use with acceptable formulation and dosage involves potentially difficult pharmaceutical

Children are not small adults

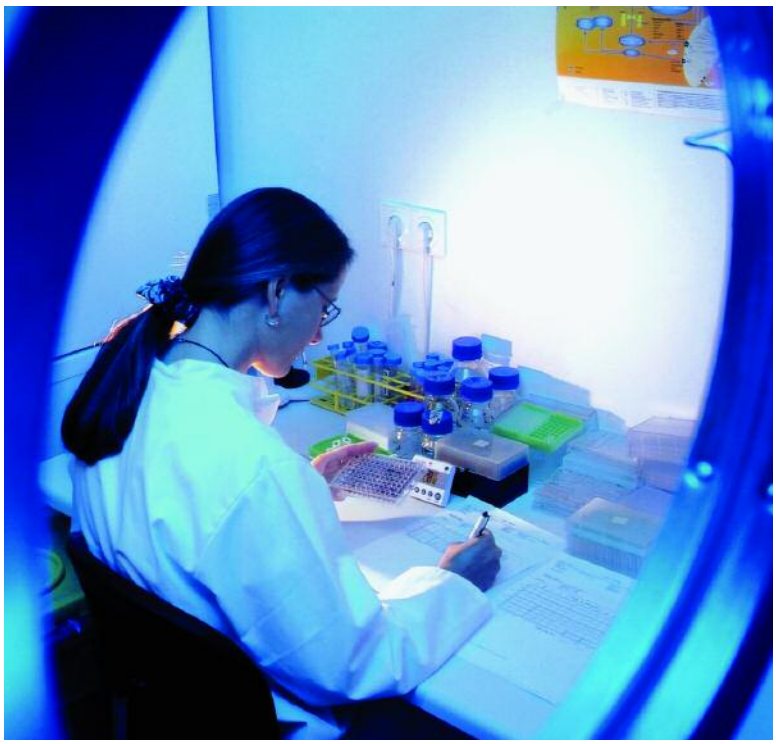
On the one hand, there are medical needs specific to children that require the development of medicines for these populations in particular. On the other hand, medicines developed for adults should be adapted before they are administered to paediatric populations.

Children go through different stages of development, which involve variations in body weight, surface area, physiology, kidney function as well as liver, cognitive or immune function. This influences the impact medicines may have on them (e.g., pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations). Clinical trials in these specific populations are therefore required to assess the effectiveness and safety of medicines.



development and clinical trials. Research in children presents scientific, technical, practical and ethical challenges of importance[16], which involve further risk-taking by the sponsor of the studies.

Problems specific to paediatric research are detailed in the Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11)[17] - a number of these are summarised below:



Timing of paediatric development

The determination of the most appropriate time to initiate a paediatric development program for a medicinal product is difficult. It will depend on many factors, including the type of medicinal product, the nature of the disease, safety considerations, and the efficacy and safety of alternative treatments in children. Paediatric trials may not be appropriate during the licensing stage for medicines that are going to be used particularly in adults, and for which paediatric activity is still to be determined. This also raises the issue of conduct of clinical trials on children before real knowledge of the safety profile of medicine has been obtained.

Paediatric formulations

Specific paediatric formulations must be developed to allow accurate dosing, facilitate consumption and enhance patient compliance. As provided in the ICH Guideline[18]:

- "For oral administration, different types of formulations, flavors and colors may be more acceptable in one region than another. Several formulations such as liquids, suspensions, and chewable tablets, may be needed or desirable for paediatric patients of different ages. Different drug concentrations in these various formulations may also be needed." Development of these products can be difficult and there is a high risk of failure (for example: the inability to conceal the bitter taste of a product, the lack of stability of a reconstituted solution, etc.). Acceptable formulations should be accompanied by an adequate and safe delivery system, which can be difficult to manufacture.

- "For injectable formulations, appropriate drug concentrations should be developed to allow accurate and safe administration of the dose. For medicinal products supplied as single-use vials, consideration should be given to dose-appropriate single-dose packaging."

- "The toxicity of some excipients may vary across paediatric age groups and between paediatric and adult populations, e.g., benzyl alcohol is toxic in the preterm new-born. Depending on the active substance and excipients, appropriate use of the medicinal product in the new-born may require a new formulation or appropriate information about dilution of an existing formulation. [...]"

Pharmacokinetic studies

Pharmacokinetic studies are often difficult to conduct in children. In this population, they are generally conducted in patients with the disease. This may lead to higher inter-subject variability than studies in healthy volunteers. The consent for participation may be more difficult to obtain. Pharmacokinetic studies in children also require taking into account various practical considerations.

For instance, the volume of blood withdrawn should be minimised, which poses technical and procedural challenges. The ICH Guidelines list various approaches to be adopted for this purpose:

- Use of sensitive assays for parent drugs and metabolites to decrease the volume of blood required per sample;
- Use of laboratories experienced in handling small volumes of blood;
- Collection of samples for pharmacokinetic analysis should coincide with routine, clinical blood sampling whenever possible;
- Use of indwelling catheters (with topical anaesthesia to place IV catheters); and
- Use of population pharmacokinetics to minimise the number of samples obtained for each patient.

Furthermore, the development of non- or minimally invasive methods (saliva, urine...) for pharmacokinetic assessments is required.

Efficacy and safety studies

- As underlined in the ICH Guidelines, where efficacy studies are needed, it may be necessary to develop, validate and employ different endpoints for specific age and developmental subgroups. Measurements of subjective symptoms, such as pain, require different assessment instruments for patients of different ages.

- The adverse event profile may differ in paediatric patients: some adverse events and drug interactions that occur in paediatric patients may not be identified in adult studies. In addition, the dynamic process of growth and development may not manifest an adverse event (in the short run), until a later stage of growth and maturation. Long-term follow-up studies may be required (e.g., in cancer where more than 2 out of 3 children with cancer survive disease-free and become active adults) to determine possible effects on skeletal, behavioural, cognitive, sexual maturation and development, and to detect cardiotoxicity, renal sequelae, or secondary malignancies.

Age classification in paediatric populations

In the majority of paediatric developments, clinical trials are performed in various age ranges.[19]

Pre-term new-born infants
The study of medicinal products for this population presents special challenges because of the unique spectrum of diseases afflicting this population, the rapid development and differences in their body functions (even within this subset group), the unique response to treatment, and the requirements for forms of medications that can be safely administered given their especially small size.

Term new-born infants (0 to 27 days)
This population is more mature than the pre-term, but volumes of distribution of medicinal products may be different than those in older paediatric patients, and the blood-brain barrier is not fully mature. Furthermore, oral absorption may be less predictable than in older paediatric patients and hepatic and renal clearance mechanisms are immature and rapidly changing.

Infants and toddlers (28 days to 23 months)
This is a period of rapid mental, physical and immune development. Elimination of drugs from the body may exceed that in adults. Since development does not occur at the same rate in all children, there may be considerable variability in response to medication even in children of the same age.

Children (2 to 11 years)
Given the large variation and variability in development in this age group, recruitment of patients must ensure adequate representation across all ages in this category. The onset of puberty, which is highly variable, heralds a time of accelerated growth and marked changes which may alter response to medications and the doses required.



Adolescents (12 to 16/18 years)
In this period of sexual maturation, medicinal products may interfere with the actions of sex hormones and impede development. It is also a period of rapid growth and continued neurocognitive development. As this group of young adults strives to balance independence with responsibility, their willingness to take medically required therapies becomes a particular problem. This creates a challenge in improving or developing medications to improve the possibility that they will be taken as directed.

Ethical issues

The paediatric population represents a vulnerable subgroup. The obligation to act in the child's best interest requires that he/she be protected from potential risks of research – which poses the dilemma of weighing these risks against those involved in prescribing medicines that have not been studied in the relevant paediatric population. Clinical trials in children must be scientifically and ethically valid, while ensuring a favourable risk v. benefit ratio, and complying with appropriate standards including those specifically designed for paediatric populations.[20]

The role of the ethics committee is critical to the protection of study participants. If it is to protect children who participate in trials, the committee should have the necessary expertise in paediatrics.



A paediatric subject is not legally able to provide informed consent. Fully informed consent must be obtained from the parents/legal guardians, and, depending on the age of the child, the child must also give assent or consent (commensurate with their understanding and experience). The communication of sufficient, adequate and comprehensible information to the parents and eventually to the child in need of treatment raises concerns as to the actual ability of these individuals to give informed consent. This can be particularly problematical when it is requested in an emergency situation, or at the time when diagnosis of a disease with poor prognosis (such as cancer) is made known.

Minimising risk and distress

Every effort must be made to minimise risk to children involved in clinical studies. For this purpose, investigators conducting the study should be specifically trained and properly experienced in the treatment of paediatric patients. This should also aim to minimise the discomfort and distress for the individual subject.

Protocols and investigations should be designed for the paediatric population – and not simply re-worked from adult protocols. According to the ICH Guidelines, practical aspects that should be considered for this purpose include the conduct of studies in familiar settings and adapted physical environment, with furniture, play equipment, activities, and food appropriate for the age group.

Financial considerations

Costs are very variable, depending on the nature of the disease, the extent of the programme needed and the duration of the trials. On a per-patient basis, and as a general rule, direct costs are similar to those for trials in adult patients. However, indirect costs can be much higher due to the difficulties in performing the necessary studies, as outlined above. Paediatric pharmaceutical formulations, specifically developed for



various age categories, are expensive. However, rather than costs, it is the greater risk and difficulty of conducting research in children that constitutes the primary barrier.

Conclusions on barriers to paediatric research

The development of medicinal products specifically adapted to children, with appropriate dosage and formulation, will require in many cases the conduct of extensive, specific studies. Nevertheless these are necessary in numerous cases where safety and efficacy in children cannot be extrapolated from data obtained through trials conducted in adult populations. This is more so considering the need to determine adequate dosages in different age groups (to avoid under- or over-treatment). As often voiced by the scientific community: "children are not small adults."

Despite practical difficulties faced by sponsors and researchers in conducting studies in children (e.g., stemming from the small number of children with a certain disease or the recruitment of these patients), they are nevertheless key to the elaboration and improvement of therapies for children.

Challenges for all including the pharmaceutical industry

The European research-based pharmaceutical industry already plays an active role in improving pharmaceutical treatment of children of all ages.

However, the obstacles listed above, together with general constraints due to resource management, as well as risks involved for the sponsor because of considerations such as liability that may stem from the conduct of studies in children, discourage the conduct of research programmes in paediatric indications[21].

It is time to ensure a substantial European contribution to the worldwide process of providing better medicines for children. For this purpose, science and research conducted by both academia and industry in Europe should be appropriately strengthened and stimulated.

The need for more effective measures in the European Union was already highlighted in the European Health Council's Resolution on Paediatric Medicinal Products dating from December 2000, and was re-iterated in December 2003[22].

It was reiterated as well in the framework of the G-10 High Level Group on Innovation and Provision of Medicines, which recommended in May 2002 that Commission and Member States "put in place an effective policy in terms of incentives to research and support the development and marketing of orphan and paediatric medicines"[23].

The European Commission has worked on a legislative proposal on medicinal products for paediatric use (see box).

The research-based pharmaceutical industry generally welcomes the introduction of Community measures that would take into account the specificities and structure of the European market and pharmaceutical regulatory system. However, there is great concern as to the ensuing delays in the concretisation of these initiatives. As time passes, opportunities to develop new medicines are missed, and children are deprived of more adapted therapies.

The main features of the Commission proposal include:

- the creation of a dedicated scientific and regulatory body at the European Agency;
- creation of "paediatric investigation plans";
- implementation of specific requirements and regulatory processes;
- introduction of incentive models in the form of intellectual property (IP) protection when the paediatric data pertain to medicinal products which are still under such protection;
- specific marketing authorisations for older medicines for which a paediatric use is developed;
- creation of specific funding mechanisms for paediatric investigation concerning older medicines;
- setting up of a pan-European network of paediatricians with specific competence in clinical trials in children;
- means to communicate information on paediatric development and use, including the creation of a database on paediatric trials.

Conclusion

Better medicines for children in Europe, to improve their health and general welfare, is to be a common, high priority goal for all.

Government officials, the scientific community, health professionals, patients and their parents, and industry, are aware of the current problems, and everyone agrees that a solution is urgently needed.

The research-based industry strongly believes that measures must be implemented which will provide the necessary stimulus to R&D activities for paediatrics in Europe.

1 "It is estimated that over 50% of [medicines used in children], particularly in specialised medicine, have never actually been studied for use in children." European Commission, Enterprise Directorate-General, "Consultation Document on Paediatrics 'Better Medicines for Children - Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products'" (Brussels, 28 February 2002).

2 "Off label use" refers to medicinal products used for an indication, age group, dosage, route of administration outside the terms of the product's marketing authorisation. Sutcliffe, A G, "Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain", BMJ 2003; 326: 64-65.

3 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. "Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit." - Lancet 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. "Unlicensed drug use in children in the UK" - Paediatric Perinat Drug Ther 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A, Nunn AJ Hewitt B, Choonara I. "Unlicensed and off label drug use in paediatric words: prospective study" - BMJ 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. "Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study" - Acta Paediatrica 1999; 88: 965-968; Conroy S, McIntyre J, Choonara I. "Unlicensed and off label drug use in the neonate." - Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F142-F145; Conroy S et al "Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries." - British Medical Journal 2000, 320: 79-82; Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. "Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice" - Arch Dis Child 2000; 83: 498-501; Wilton LV, Pearce G, Mann RD "The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice." - Pharmacoepidemiology and drug safety, 1999; 8: 537-545; Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G et al. "Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians" - Arch Dis Child 2000; 85: 502-505; Martin R et al "Unlicensed and off label drug use for paediatrics patients" - Letter to the British Medical Journal, July 1998, 317,204.

4 Nahata MC "Paediatric drug formulations: a rate limiting step" - Paediatrics 1999, 104: 607-609.

5 Conroy S, McIntyre J, Choonara I. "Unlicensed and off label drug use in the neonate." - Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F142-F145; Conroy S et al "Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries." - British Medical Journal 2000, 320: 79-82.

6 Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G et al. "Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians" - Arch Dis Child 2000; 85: 502-505.

7 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. "Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice" - Arch Dis Child 2000; 83: 498-501; Wilton LV, Pearce G, Mann RD "The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice." - Pharmacoepidemiology and drug safety, 1999; 8: 537-545.

8 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. "Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit." - Lancet 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. "Unlicensed drug use in children in the UK" - Paediatric Perinat Drug Ther 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A, Nunn AJ Hewitt B, Choonara I. "Unlicensed and off label drug use in paediatric words: prospective study" - BMJ 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. "Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study" - Acta Paediatrica 1999; 88: 965-968.

9 The Pediatric Exclusivity Provision - January 2001 Status Report to Congress - Department of Health and Human Services - US Food and Drug Administration: 14.

10 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. "Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice" - Arch Dis Child 2000; 83: 498-501.

11 Wilton LV, Pearce G, Mann RD "The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice." - Pharmacoepidemiology and drug safety, 1999; 8: 537-545.

12 Nahata MC "Paediatric drug formulations: a rate limiting step" - Paediatrics 1999, 104: 607-609.

13 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. "Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice" - Arch Dis Child 2000; 83: 498-501.

14 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. "Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit." - Lancet 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. "Unlicensed drug use in children in the UK" - Paediatric Perinat Drug Ther 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A,, Nunn AJ Hewitt B, Choonara I. "Unlicensed and off label drug use in paediatric words: prospective study" - BMJ 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. "Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study" - Acta Paediatrica 1999; 88: 965-968.

15 Vassal G. – data on file – June 2001.

16 As reiterated in Sutcliffe, A G, "Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain", BMJ 2003; 326: 64-65.

17 The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Harmonised Tripartite Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11) is available at: http://www.ich.org

18 Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH Topic E11), p. 3.

19 To note, age classification in Europe differs from the one to which is generally referred in the United States.

20 Sample of rules on ethical and methodological aspects of clinical trials in children defined by EU institutions: Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMP/ICH/2711/99 – adopted July 2000); European Parliament and Council Directive 2001/20/EC on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, Official Journal of the European Communities, L-121, p. 34, 01/05/2000.

21 This stems from the results of a study designed to evaluate the number and characteristics of medicines approved for children in Europe by the EMEA through the centralised procedure from January 1995 to September 2001 – reported in: Ceci A, Felisi M, Catapano M et al, "Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products", Eur J Clin Pharmacol (2002) 58: 495-500. According to the study (excerpts): The median percentage of drugs authorised for children in this timeframe is 35% of the total commercially available drugs. Only 16 medicines have been approved for children under 2 years of age (11%), ten of these being vaccines. Thirty-nine medicines were authorised on the basis of at least one clinical trial (27 phase III, 6 phase II, 6 phase I) while eight active substances have been licensed without any paediatric investigation. The study concludes that under the centralised procedure, several active substances have been licensed for children, and that consequently serious and life-threatening disease as AIDS and diabetes are now treatable. However, the number of drugs devoted to children remains low (especially in important ATC classes as oncology and neurology). At the same time, few medicinal products are specifically studied in children.

22 The Council invited the Commission "to make appropriate proposals as soon as possible in the form of incentives, regulatory measures or other supporting measures in respect of clinical research and development, taking account of the ethical aspects of clinical trials in children, to ensure that new medicinal products for children and medicinal products already on the market are fully adapted to the specific needs of that population group, and taking into account also the internationally acknowledged standards for the protection of minors with regard to medical scientific research." European Union – Health Council Resolution on Paediatric Medicinal Products, December 14, 2000, Official Journal of the European Communities, C-17, p. 1 (19/01/2001); in 2003, the Council called on the Commission "to come forward with a set of incentives, regulatory measures and other supporting measures to encourage the development and marketing of paediatric medicines." European Union – Health Council Resolution on Pharmaceuticals and Public Health: Challenges – Focusing on the Patients, December 2, 2003, Official Journal of the European Union, C-20, p.2 (24/01/2004).

23 G-10 Medicines - High Level Group on Innovation and Provision of Medicines – Recommendations for Action (Report), Recommendation IX "Incentives for Research". Available from: http://dg3.eudra.org/F3/g10/docs/G10-Medicines.pdf

Thanks to all the members of the Paediatrics Ad Hoc Group of EFPIA, for their contribution to the drafting of this brochure.

© EFPIA
European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
Rue du Trône 108
Leopold Plaza Building
B-1050 Brussels, Belgium
Tel : + 32 2 626 2555
Fax : + 32 2 626 2566
Website: www.efpia.org

Prepared by:
Dr. Daniel Vasmant
with assistance of Louis-Nicolas Fortin

Editing Board:
Mr. Christophe de Callataÿ
Dr. Jean-Marie Muschart
Ms. Marie-Claire Pickaert

Photo credits: EFPIA
No photograph in this publication can be used without the prior agreement of EFPIA. Under no circumstances can they be used in promotional material.

Design: Megaluna, Brussels
Print: Arte-Print, Brussels

Medicines for Children is made available on condition that no part of the publication (including photographs) may be reproduced or abstracted without prior agreement with the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Second edition (reworked) - August 2004

Annexe 2

PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN APPLICATION AND REQUEST FOR WAIVER

This application is submitted to fulfil the conditions set out in :

- ☐ Article 7 of Regulation EC No 1901/2006, as amended (Medicinal Product is not yet authorised in the EU)
- ☒ Article 8 of Regulation EC No 1901/2006, as amended (Medicinal Product authorised in the Community, protected either by a Supplementary Protection Certificate (SPC) or by a patent which qualifies for granting a SPC), on the grounds of:
  - ☐ A new indication (including a new paediatric indication)
    Please specify:
  - ☐ A new route of administration
    Please specify:
  - ☐ A new pharmaceutical form
    Please specify:
- ☐ Article 30 of Regulation EC No 1901/2006, as amended (Paediatric Use Marketing Authorisation for a Medicinal Product not covered by a Supplementary Protection Certificate or patent)

IDENTIFICATION OF THE APPLICATION, DECLARATION and SIGNATURE

Name of the Active Substance(s) *(including salt, hydrate, ester or prodrug form, mixture of isomer, isomer if relevant. Do not use a proposed INN here; please use the recommended INN, EU Pharmacopoeia name, common name, or exact scientific/chemical name, in this order of descending preference). A proposed INN may be entered in A.3.*
(Please, use one line per active substance)

Add Substance | Delete Substance

Product (Invented) Name(s)
For MRP/DCP medicinal products, please mention the product (invented) name in the RMS followed by "and associated names" where several invented names exists.
For medicinal products authorised via purely national procedure, mention the invented name of the product held by the Applicant

Add Name | Delete Name

Pharmaceutical Form(s) that are proposed for Paediatric Development (if any) *(Please, use one line per pharmaceutical form)*	*please specify if authorised or under development*	*target populations*

Add Ph. Form | Delete Ph. Form

Condition(s) (in adults and children) for which the product is being developed
(please refer to e.g. ICD 10 classification and use the exact wording)
Add Condition

Proposed Paediatric Investigation Plan Indication, if any
(corresponding to the condition)

Checksum: All "yellow fields" must be filled in to get a checksum

Condition(s) (in adults and children) for which the product is being developed
(please refer to e.g. ICD 10 classification and use the exact wording)

Add Condition

Proposed Paediatric Investigation Plan Indication, if any
(corresponding to the condition)

X

Add Ind. X

Proposed Therapeutic Indications *(for a marketing authorisation application covering adults and/or paediatric population)*

Population

Add Th. Indic.

Delete Th. Indic.

Applicant

This application is related to another PIP application : ☐ Yes ☐ No

Add Related PIP

Please Indicate EMEA PIP number:

Status:

Delete Related PIP

Active substance name(s) in this PIP:

Language
The language of the PIP application, including the PDCO Opinion, is English. The language of the Agency Decision will also be English unless the applicant requests the Decision in one of the official languages of the Member State jurisdiction in which he is based.

If so, please specify language here:

The authentic text of the Opinion annexed to the Decision is the English version.

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant for the request for agreement of the Paediatric Investigation Plan and request for Waiver have been included in the application and that the documentation provided in the request is an accurate account of the data obtained by the applicant.

Signature of person authorised to act on behalf of the applicant

Place and Date

Application Form

This form is to be used for a paediatric investigation plan, according to Chapter 3 of Regulation EC No 1901/2006, as amended. Please consult the *`Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies'* when completing this form.

Please complete the following sections as appropriate.

THIS APPLICATION:
(SEVERAL BOXES CAN BE TICKED AS APPROPRIATE)

- ☐ includes a plan for development in the paediatric population or some subsets thereof (parts A, B, D, and F to be compiled)
- ☐ includes a Request for deferral(s) for one or more of the measures contained in the above plan for development (parts A, B, D, E and F to be compiled)
- ☐ includes a Request for waiver(s) (parts A, B, C, [D], [E] and [F] to be compiled)

Are you developing also in a **class-waived** condition? ☐ Yes ☐ No

If yes, please provide notes/additional information below

Part A - Administrative and Product Information

A.1 Name or Corporate Name and Address of the Applicant and Contact Person

Applicant

Name or corporate name of applicant:

Address:

Postcode: City:

Country: Within EEA: ☐ Yes ☐ No

Does the applicant have SME status ? ☐ No ☐ Yes SME Number:

If different from Applicant
Person or Company responsible for Research and Development of the Medicinal Product

Name or corporate name:

Address:

Postcode: City:

Country:

Telephone: Telefax:

E-mail:

Please separate email addresses with a comma

Person authorised to communicate with the Agency during the procedure and after the decision

Name:

Company name:

Address:

Postcode: City:

Country:

Telephone: Telefax:

E-mail:

Please separate email addresses with a comma

The letter of authorisation by the applicant should be provided in the annex

Contact point of the applicant for public enquiries from interested parties

Contact point's E-mail:

Please separate email addresses with a comma

Country:

Telephone: Telefax:

A.2 Type of Medicinal Product

Please specify the type of product

- ☐ **Chemical**
  - ☐ Radiopharmaceutical
  - ☐ Antisense
  - ☐ Other
- ☐ **Bio(techno)logical**
  - ☐ Classical biological
    - ☐ Vaccine ☐ Enzyme derivative ☐ Blood derived ☐ Other biological
  - ☐ Recombinant DNA derived product
    - ☐ Vaccine ☐ Cytokine ☐ Hormone ☐ Monoclonal antibody
    - ☐ Transgene derived (animal/biopharm) ☐ Other recombinant
  - ☐ Nucleic acid-based
    - ☐ Gene Therapy ☐ DNA vaccine ☐ Oncolytic virus
  - ☐ Cell-based
    - ☐ Autologous ☐ Allogenic ☐ Xenogenic ☐ Transfected Cells
  - ☐ Tissue-based
    - ☐ Allogenic graft
- ☐ **Other** please specify:

ATC Code:

☐ Assigned ☐ Pending ☐ Not yet assigned

Pharmacotherapeutic group (assigned or proposed):

Therapeutic field:

☐ Neurology ☐ Psychiatry ☐ Haematology-Hemostaseology ☐ Uro-nephrology
☐ Pain ☐ Oto-rhino-laryngology ☐ Gastroenterology-Hepatology ☐ Infectious Diseases
☐ Oncology ☐ Pneumology-Allergology ☐ Dermatology ☐ Diagnostic
☐ Vaccines ☐ Cardiovascular Diseases ☐ Ophthalmology ☐ Anaesthesiology
☐ Endocrinology-Gynaecology-Fertility-Metabolism ☐ Immunology-Rheumatology-Transplantation
☐ Neonatology-Paediatric Intensive Care ☐ Nutrition

☐ Other please specify:

A.3 Name of the Active Substance(s)/Strength(s)

Active substance	Nomenclature	Proposed INN	Strength *(if available)*

A.4 Details of Medicinal Product

All different formulations under development, if relevant should be provided irrespective of future use in paediatric populations.
Information on the authorised pharmaceutical form(s)/route(s) of administration is requested under A6 (see below)
Please use current list of standard terms of European Pharmacopoeia

Proposed pharmaceutical form(s) *(as far as known)*	Add Form	**Route(s) of administration** *(corresponding to the pharmaceutical form)*		
	X		Add Route	X

A.5 Regulatory information on clinical trials related to the condition and to the development in the paediatric population

Please provide information on studies that will NOT be part of the PIP. Ongoing or planned studies that will be part of the PIP are to be submitted using the separate PDF form.

*- For clinical trials conducted inside EU, please provide a table of **completed** clinical trials relevant to the condition(s) in paediatrics; report studies in adults **only** if relevant to the development in the paediatric population.*

*- For clinical trials conducted outside EU, please provide a table of **completed** clinical trials performed in paediatric patients only, and relevant to the condition(s).*

Reference Number *(e.g. EudraCT number)*		Region where the clinical trial is conducted	
Protocol Number		Clinical trial status	
Protocol title/ objectives			

Study done according to GCP criteria?: ☐ Yes ☐ No

Delete This Clinical Trial | Add Another Clinical Trial

A.6 Marketing Authorisation application status of the same product inside and outside the EEA

Type of Marketing Authorisation

Inside the EEA: ☐ Centralised ☐ Decentralised ☐ Mutual recognition ☐ National

Reference Member State, if relevant:

☐ Outside the EEA

Has there ever been a refusal / withdrawal / restriction of a marketing authorisation or extension application for this medicinal product in the EEA?

☐ Yes ☐ No

If yes, please specify: ☐ Centralised ☐ Decentralised ☐ Mutual recognition ☐ National *(Tick all that apply)*

If yes, please specify the reasons for the refusal / withdrawal / restriction:

Please fill in the table below with all marketing authorisations in the EEA, whether centralised / MRP / DCP / national MA, even if limited to adults.
If the product is not authorised for children in the EEA, please also add any marketing authorisations approved outside the EEA with a therapeutic indication allowing use in paediatrics age groups (MAs for use in adults only are not necessary).
The most recently authorised Summary of Product Characteristics in the EEA should be provided in the annex.

Add | Copy | Delete

Centralised Procedure

EU Number		Invented Name	
Full Indication (Adults/Paediatrics)			
Strength		Pharmaceutical form	
Route of administration		Packaging	Package size
Content			

Checksum: All "yellow fields" must be filled in to get a checksum

Add
Copy
Delete

Decentralised / Mutual recognition / National procedure(s)
Outside EEA

Country		MA status	
Authorisation date		Invented name	
Full Indication (Adults/Paediatrics)			
Strength		Pharmaceutical form	
Route of administration			

A.7 Advice from any Regulatory Authority, relevant to the development in the paediatric population

The applicant should list in this section all advice(s) received, or pending or planned, from any regulatory authorities, which is relevant to the development in the paediatric population; this includes advice(s) received for the adult population which may be of relevance for children, even if specific questions on paediatric development were not asked. If no advice/opinion/decision has been received, this should be specified.

Add
Delete

Type

Please provide the corresponding documentation in the Annex

A.8 Orphan Drug Designation in the EEA

Add
Delete

Has this medicinal product been designated as an Orphan drug by the European Commission?

☐ Yes, number in the Community Register of Orphan Medicinal Products:

☐ No

A copy of the decision on Orphan designation should be provided in the annex.

A.9 Planned application for a variation or line extension of a Marketing Authorisation

Planned submission of application (variation or line extension or stand alone application)

Add Submission Date

Date:	Type of submission:	Indication:	
			X

A.10 Annexes related to the administrative documentation where appropriate

- ☐ Letter of authorisation for the person authorised to communicate on behalf of the Applicant
- ☐ List and copies of literature references
- ☐ Copy of Scientific Advice given by CHMP
- ☐ Copy of Scientific Advice given by National Competent Authorities in EU
- ☐ Copy of Advice/Opinion/Decision given by competent authorities of third countries
- ☐ Copy of FDA written request
- ☐ Copy of the Commission Decision on Orphan Designation
- ☐ Copy of the latest Summary of Product Characteristics in the Community
- ☐ Copy of previous Agency decision on Paediatric Investigation Plan or opinion if the decision is not available

☐	Risk Management Plan
☐	Investigator's Brochure

When completed, please save this form to your PC, then copy the saved file to a CD or DVD. The form should also be printed, signed in original, and then scanned as a separate (graphic) PDF file and saved. The scientific documentation listed below (B-E) and the PDF form for the proposed non-clinical and clinical studies should also be provided electronically, as separate document(s). The complete application (including attachments) should be submitted to the Agency as a CD or DVD containing all the files, via courier or registered mail (and also via Eudralink if urgent). For security reasons do not send the application by regular E-mail. Please note that no printed copies are necessary.

SCIENTIFIC DOCUMENTATION
RELATED TO THE PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN APPLICATION

PART B - OVERALL DEVELOPMENT OF THE MEDICINAL PRODUCT INCLUDING INFORMATION ON THE TARGET DISEASES / CONDITIONS

B.1 SIMILARITIES AND DIFFERENCES

B.1.1 Discussion on similarities and differences of the disease/condition between populations (including information on prevalence/incidence)
B.1.2 Pharmacological rationale and explanation (including structure, absorption, PK, pharmacodynamics, metabolism, elimination; mechanism of action; similarities and differences of the safety and efficacy profile)

B.2 CURRENT METHODS OF DIAGNOSIS, PREVENTION OR TREATMENT IN PAEDIATRIC POPULATIONS

B.3 SIGNIFICANT THERAPEUTIC BENEFIT /FULFILMENT OF THERAPEUTIC NEEDS

PART C - APPLICATIONS FOR PRODUCT SPECIFIC WAIVER(S)

C.1 OVERVIEW OF THE WAIVER REQUEST(S)

C.2 GROUNDS FOR A PRODUCT SPECIFIC WAIVER

C.2.1 Grounds based on lack of efficacy or safety
C.2.2 Grounds based on the disease or condition not occurring in the specified paediatric subset(s)
C.2.3 Grounds based on lack of significant therapeutic benefit

PART D - PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN

D.I EXISTING DATA AND OVERALL STRATEGY PROPOSED FOR THE PAEDIATRIC DEVELOPMENT

D.I.a Paediatric Investigation Plan indication
D.I.b Selected paediatric subset(s)
D.I.c Information on the existing quality, non-clinical and clinical data

D.II QUALITY ASPECTS

D.II.a Strategy in relation to quality aspects
D.II.b Outline of each of the planned and/or ongoing studies and steps in the pharmaceutical development

D.III NON-CLINICAL ASPECTS

D.III.a Strategy in relation to non-clinical aspects
D.III.b Overall Summary Table of all non-clinical studies
D.III.c Synopsis/outline of protocol of each of the planned and/or ongoing non-clinical studies (use PDF tables)

D.IV CLINICAL ASPECTS

D.IV.a Strategy in relation to clinical aspects
D.IV.b Overall Summary Table of all clinical studies
D.IV.c Synopsis/outline of protocol of each of the planned and/or ongoing clinical studies (use PDF tables)

D.V TIMELINE OF MEASURES IN THE PAEDIATRIC DEVELOPMENT PLAN

PART E - REQUEST FOR DEFERRAL(S)

PART F - ANNEXES

Please provide:
- a list and copies of the literature references
- a copy of the investigator brochure (if available)
- a copy of the latest approved EU risk management plan (if available)

NB: this outline is based on the EU Commission "Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals", which should be consulted before preparation of the application. Please note that in the present outline the numbering and order for the items in part D is slightly modified, for simplicity.

Annexe 3

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 11 September 2009
Doc. Ref. EMEA/414936/2009
Rev. 2009-corr.*

REVISED PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

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. 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. Information on the off-patent and authorisation status is not guaranteed by EMEA. Users of this list are therefore advised to check the patent status and the 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) No1901/2006 of the European Parliament and the Council on Medicinal Products for Paediatric Use, as amended, 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, currently 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 (PUMA) (Art. 30, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf). The agreement on the specific content of a PUMA application will eventually be through a Paediatric Investigation Plan (PIP).

The revision of the priority list provides the basis for the Fourth Call of the 7th Framework Programme of the European Commission. It ensures that funds are directed into research of medicinal products with the highest needs in the paediatric population.

The following list of off-patent products has been revised by the Paediatric Committee (PDCO) and was agreed on 03/07/2009.

* The conditions for methotrexate on p.4 have been corrected.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

© European Medicines Agency, 2008. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

The products are listed according to their therapeutic field and condition(s) in alphabetical order.
Age-appropriate formulations (even if not stated explicitly for a product) and data in neonates (except for oncology) are considered to be of high priority.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
Cardiology	(refer also to 'nephrology')		
	adrenaline	Shock, cardiac failure	Data on efficacy in neonates.*
	amiodarone	Supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on long-term safety.
	dobutamine	Shock, cardiac failure	Data on efficacy in neonates.*
	dopamine	Shock, cardiac failure	Data on efficacy in neonates.*
	milrinone	Cardiac failure	Data on PK, efficacy and safety.*
	propranolol	Hypertension, supraventricular tachycardia	Data on PK, efficacy and safety.
* Please note that there is a need for international consensus on the definition of 'shock' in neonates, and any medicine development should take this into consideration.			
Child & adolescent psychiatry			
	fluoxetine	Major depressive disorder (MDD) **with** psychotic symptoms, General anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	Data on short and long term-safety. Data on short and long term-safety and efficacy.
Dermatology	(refer to immunology)		
Endocrinology			
	androstanolone gel	Micropenis/severe hypospadias	Data on PK, efficacy and safety.
	cholestyramine	Hypercholesterolaemia	Data on efficacy and safety in children from 6 years. Palatable formulation.
	glibenclamide	Diabetes mellitus type II	Data on PK, efficacy and safety in children from 10 years.
	hydrocortisone	Adrenal insufficiency	Age-appropriate oral formulation; age group 0-2 years.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	metformin	Diabetes mellitus type II	Data on PK and efficacy in DM II in children from 10 years.
		SGA children with precocious/early/ rapidly progressing puberty	Data on PK, efficacy and safety.
		Polycystic Ovary Syndrome	Data on PK, efficacy and safety.
	carbimazole	Hyperthyroidism	Data on safety.
Gastroenterology	(refer also to immunology)		
	bisacodyl	Constipation	Data on long-term efficacy, safety, all age groups; age-appropriate formulation.
	macrogol	Constipation	Data on long-term efficacy, safety, all age groups.
Haematology			
	deferiprone	Thalassaemia	Data on PK, efficacy and safety; age from 2 years to less than 10 years.
	unfractionated heparin	Anticoagulation	Data on PK, efficacy and safety.
Immunology	(refer also to oncology, gastroenterology and rheumatology)		
	azathioprine	Chronic rejection in transplantation	Data on efficacy in infants. Age appropriate oral formulation.
		Crohn's disease	Data on efficacy and safety in combination with biologicals such as anti TNF; age-appropriate formulation.
		Severe atopic dermatitis	Data on efficacy and safety.
	etopophos	Before allogenic and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for various conditions.	Data on PK, short and long term safety in all paediatric age groups.
	fludarabine	Before allogenic HSCT for various conditions.	Data on PK, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	melphalan	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions.	Data on PK, efficacy, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [including combination with biologicals such as anti-TNF].
		Juvenile idiopathic arthritis	Data on long-term safety.
		Juvenile dermatomyositis, childhood scleroderma, JIA-related uveitis	Data on PK, efficacy and safety.
	mycophenolate mofetil	Short and long term immunosuppression for prevention of graft rejection and GVD after allogenic HSCT	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic Lupus Erythematosus (SLE) nephritis	Data on PK, efficacy and safety.
		Renal, heart and liver transplantation	Data on PK, efficacy and safety in children from 0-2 years.
Infections			
	amphotericin B	Mycotic infections	Data on efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, including neonates and preterm infants.
	azithromycin	Neonatal *chlamydia* infections; infections caused by *mycoplasma, bordetella pertussis, ureaplasma.*	Data on PK, efficacy and safety.
	clindamycin	Osteomyelitis; infections caused by MR *Staphylococcus aureus* and MR *Staphylococcus epidermidis*	Data on PK (unless available) in all age groups; relevant tissue and fluid levels; short- and long-term efficacy and safety.
	ganciclovir	CMV infection	Data on PK, efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, neonates, and preterm infants.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	itraconazole	Invasive mycotic infections, aspergillosis, chronic granulomatous disease, febrile neutropenia.	Data on PK, efficacy and safety.
Intensive care/anaesthesiology	(refer also other fields such as cardiology, haematology, infections, neonatology and pain)		
	clonidine	Pain, sedation in PICU	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulations including oral formulation.
	diclofenac	Perioperative pain	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulations (rectal, intravenous); age group 0-6 months.
	propofol	**Short-term** sedation, for surgical and diagnostic procedures.	Data on PK, efficacy and safety; all paediatric age groups.
Metabolism			
	alendronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. severe cerebral palsy) or corticosteroids.	Data on efficacy and short- and long-term safety (oral use).
	pamidronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. severe cerebral palsy) or corticosteroids.	Data on efficacy and short- and long-term safety (intravenous use).
Neonatology	(refer also other fields such as cardiology, infections, intensive care/anaesthesiology, neurology, pain)		
	morphine	Sedation, pain	Data on efficacy and safety in neonates.
	spironolactone	Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
Nephrology/urology	(refer also to cardiology)		
	amiloride	Nephrogenic diabetes insipidus	Data on efficacy and long-term safety.
	ciclosporin	Idiopathic nephrotic syndrome	Data on long-term efficacy and safety.
	deflazacort	Nephrotic syndrome, and post renal transplantation.	Age-appropriate formulation.
	captopril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	enalapril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	lisinopril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
	ramipril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
Neurology	(refer also to neonatology)		
	allopurinol	Cerebral neuroprotection in hypoxic ischemic encephalopathy	Proof of concept – if this is shown, data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	ethosuximide	Absence seizures	Data on PK and safety.
	lidocaine	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	topiramate	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation. Age-appropriate formulation.
Oncology	**Data in infants are considered of high priority.** (refer also to immunology)		
	cyclophosphamide	CNS tumours, Germ-cell tumours, Ewing sarcoma, retinoblastoma, soft-tissue sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia	Data on long-term safety.
	cytarabine	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Data on PK and efficacy in infants.
	daunorubicin	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Data on PK and efficacy in infants.
	etoposide	Neuroblastoma, CNS tumours, germ-cell tumours, leukaemia, lymphoma, retinoblastoma, bone and soft-tissue sarcomas	Efficacy and safety data on intrathecal use for leptomeningeal disease. Age-appropriate formulation for oral use. All paediatric age groups.
	6-mercaptopurine	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Data on PK and efficacy in infants.
	topotecan	Soft-tissue and Ewing sarcoma	Data on PK and efficacy in all age groups.
Anti-emetics	granisetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post operative	Data on efficacy and safety; all age groups.
	tropisetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post-operative	Data on efficacy and safety; all age groups.
	ondansetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post operative	Data on efficacy and safety; all age groups.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Specific needs
Pain	(refer also to intensive care, neonatology)		
	carbamazepine	Neuropathic pain	Data on efficacy and safety.
	clonidine	Pain	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulations.
	gabapentin	Neuropathic pain	Data on efficacy and safety.
	ibuprofen	Acute pain	Data on PK, efficacy and safety (including risk of infection) of parenteral formulation.
Pneumology	(refer also to infections, immunology, intensive care)		
	azithromycin	In e.g. cystic fibrosis, severe persistent asthma	Data on PK, **anti-inflammatory** efficacy, safety; all paediatric age groups.
	dornase alfa	Cystic fibrosis Primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis	Data on PK, efficacy and safety; age group below the age of 5 years. Data on PK, efficacy and safety; all paediatric age groups.
Rheumatology	(refer to immunology)		

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 the revision in 2008 medicinal products were prioritised also taking into account the WHO list of essential medicines for children, the FDA/NICHD list of products and further paediatric needs. Potential collaboration with FDA/NICHD has been taken into consideration with a view to avoid duplication of efforts.

The latest revision in 2009 took into account the projects which have been funded in the previous calls as well as comments and proposals from learned scientific and paediatric Societies, following a wide call for expression of interest.

Annexe 4

EU Paediatric Regulation[1]

Entered into force on 26 January 2007

The objective of the Paediatric Regulation is to improve the health of children in Europe by:

- facilitating the development and availability of medicines for children from birth to less than 18 years,
- ensuring that medicines for use in children are of high quality, ethically researched, and authorised appropriately,
- improving the availability of information on the use of medicines for children,

without:

- subjecting children to unnecessary trials,
- or delaying the authorisation of medicinal products for use in adults.

[1] Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use, amended by Regulation (EC) No 1902/2006.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Further information

'Medicines for children' section of the Agency's website:
http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm

E-mail for questions on paediatrics issues:
paediatrics@ema.europa.eu

7 Westferry Circus
Canary Wharf
London E14 4HB
Telephone +44 (0)20 7418 8400
Facsimile +44 (0)20 7418 8416
Website www.ema.europa.eu

Better medicines for children

© European Medicines Agency, 2010.
Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

An agency of the European Union

Rewards, incentives and obligations

For unauthorised medicinal products

Marketing-authorisation applications for new products not authorised in the EU prior to 26 January 2007 have to include the results of studies conducted in the paediatric population, in compliance with an agreed PIP, unless the European Medicines Agency has granted a deferral — i.e. the development is deferred until there are sufficient data to demonstrate the efficacy and safety of the product in adults. Waivers may also be granted when such paediatric development is not needed or not appropriate.

Once authorisation is obtained in all EU Member States and study results are included in the product information, even when negative, the medicine is eligible for six months' patent extension.

Orphan-designated medicinal products are subject to the same requirements, and benefit from two years of market exclusivity, in addition to the 10-year exclusivity awarded under the EU Orphan Regulation.

Some medicines, such as generics, are exempt from these requirements.

For authorised, patented medicines

The requirements described above also apply to applications to add a new indication (including paediatric), a new pharmaceutical form, or a new route of administration. The PIP and/or waiver must cover all existing and new indications, formulations and routes of administration.

Paediatric-use marketing authorisation (PUMA)

Off-patent medicines developed specifically for paediatric use and with an appropriate formulation can benefit from a paediatric-use marketing authorisation, with 10 years of data protection as an incentive.

Paediatric investigation plans (PIPs)

A drug-development plan — known as a PIP — must be agreed in advance by the PDCO and is binding on companies. The PIP covers the timing and measures proposed to obtain a paediatric indication, with an age-appropriate formulation, in all paediatric subsets affected by the condition. Information on Agency decisions on PIPs (and waivers) is made public after deletion of commercially confidential data. Once the plan is complete, compliance with the agreed studies and measures will be checked as a prerequisite for getting any incentive. This compliance check is necessary before an application for marketing authorisation or extension to add a new indication, pharmaceutical form or route of administration can be considered valid.

If new information becomes available during the medicine's development, it may be necessary to apply to the PDCO for a modification of the agreed PIP.

Paediatric Committee (PDCO)

The Paediatric Committee, a multidisciplinary scientific committee, was established at the European Medicines Agency in 2007. It is primarily responsible for the assessment and agreement of PIPs and waivers.

The PDCO interacts with other Agency committees, particularly the CHMP and its Scientific Advice Working Group, on any matters related to the development of medicinal products for paediatric use.

Free scientific advice

Agency scientific advice has become free for paediatric development questions.

European network of paediatric research

In February 2009, the Agency launched a European network of existing national and European paediatric research networks and centres to support research in children, particularly in relation to PIPs.

Improved communication and transparency of paediatric information

Paediatric studies should be submitted on an ongoing basis within six months of their completion.

Results of paediatric clinical trials performed both inside and outside the EU will be published in the EU clinical trials database (EudraCT).

EU-US cooperation

The European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration (FDA) have agreed on principles for interaction and exchange of information on paediatric matters, to foster the global development of medicines for children.

Annexe 5

12 February 2010
EMA/PDCO/97062/2010

Meeting highlights from the Paediatric Committee, 17-19 February 2010

Opinions on paediatric investigation plans

The Paediatric Committee (PDCO) adopted opinions agreeing paediatric investigation plans (PIPs) for the following medicines:

- **Voriconazole**, from Pfizer Limited, in the therapeutic area of Infectious diseases;
- **Recombinant Coagulation Factor VIII (N8)**, from Novo Nordisk A/S, in the therapeutic area of Haematology-haemostaseology;
- **LysB29(Nε-hexadecandioyl-γ-Glu) des(B30) human insulin**, from Novo Nordisk A/S, in the therapeutic area of Endocrinology-gynaecology-fertility-metabolism;
- **LysB29(Nε-hexadecandioyl-γ-Glu) des(B30) human insulin / insulin aspart**, from Novo Nordisk A/S, in the therapeutic area of Endocrinology-gynaecology-fertility-metabolism;
- **Anidulafungin**, from Pfizer Limited, in the therapeutic area of Infectious diseases;
- **Lisdexamfetamine dimesylate**, from Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, in the therapeutic area of Psychiatry;
- **Decitabine**, from Janssen-Cilag International NV, in the therapeutic area of Oncology;
- **Semuloparin sodium**, from Sanofi-aventis Recherche & Développement, in the therapeutic area of Haematology-haemostaseology;
- **(2R, 3aR, 10Z, 11aS, 12aR, 14aR)-N-(cyclopropylsulfonyl)-2-[[2-(4-isopropyl-1, 3-thiazol-2-yl)-7-methoxy-8-methyl-4-quinolinyl]oxy]-5-methyl-4, 14-dioxo-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11a, 12, 13, 14, 14a-tetradecahydrocyclopenta [c] cyclopropa [g] [1, 6] diazacyclo-tetradecine-12a (1H)-carboxamide**, from Tibotec BVBA, in the therapeutic area of Infectious diseases;
- **Plant cell expressed recombinant human glucocerebrosidase**, from Protalix B.V., in the therapeutic area of endocrinology-gynaecology-fertility-metabolism;
- **Ciclosporin**, from Novagali Pharma S.A., in the therapeutic area of Ophthalmology.

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)2 7418 8613
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2010. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

The PDCO adopted an opinion on the **refusal** of a PIP and deferral, for **polihexanide**, from B.Braun Melsungen AG, in the therapeutic area of Other (Wound care).

A PIP sets out a programme for the development of a medicine in the paediatric population. The PIP aims to generate the necessary quality, safety and efficacy data through studies to support the authorisation of the medicine for use in children of all ages. These data have to be submitted to the European Medicines Agency, or national competent authorities, as part of an application for a marketing authorisation for a new medicine, or for one covered by a patent. In some cases, a PIP may include a waiver of the studies in one or more paediatric subsets, or a deferral.

Opinions on product-specific waivers

The PDCO adopted positive opinions for product-specific waivers, recommending that the obligation to submit data obtained through clinical studies with children be waived in all subsets of the paediatric population, for the following medicines:

- **Budesonide / salmeterol xinafoate**, from Laboratoires SMB s.a., in the therapeutic area of Pneumology-allergology;
- **Tartaric acid**, from Pneumoflex E.U. Limited, in the therapeutic area of Uro-nephrology.

Waivers can be issued if there is evidence that the medicine concerned is likely to be ineffective or unsafe in the paediatric population, or that the disease or condition targeted occurs only in adult populations, or that the medicine, or the performance of trials, does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments for paediatric patients.

Opinions on modifications to an agreed PIP

The PDCO also adopts, every month, opinions on modifications to an agreed PIP, which can be requested by the applicant when the plan is no longer appropriate or when there are difficulties that render the plan unworkable.

Withdrawals

The PDCO noted that 6 applications, of which 4 were request of modification to agreed PIPs, were withdrawn during the late stages of the evaluation (30 days or less before opinion).

The PDCO noted that a request for modification of an agreed PIP was withdrawn before the EMEA decision.

New meeting dates adopted

The PDCO meeting dates for 2012 and 2013 were adopted during the February meeting. These dates are important for applicants in planning the submission of applications for PIPs, requests for waivers, requests for modification of an agreed PIP, and requests for compliance checks. The dates will be published on the Agency's website at: http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/pdco.htm

Other issues

The PDCO welcomed the new alternates from Poland and Romania, Dr Jolanta Witkowska-Ożogowska and Dr Roxana Mustata, who have been nominated by The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products in Poland and by the CHMP respectively.

The next meeting of the PDCO will be held on 17-19 March 2010.

– END –

Notes:

1. PDCO opinions on PIPs and waivers are transformed into Agency's decisions within the timeframe laid down by the Paediatric Regulation (Regulation (EC) No 1901/2006, as amended). The decisions can be found on the Agency's website at: http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/decisions.htm
2. As of 26 January 2009, pharmaceutical companies that submit an application for a marketing authorisation for a medicinal product, or those that submit an application for an extension of indication, a new route of administration, or a new pharmaceutical form of a medicinal product already authorised in the EEA, have to provide either the results of studies in children conducted in accordance with an approved PIP, or an Agency's decision on a waiver or on a deferral.
3. More information about the PDCO and the Paediatric Regulation is available in the 'Medicines for children' section of the Agency's website.
4. This meeting report, together with other information on the work of the Agency's, can be found on the Agency's website: http://www.ema.europa.eu

Enquiries only to: paediatrics@ema.europa.eu

Annex of the February 2009 PDCO meeting report

	2008 (January to December)	2009 (January to December)	2010 (January to current month)	Cumulative total (2007 to 2010)
Total number of validated PIP/waiver applications	271	273	54	683[1]
Applications submitted for a product not yet authorised *(Article 7[2])*	186	191	43	459 *(67%)*
Applications submitted for a product already authorised and still under patent, in view of a submission of a variation/extension for a new indication, pharmaceutical form or route of administration *(Article 8[2])*	75	72	10	202 *(30%)*
Applications submitted for an off-patent product developed specifically for children with an age-appropriate formulation *(Article 30[2])*	10	10	1	22 *(3%)*
PIPs and full waiver indications covered by these applications	395	395	64	1025

Number of Paediatric Committee (PDCO) opinions	2008	2009	2010	Cumulative total (2007-2010)
Positive on full waiver	48	67	4	129
Positive on PIP, including potential deferral	81	122	16	221
Negative opinions adopted	4	13	3	20
Positive opinions adopted on modification of a PIP	8	51	23	82
Positive opinions on compliance with a PIP	5	8	1	14
Negative opinions on compliance check with a PIP	0	1	0	1

[1] Of which 166 have been requests for a full waiver.
[2] Applications submitted in accordance with the referenced article of Regulation (EC) No 1901/2006, as amended.

Areas covered by PIPs/waiver applications	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)
Neurology	6	4	5
Uro-nephrology	3	5	0
Gastroenterology-hepatology	3	2	2
Pneumology-allergology	6	6	30
Infectious diseases	8	9	7
Cardiovascular diseases	14	9	8
Diagnostics	1	1	0
Endocrinology-gynaecology-fertility-metabolism	15	16	7
Neonatology-paediatric intensive care	1	2	0
Immunology-rheumatology-transplantation	6	6	7
Psychiatry	3	3	3
Pain	3	6	2
Haematology-haemostaseology	5	6	5
Otorhinolaryngology	1	1	2
Oncology	12	11	13
Dermatology	3	6	0
Vaccines	6	4	2
Ophthalmology	2	2	5
Anaesthesiology	1	1	2
Nutrition	1	0	0

Annexe 6

Doc. Ref. EMEA/615590/2009
P/199/2009

EUROPEAN MEDICINES AGENCY DECISION

of 2 October 2009

on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for ticagrelor (EMEA-000480-PIP01-08) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended

(ONLY THE ENGLISH TEXT IS AUTHENTIC)

DISCLAIMER: This Decision does not entitle to the rewards and incentives referred to in Title V of Regulation (EC) No 1901/2006, as amended.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 70
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

EUROPEAN MEDICINES AGENCY DECISION

of 2 October 2009

on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for ticagrelor (EMEA-000480-PIP01-08) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended

THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use as amended and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004[1],

Having regard to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency[2],

Having regard to the application submitted by AstraZeneca AB on 5 December 2008 under Article 16(1) of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended also requesting a waiver under Article 13 of said Regulation and a deferral under Article 20 of said Regulation,

Having regard to the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency, issued on 18 September 2009, in accordance with Article 18 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, and Article 13 of said Regulation and Article 21 of said Regulation,

Having regard to Article 25 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended,

WHEREAS:

(1) The Paediatric Committee of the European Medicines Agency has given an opinion on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver,

(2) It is therefore appropriate to adopt a Decision agreeing a Paediatric Investigation Plan,

(3) It is therefore appropriate to adopt a Decision granting a deferral,

(4) It is therefore appropriate to adopt a Decision granting a waiver.

[1] OJ L 378, 27.12.2006, p.1
[2] OJ L 136, 30.4.2004, p. 1

HAS ADOPTED THIS DECISION:

Article 1

A Paediatric Investigation Plan for ticagrelor, film-coated tablet, age appropriate formulation(s) to be developed, oral use, the details of which are set out in the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency annexed hereto, together with its appendices, is hereby agreed.

Article 2

A deferral for ticagrelor, film-coated tablet, age appropriate formulation(s) to be developed, oral use, the details of which are set out in the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency annexed hereto, together with its appendices, is hereby granted.

Article 3

A waiver for ticagrelor, film-coated tablet, age appropriate formulation(s) to be developed, oral use, the details of which are set out in the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency annexed hereto, together with its appendices, is hereby granted.

Article 4

This decision is addressed to AstraZeneca AB, Building 411A, Floor 4, S-151 85 – Södertälje, Sweden.

Done at London, 2 October 2009

For the European Medicines Agency
Thomas Lönngren
Executive Director

(Signature on file)

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

Doc. Ref. EMEA/PDCO/580380/2009
EMEA-000480-PIP01-08

OPINION OF THE PAEDIATRIC COMMITTEE ON THE AGREEMENT OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN AND A DEFERRAL AND A WAIVER

Scope of the application

Active substance(s):
Ticagrelor

Condition(s):
Thromboembolic events

Pharmaceutical form(s):
Film-coated tablet
Age appropriate formulation(s) to be developed

Route(s) of administration:
Oral use

Name/corporate name of the PIP applicant:
AstraZeneca AB

Basis for opinion

Pursuant to Article 16(1) of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, AstraZeneca AB submitted for agreement to the EMEA on 5 December 2008 an application for a paediatric investigation plan for the above mentioned medicinal product and a deferral under Article 20 of said Regulation and a waiver under Article 13 of said Regulation.

The procedure started on 5 March 2009.

Supplementary information was provided by the applicant on 10 July 2009.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

Opinion

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

- to agree the paediatric investigation plan in accordance with Article 18 of said Regulation,

- to grant a deferral in accordance with Article 21 of said Regulation,

- to grant a waiver for one or more subsets of the paediatric population in accordance with Article 13 of said Regulation and concluded in accordance with Article 11(1)(b) of said Regulation, on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended occurs only in adult populations.

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

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

This opinion is forwarded to the applicant and the Executive Director of the Agency, together with its annex(es) and appendix.

London, 18 September 2009

On behalf of the Paediatric Committee
Dr Daniel Brasseur, Chairman

(Signature on file)

ANNEX I

THE MEASURES AND TIMELINES OF THE AGREED PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN AND THE SUBSET(S) OF THE PAEDIATRIC POPULATION AND CONDITION(S) COVERED BY THE WAIVER

A. CONDITION(S)

Thromboembolic events

B. WAIVER

- **Condition**

  Acute coronary syndrome

  The waiver applies to:

  All subsets of the paediatric population from birth to less than 18 years of age

  for film-coated tablet, age appropriate to be developed, oral use

  on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended does not occur in the specified paediatric subset(s).

C. PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN

- **Condition to be investigated**

Thromboembolic events

- **Proposed PIP indication**

Prevention of thrombosis and thromboembolic events in paediatric patients with a central venous catheter.

- **Subset(s) of the paediatric population concerned by the paediatric development**

  From 0 to less than 18 years.

- **Formulation(s)**

  Film-coated tablet, age appropriate to be developed, oral use

.

- **Studies**

Area	Number of studies	Description
Quality	1	Development of age appropriate formulation(s) for oral use for paediatric patients below the age of 6 years.
Non-clinical	4	Dose Range-Finding Study in Suckling Rats Definitive study in Suckling Rats Definitive Study in Weaning Rats Suckling rat lung function study
Clinical	3	Double-blind, dose-escalating study in patients aged 0 to less than 18 years of age who have a central venous catheter to determine the

		age-appropriate dose of ticagrelor as add on to standard-of-care treatment. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ticagrelor added to standard of care compared with standard of care alone in patients from 6 to less than 18 years of age at risk for thrombosis due to the presence of a central venous catheter. Randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety of ticagrelor added to standard of care compared with standard of care alone in patients from 0 to less than 8 years of age who have a central venous catheter.

Measures to address long term follow-up of potential safety issues in relation to paediatric use:	**Yes**
Date of completion of the paediatric investigation plan:	**By December 2019.**
Deferral for some or all studies contained in the paediatric investigation plan:	**Yes**

Annexe 7

Doc. Ref. EMEA/604478/2009
P/194/2009

EUROPEAN MEDICINES AGENCY DECISION

of 7 October 2009

on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a waiver for propranolol hydrochloride (EMEA-000511-PIP01-08) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended

(ONLY THE ENGLISH TEXT IS AUTHENTIC)

DISCLAIMER: This Decision does not entitle to the rewards and incentives referred to in Title V of Regulation (EC) No 1901/2006, as amended.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 70
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

EUROPEAN MEDICINES AGENCY DECISION

of 7 October 2009

on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a waiver for propranolol hydrochloride (EMEA-000511-PIP01-08) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended

THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use as amended and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004[1],

Having regard to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency[2],

Having regard to the application submitted by Pierre Fabre Dermatologie on 27 February 2009 under Article 16(1) of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended also requesting a waiver under Article 13 of said Regulation,

Having regard to the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency, issued on 21 August 2009, in accordance with Article 18 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, and Article 13 of said Regulation**,**

Having regard to Article 25 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended,

WHEREAS:

(1) The Paediatric Committee of the European Medicines Agency has given an opinion on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting of a waiver,

(2) It is therefore appropriate to adopt a Decision agreeing a Paediatric Investigation Plan,

(3) It is therefore appropriate to adopt a Decision granting a waiver.

[1] OJ L 378, 27.12.2006, p.1
[2] OJ L 136, 30.4.2004, p. 1

HAS ADOPTED THIS DECISION:

Article 1

A Paediatric Investigation Plan for propranolol hydrochloride, oral solution, oral use, the details of which are set out in the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency annexed hereto, together with its appendices, is hereby agreed.

Article 2

A waiver for propranolol hydrochloride, oral solution, oral use, the details of which are set out in the Opinion of the Paediatric Committee of the European Medicines Agency annexed hereto, together with its appendices, is hereby granted.

Article 3

This decision is addressed to Pierre Fabre Dermatologie, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne, France.

Done at London, 7 October 2009

For the European Medicines Agency
Thomas Lönngren
Executive Director

(Signature on file)

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

Doc. Ref. EMEA/PDCO/280732/2009
EMEA-000511-PIP01-08

OPINION OF THE PAEDIATRIC COMMITTEE ON THE AGREEMENT OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN AND A WAIVER

Scope of the application

Active substance(s):
Propranolol hydrochloride

Condition(s):
Haemangioma (any site)

Pharmaceutical form(s):
Oral solution

Route(s) of administration:
Oral use

Name/corporate name of the PIP applicant:
Pierre Fabre Dermatologie

Basis for opinion

Pursuant to Article 15 of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, Pierre Fabre Dermatologie submitted for agreement to the EMEA on 27 February 2009 an application for a paediatric investigation plan for the above mentioned medicinal product and a waiver under Article 13 of said Regulation.

The procedure started on 2 April 2009.

Supplementary information was provided by the applicant on 12 June 2009.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

Opinion

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

to agree the paediatric investigation plan in accordance with Article 18 of said Regulation,

to grant a waiver for one or more subsets of the paediatric population in accordance with Article 13 of said Regulation and concluded in accordance with Article 11(1)(a) of said Regulation, on the grounds that the specific medicinal product is likely to be ineffective or unsafe in part or all of the paediatric population.

The Norwegian Paediatric Committee member agrees with the above-mentioned recommendation of the Paediatric Committee.

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

This opinion is forwarded to the applicant and the Executive Director of the Agency, together with its annex(es) and appendix.

London, 21 August 2009

On behalf o the Paediatric Committee
Dr Daniel Brasseur, Chairman

(Signature on file)

ANNEX I

THE MEASURES AND TIMELINES OF THE AGREED PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN AND THE SUBSET(S) OF THE PAEDIATRIC POPULATION AND CONDITION(S) COVERED BY THE WAIVER

A. CONDITION(S)

Haemangioma

B. WAIVER

Condition

Haemangioma

The waiver applies to:

- Preterm newborn infants, Term newborn infants (from birth to less than 35 days)
- for the solution for oral use
- on the grounds that the specific medicinal product is likely to be unsafe.

The waiver applies to:

- Infants and toddlers (from 11 months to less than 24 months), Children (from 2 to less than 12 years), Adolescents (from 12 to less than 18 years)
- for the solution for oral use
- on the grounds that the specific medicinal product is likely to be ineffective.

C. PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN

Condition to be investigated

Haemangioma

Proposed PIP indication

Treatment of proliferating infantile hemangiomas requiring systemic therapy

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

From 35 days to less than 11 months.

Formulation(s)

Solution for oral use

Studies

Area	Number of studies	Description
Quality	2	Study to Evaluate the Compatibility and Stability of the Formulation in the Presence of Milk Study to Evaluate the Palatability of a New Propranolol Hydrochloride Formulation (Solution)
Non-clinical		Not applicable.
Clinical	3	An Open-Label, Monocentric, Randomized, Single Dose, Two-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Parameters of a New Propranolol Hydrochloride Formulation (Solution) Compared to the Reference Propranolol Hydrochloride Formulation (Tablet) A Randomised, Controlled, Double-Blinded, Multidose, Multicentre Study in Paediatric Subjects from 35 Days to less than 11 months of Age with Proliferating Infantile Hemangiomas (IHs) Requiring Systemic Therapy to Compare 4 regimens of Propranolol to Placebo and to Evaluate Efficacy and Safety A Multicentre, Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Propranolol in Paediatric Subjects from 35 Days to less than 11 months of Age Treated for Proliferating Infantile Hemangiomas (IHs) Requiring Systemic Therapy

Measures to address long term follow-up in relation to paediatric use:	**No**
Date of completion of the paediatric investigation plan:	**By June 2012**
Deferral for some or all studies contained in the paediatric investigation plan:	**Yes**

Annexe 8

European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 26 June 2009
Doc. Ref. EMEA/405779/2009

EMEA/PDCO STANDARD PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN FOR NON-ADJUVANTED OR ADJUVANTED PANDEMIC INFLUENZA VACCINES DURING A PANDEMIC

Introduction

Novel strains of influenza virus, which are highly contagious and harmful to humans, can emerge suddenly. Their potential to cause a pandemic is monitored by the World Health Organization, and the phases of the pandemic are declared following well established rules, in a stepwise approach:

Phase 4 is characterised by verified human-to-human transmission of an animal or human-animal influenza reassortant virus able to cause "community-level outbreaks." The ability to cause sustained disease outbreaks in a community marks a significant upwards shift in the risk for a pandemic. Any country that suspects or has verified such an event should urgently consult with WHO so that the situation can be jointly assessed and a decision made by the affected country if implementation of a rapid pandemic containment operation is warranted. Phase 4 indicates a significant increase in risk of a pandemic but does not necessarily mean that a pandemic is a forgone conclusion.

Phase 5 is characterised by human-to-human spread of the virus into at least two countries in one WHO region. While most countries will not be affected at this stage, the declaration of Phase 5 is a strong signal that a pandemic is imminent and that the time to finalise the organisation, communication, and implementation of the planned mitigation measures is short.

Phase 6, the pandemic phase, is characterised by community level outbreaks in at least one other country in a different WHO region in addition to the criteria defined in Phase 5. Designation of this phase will indicate that a global pandemic is under way.

According to the degree of pathogenicity and the transmission speed in an outbreak, Regulatory Authorities will adapt their level of requirements before giving access to vaccines to different target groups of different ages within the general population.

Scope of the present document and the standard PIP

The EU Regulation foresees that any marketing authorisation (MA) application for a new medicinal product should include either the results of studies conducted in compliance with an agreed paediatric investigation plan (PIP), or an EMEA decision on a waiver or on a deferred PIP. This also applies to authorised medicinal products which are protected by a Supplementary Protection Certificate (or a patent that qualifies for it), when a new indication is requested. While the PIP should not delay the granting of the MA for any age group, it still needs to be agreed with the EMEA/PDCO before validation of the MAA.

In order to facilitate such a procedure, this document defines a standard set of data that applicants should include in their application for a PIP for a pandemic influenza vaccine, when submitted during an emergency situation (WHO phase 5 or 6). Manufacturers and Marketing Authorisation Holders are encouraged to anticipate and submit a request for a PIP and a Waiver, or a request of modification of an existing agreed PIP, as early as possible.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

The standard PIP is not a guideline, nor a complete protocol; it contains only the so-called "key binding elements", which are the measures and timelines on which compliance check will be performed prior to validation of the MAA or the variation application. Consequently, elements that are not cited in the study tables (e.g., the exclusion criteria), may remain at the discretion of the applicant.

Please note that the principles covered in this template for a Paediatric Investigation Plan are to be read in the context of an emergency (as defined by the WHO). The EMEA and the PDCO may decide to revise these principles to take into account the evolution of knowledge on this topic.

In addition, this standard PIP document does not define registration criteria: adult CHMP criteria are used for the presentation of the paediatric data, but it remains to the competent authority to agree, based on an overall assessment of the file (adult data included), whether the vaccine can reasonably be judged as efficacious or not in different age groups.

A) Non-adjuvanted vaccines, or vaccines containing a known adjuvant

As soon as the first lots suitable for clinical studies (after upscaling) of the monovalent vaccine (not adjuvanted or containing a known adjuvant) are available, manufacturers should consider some limited dose-finding trials both in adult and children. If this is not possible or not feasible, the same full adult dosing should be provided and administered to children as a first step. A known adjuvant is defined as an adjuvant that has already been studied in children and adolescents as a component of a vaccine against an HN influenza virus.

Efficacy and safety data should be collected on a rolling basis.

Condition: Influenza

Proposed PIP indication: prevention of infection by influenza virus in the context of pre pandemics and pandemics (WHO phases 5 and 6)

A waiver for newborns and infants from birth to less than 2 months should be requested. A deferral for initiating and completing studies in children 2 to 6 months of age may be requested.

PAEDIATRIC INVESTIGATION PLANS:

1. OVERVIEW OF STANDARD MEASURES (STUDIES) TO BE PROPOSED BY APPLICANTS

Study identifier	Standard PIP non adjuvanted / known adjuvant
Type of study	Prospective open-label single-arm study
Study objective	(Dose-finding,) immunogenicity and tolerability study
Study population and subset definition (incl. stratification)	Children and adolescents from 2 months to less than 18 years. *(This may be part of a combined adult and paediatric study/investigation.)*
Number of study participants by paediatric subset	At least 300 total participants in five subsets of 2 months to less than 6 months (at least 50), 6 months to less than 12 months (at least 50), 12 months to less than 3 years (at least 50), 3 to less than 9 years old (at least 50), and 9 to less than 18 years old children and adolescents (at least 50) must[1] be investigated.
Main inclusion criteria	Healthy children and adolescents from 2 months to less than 18 years old
Dosage, treatment regimen, route of administration	Vaccination schedule with 2 injections approximately 21 days apart (an interval of 20 to 35 days is acceptable), and with at least a 14-day interval from other vaccines.

[1] The terms "must" and "is/are to be" are used throughout, instead of "should", as this reflects the language of the PDCO opinions; these contain the key binding elements, against which compliance will be checked.

	In infants from 2 months to 6 months of life the first dose must be given between 2 and 2.5 months of life (before other vaccines). For adjuvanted vaccines, if data on reactogenicity are not available in children from 6 to 36 months, infants from 2 to less than 6 months must not be included in the study before reactogenicity has been assessed in the older subset (interim analysis after the second injection). *(Preliminary data could indicate that for a second step a one dose-priming schedule may suffice for part or most of the population. A 1-dose + placebo approach could be explored in this second stage)* Booster: Among the participants of all subsets (in at least 30 for each subset as above, which must include all patients being tested for NT in each group), a booster dose must be studied. *(The booster will be administered 6 or 12 months after the first vaccination [priming], depending on the evolution of the pandemics [attack rate remains low or slow in phase 6]. The objective is to identify the potential need for boosting in all or part of the paediatric population and to measure antibody persistence.)* Sampling approach Before each of the 2 vaccine doses and after the 2nd dose, a blood sample is to be collected, i.e. at day 0, immediately before the second dose, and 20-40 days after the second dose (3 samples in total) for immunogenicity. Pre- and postbooster samples must also be drawn in the boosted participants. for measurement of HI or SRH as primary endpoint, and NT in all included patients that were previously tested for NT.
Control	No control arm
Primary endpoint with time point of assessment	Immune responses after second injection, to be assessed using the so-called CHMP criteria for influenza vaccines (haemagglutination-inhibition [HI] assay or SRH [SRH preferred] in all participants) Immunogenicity sample collection must be done pre and post vaccination.
Other outcomes with time points of assessment	Neutralisation test [NT] after first and second injection (the three samples must be drawn from the same subjects) in: – at least 30% of participants for each subset of children 3 years and older; – at least 50% for those 6 months to less than 3 years; – at least 90% of those 2 to less than 6 months. HI or SRH (SRH preferred) after first injection in at least 90% of participants. Pre- and postbooster immunogenicity by HI or SRH; pre- and postbooster NT in all included patients that were previously tested for NT.
Plan for specific follow-up	Safety Safety endpoints should be collected using the same protocol for data collection as for the prospective cohort study described in the CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza vaccines – Rev. 1 *(EMEA/359381/2009*). *(Based on the interim safety and immunogenicity data collected during the investigations of an adjuvanted vaccine, both full dose and at least one lower dose might have to be investigated simultaneously in different*

	study arms. If the safety profile of the full dose raises major concerns, the full dose may be omitted.) See also specific measures below. Effectiveness The end-point for effectiveness must be determined based on the options proposed, namely a best combination of ECDC recommendations (protocols available in June 2009), and national plans, including availability.
External Data Safety Monitoring Board	No. Safety to be reported as per Risk Management Plan
Date of initiation	At the same time as studies in adults[2]
Date of completion (last patient, last visit)	Primary endpoint (immunogenicity by HI or SRH assay): – for older age groups (6 months to 18 years): not later than 20 weeks after initiation of the study in these subsets. – for infants 2 months to less than 6 months: not later than 20 weeks after initiation of the study in this subset. (*Interim immunogenicity results should be submitted and assessed on a rolling basis by CHMP, possibly indicate the need to revise the regimen, or allow competent authorities to officially release the vaccine immediately.)* Secondary endpoints: by 6 months after booster dose, or by end of safety cohorts as per Risk Management Plan, whichever comes last.

B) Vaccines containing a new adjuvant

A new adjuvant is defined as any adjuvant, part of a vaccine against an HN influenza virus, for which data in children of less than 18 years are not available, at the time of the declaration of phase 5 or 6 by WHO.

As soon as the first lots suitable for clinical studies (after upscaling) of the monovalent vaccine containing a new adjuvant are available, manufacturers should start non-clinical studies, and consider some limited dose-finding trials both in adult and children. If this is not possible or not feasible, the same full adult dosing should be provided and administered to children as a first step.

Studies in children should not be initiated until the completion of the whole standard package of non-clinical studies for the new adjuvant.

Efficacy and safety data should be collected on a rolling basis.

Condition: Influenza

Proposed PIP indication: prevention of infection by influenza virus in the context of pre pandemics and pandemics (WHO phases 5 and 6)

A waiver for newborns and infants from birth to less than 2 months should be requested. A deferral for initiating and completing studies in children 2 to 6 months of age may be requested.

[2] "At the same time" should be understood as follows: studies in all paediatric subsets from 6 months of age and older should start within one month from starting studies in adults. Staggered approach is possible within this constraint.

1. OVERVIEW OF STANDARD MEASURES (STUDIES) TO BE PROPOSED BY (at time of start of investigations)

CLINICAL STUDY:

Study identifier	Standard PIP / new adjuvant
Type of study	Prospective open-label single-arm study
Study objective	(Dose-finding) immunogenicity and tolerability study
Study population and subset definition (incl. stratification)	Children and adolescents from 2 months to less than 18 years. *(This may be part of a combined adult and paediatric study/investigation.)*
Number of study participants by paediatric subset	At least 300 total participants in five subsets of 2 months to less than 6 months (at least 50), 6 months to less than 12 months (at least 50), 12 months to less than 3 years (at least 50), 3 to less than 9 years old (at least 50), and 9 to less than 18 years old children and adolescents (at least 50) must[3] be investigated.
Main inclusion criteria	Healthy children and adolescents from 2 months to less than 18 years old
Dosage, treatment regimen, route of administration	Vaccination schedule with 2 injections approximately 21 days apart (an interval of 20 to 35 days is acceptable), and with at least a 14-day interval from other vaccines. Infants from 2 to less than 6 months must not be included in the study before reactogenicity has been assessed in the older subsets (interim analysis after the second injection), and must be given the first dose between 2 and 2.5 months of life (before other vaccines). *(Preliminary data could indicate that for a second step a one dose-priming schedule suffices for part or most of the population. A 1-dose + placebo and booster can be explored in this second stage.)* Booster: Among the participants of all subsets (in at least 30 for each subset as above, which must include all patients being tested for NT in each group), a booster dose must be studied. *(The booster will be administered 6 or 12 months after the first vaccination [priming], depending on the evolution of the pandemics [attack rate remains low or slow in phase 6]. The objective is to identify the potential need for boosting in all or part of the paediatric population and to measure antibody persistence.)* Sampling approach Before each of the 2 vaccine doses and after the 2nd dose, a blood sample is to be collected, i.e. at day 0, immediately before the second dose, and 20-40 days after the second dose (3 samples in total) for immunogenicity.
Control	No control arm
Primary endpoint with time point of assessment	Immune responses after second injection, to be assessed using the so-called CHMP criteria for influenza vaccines (haemagglutination-inhibition [HI] or SRH assay [SRH preferred] in all participants). Immunogenicity sample collection must be done pre and post vaccination.
Other outcomes with time points of assessment	Neutralisation test [NT] after first and second injection (the three samples must be drawn from the same subjects) in: – at least 30% of participants for each subset of children 3 years and older;

[3] The terms "must" and "is/are to be" are used throughout, instead of "should", as this reflects the language of the PDCO opinions; these contain the key binding elements, against which compliance will be checked.

	– at least 50% for those 6 months to less than 3 years; – at least 90% of those 2 to less than 6 months. HI or SRH [SRH preferred] after first injection in at least 90% of participants. Pre- and postbooster immunogenicity by HI or SRH; pre- and postbooster NT in all included patients that were previously tested for NT. <u>Effectiveness</u> The end-point for effectiveness must be determined based on the options proposed, namely a best combination of ECDC recommendations (protocols available in June 2009), and national plans, including availability.
Plan for specific follow-up	<u>Safety</u> Safety endpoints should be collected using the same protocol for data collection as for the prospective cohort study described in the CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza vaccines – Rev. 1 *(EMEA/359381/2009*). *(Based on the interim safety and immunogenicity data collected during the investigations of an adjuvanted vaccine, both full dose and at least one lower dose might have to be investigated simultaneously in different study arms. If the safety profile of the full dose raises major concerns, the full dose may be omitted.)* See also specific measures below. <u>Effectiveness</u> The end-point for effectiveness must be determined based on the options proposed, namely a best combination of ECDC recommendations (protocols available in June 2009), and national plans, including availability.
External Data Safety Monitoring Board	No. Safety to be reported as per Risk Management Plan
Date of initiation	After completion of the standard non-clinical package, and at the same time as studies in adults[4];
Date of completion (last patient, last visit)	Primary endpoint (immunogenicity by HI or SRH assay): – for older age groups (6 months to 18 years): not later than 20 weeks after initiation of the study in these subsets. – for infants 2 months to less than 6 months: not later than 20 weeks after initiation of the study in this subset. *(Interim immunogenicity results should be submitted and assessed on a rolling basis by CHMP, possibly indicate the need to revise the regimen, or allow competent authorities to officially release the vaccine immediately.)* Other outcomes: by 6 months after booster dose, or by end of safety cohorts as per Risk Management Plan, whichever comes last.

[4] "At the same time" should be understood as follows: studies in all paediatric subsets from 6 months of age and older should start within one month from starting studies in adults. Staggered approach is possible within this constraint.

C) All vaccines

Coadministration with other vaccines
Coadministration of the influenza vaccine (in a pandemic) with other vaccinations is not advised.

Stepwise approach for the vaccine development
If the immune response in children appears satisfactory but the safety profile is not, the development strategy must be revised and different doses must be investigated immediately (e.g. half dose). Immediate interaction with the EMEA Paediatric Coordinator, PDCO Rapporteur and PDCO Peer Reviewer is requested under these circumstances.

2. SPECIFIC MEASURES FOR LONG TERM FOLLOW-UP OF POTENTIAL SAFETY ISSUES AND EFFICACY IN RELATION TO PAEDIATRIC USE, TO BE PROPOSED AT THE TIME OF SUBMISSION OF THE RELATED APPLICATION

Safety
Measures to monitor safety of the vaccines must be implemented as per the CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza vaccines – Rev. 1 *(EMEA/359381/2009*). Once the vaccine is in use, at least 4000 children in 3 cohorts of infants 2 months to less than 2 years (at least 500), children from 2 years to less than 9 years (at least 500) and 9 to less than 18 years (at least 3000), must be included in a safety cohort and followed for at least 6 months after the last dose. Adverse drug reactions of special interest (e.g. febrile convulsion, polyneuropathies including Guillain-Barrè syndrome) must be explicitly identified and reported.

Case control studies could be necessary and screening method studies might be helpful to detect modifications of vaccine effectiveness over time (e.g. the strains drifts).

All available pre-authorisation data on immunogenicity and safety must be included in the Safety Specification of the RMP.

Immunisation of pregnant women and paediatric use of vaccines
Special attention should be given to pregnant women. Babies born during a pandemic period are at risk unless the mother is efficiently protected. Maternal vaccination should be considered, with the aim of not only documenting maternal antibody response, but also vaccine impact on acquired neonatal antibodies, and clinical development of the newborn.

3. REMINDER

- Studies and trials have to be registered with the EudraCT database. All investigational medicinal products used in the studies or trials must be registered in the EudraVigilance Medicinal Product Dictionary by the sponsor.
- Studies or trials which are inconclusive or not interpretable will be considered non-compliant.
- The Clinical trials should be performed in accordance with Good Clinical Practices and for those conducted outside the community they should be carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.
- The Applicant must ensure that measures to minimise pain and distress are implemented during the whole paediatric development.

FINAL NOTES AND PRACTICAL GUIDANCE

Format of the PIP application

PIP applications for influenza vaccines during a pandemic should follow the standard format of PIP applications. Templates and guidance can be found in the Guidance for Applicants page in the Paediatrics section of the EMEA website. In particular, consultation of the European Commission guideline on format and content of applications for paediatric investigation plans and of the EMEA procedural advice on PIP applications is suggested before applying for a PIP. However, it is considered that a brief discussion is sufficient for parts B and C.

The structure of the application should follow the outline published in the last page of the Electronic template for PIP applications, and also shown in the Template for the PDCO Summary Report.

Please note that the paediatric clinical trials mentioned in this document only cover part D.IV of the application.

For all questions pertaining to this standard PIP, applicants may contact the Paediatric Section at Paediatrics@emea.europa.eu .

Deadlines and accelerated procedure for agreement of the PIP

The normal submission deadlines apply (published in the Guidance for Applicants page). Please note that the PDCO meeting dates for 2010 have been changed recently.

An accelerated procedure for agreement on proposed PIPs for influenza vaccines during a pandemic is aimed at a possible positive opinion on the date of the first PDCO meeting at the time of the official start date of the procedure (D0), for the PIPs that follow the “standard PIP” and do not raise additional issues. If there is a need for interaction with the applicant, a possible opinion could be adopted at the second PDCO after the start date (D30).

This standard PIP is a general document, intended to facilitate the work of all parties; clearly, specific cases may not fit in this template, and justified modifications are always possible. However, delays in the accelerated procedure may occur if important modifications are proposed to the standard PIP.

The submission of clinical trial authorisation requests for paediatric studies, or the performance of the studies, is an independent procedure, which does not need to wait for the successful outcome of the PIP application (or even the submission of the PIP application).

Applicants are strongly invited to maintain frequent contact with the EMEA Paediatric coordinator, Rapporteur and Peer Reviewer for their PIP during the paediatric studies, particularly in case there is a need to change the approach, based on the rolling assessment of data.

Compliance check for PIPs relating to pandemic influenza vaccines will also follow an accelerated procedure, and will take into due account the special situation and the need for a limited degree of flexibility.

Guidance for applicants with already agreed PIPs for different strains of pandemic influenza (H5N1)

If an applicant has already obtained a PIP for a pandemic influenza vaccine with another strain (H5N1), the application for the H1N1 PIP should be a separate one, submitted and agreed as above. The applicant may, if required, also apply for a modification of the agreed (existing) PIP for the H5N1 strain, for example to request a deferral for completing the relevant studies.

Annexe 9

LIST OF CONDITIONS WAIVED (EMA – 26 october 2009)

• Treatment of oropharyngeal, laryngeal or nasal epithelial carcinoma (excluding nasopharyngeal carcinoma or lymphoepithelioma)
• Treatment of lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma)
• Treatment of basal cell carcinoma
• Treatment of breast carcinoma
• Treatment of ovarian carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours)
• Treatment of Fallopian tube carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours)
• Treatment of endometrial carcinoma
• Treatment of peritoneal carcinoma (excluding blastomas and sarcomas)
• Treatment of prostate carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma)
• Treatment of hairy cell leukaemia
• Treatment of multiple myeloma
• Treatment of Alzheimer's disease
• Treatment of vascular dementia and vascular cognitive disorder/impairment
• Treatment of organic amnesic syndrome (excluding amnesic syndrome caused by alcohol and other psychoactive substances)
• Treatment of amyotrophic lateral sclerosis
• Treatment of Parkinson's disease (non-juvenile)
• Treatment of age-related macular degeneration
• Climacteric symptoms associated with decreased oestrogen levels, as occurring at menopause
• Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (excluding chronic lung diseases associated with long-term airflow limitation, such as asthma, bronchopulmonary dysplasia, primary cilia dyskinesia, obstructive lung disease related to graft-versus-host disease after (bone-marrow) transplantation).
• Treatment of liver and intrahepatic bile duct carcinoma (excluding hepatoblastoma)
• Treatment of adenocarcinoma of the pancreas
• Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (excluding neuroblastoma, neuroganglioblastoma, phaeochromocytoma)
• Treatment of gastric carcinoids
• Treatment of adenocarcinoma of the colon and rectum

• Treatment of ureter and bladder carcinoma
• Treatment of kidney and renal pelvis carcinoma (excluding nephroblastoma, nephroblastomatosis, clear cell sarcoma, mesoblastic nephroma, renal medullary carcinoma and rhabdoid tumour of the kidney)
• Treatment of vaginal and vulvar carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma)
• Treatment of melanoma (from 0 to less than 12 years)
• Treatment of gastric adenocarcinoma
• Treatment of chronic lymphocytic leukaemia
• Treatment of cervix and corpus uteri carcinoma
• Treatment of follicular lymphoma
• Treatment of primary osteoarthrosis (excluding secondary osteoarthrosis)
• Treatment of coronary atherosclerosis
• Treatment of peripheral atherosclerosis
• Treatment of Huntington Chorea
• Treatment of benign prostatic hyperplasia
• Treatment of erectile dysfunction
• Treatment of primary gout (excluding Lesch-Nyhan syndrome and other secondary forms of gout)

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 Mai 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Camille Thomassin

Sujet :
Les médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union européenne : apports du règlement 1901/2006, perspectives

Jury :

Président : Professeur Philippe Maincent, Faculté de Pharmacie (Nancy)

Directeur : Professeur Philippe Maincent, Faculté de Pharmacie (Nancy)

Juges :

Colette Zinutti, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie (Nancy)

Jean-Michel Hascoët, Pédiatre, Maternité Régionale Universitaire (Nancy)

Vu,

Nancy, le 9 Avril 2010

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse
Professeur Philippe Maincent

M. M.

Vu et approuvé,

Nancy, le 12 AVR. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 19.04.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3266.

N° d'identification : 3266

TITRE

LES MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE AU SEIN DE L'UNION EUROPEENNE : Apports du règlement pédiatrique 1901/2006, Perspectives.

Thèse soutenue le 17 Mai 2010

Par Camille THOMASSIN

RESUME :

Au sein de l'Union européenne, un médicament à usage humain fait l'objet d'études approfondies avant d'être mis sur le marché, notamment des essais précliniques (ce terme désigne les essais effectués chez l'animal) et cliniques (ce terme désigne les essais effectués chez l'homme) afin de garantir qu'il est sûr, de bonne qualité et efficace. Cependant, de nombreux médicaments n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques chez les sujets de moins de 18 ans et ne possèdent donc pas dans leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'indication dans la population pédiatrique, faute d'informations sur leur efficacité et leur sécurité dans cette population. Le règlement pédiatrique n°1901/2006, entré en vigueur en janvier 2007, est le premier dispositif légal en Union européenne ayant pour objectifs de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques de qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments au sein de la population pédiatrique.

La première partie de cette thèse est consacrée à la prise en compte des besoins pédiatriques par les Etats-Unis et l'Union européenne.

La seconde partie de cette thèse présente les principales mesures du règlement pédiatrique n° 1901/2006.

Enfin, un bilan de la mise en application de ces mesures sera présenté et les perspectives d'amélioration de la disponibilité de médicaments sûrs et efficaces pour la population pédiatrique seront étudiées.

MOTS CLES :

législation – pédiatrie – médicament.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** X **Thème** 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**