

- . Le règlement pédiatrique européen**
- . Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie »**

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



C. Bélorgey  
Chef du Département de l'Évaluation des  
Médicaments à Statut Particulier et des Essais  
Cliniques

Ateliers de Giens – Octobre 2006

- **Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques**

- **20% de la population de l'UE : moins de 16 ans**
- **50-90% des médicaments pédiatriques ni étudiés ni évalués**
- **Conséquences :**
  - Risques de sur-dosage ou de sous-dosage
  - Formulation ou voie d'administration inadaptée
  - Accès retardé aux médicaments innovants
  - Absence d'information sur posologie adaptée
- **Essais cliniques pédiatriques/adultes :**
  - plus difficiles
  - plus long
  - plus coûteux
  - problèmes éthiques

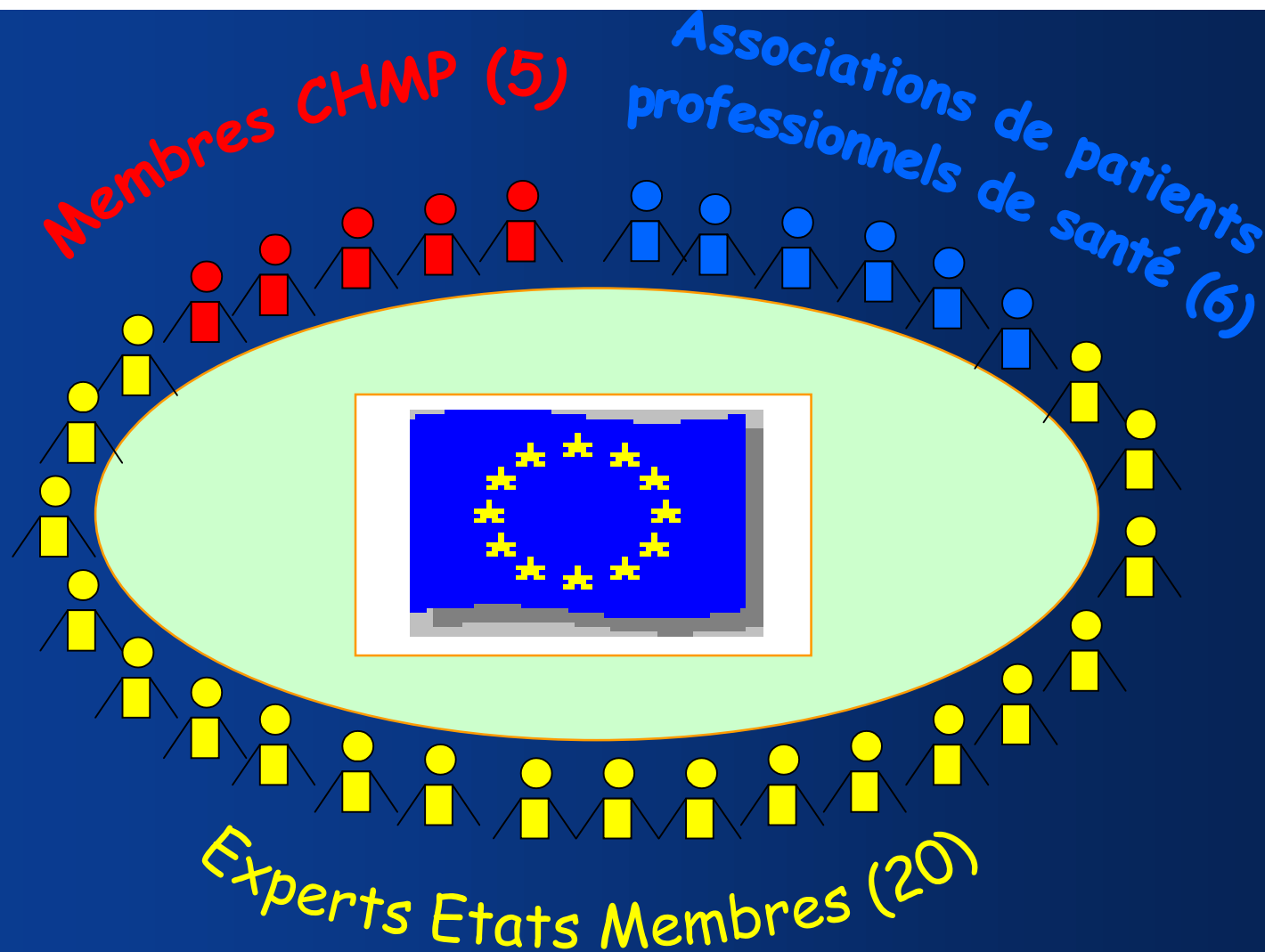
- 1) **Faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments**
  - 2) **S'assurer que ces médicaments sont de qualité et appropriés**
  - 3) **Fournir de l'information sur les médicaments en pédiatrie (même si pas d'AMM accordée)**
- **Sans pour autant**
    - Soumettre l'enfant à des études inutiles
    - Retarder les AMM pour les adultes

⇒ Système d'obligations-incitations

- **Médicaments en développement**
- **Médicaments déjà autorisés et couverts par des droits de brevet**
- **Médicaments déjà autorisés et non couverts par des droits de brevet**

- **Création d'un Comité Pédiatrique à l'EMA**
- **Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)**
- **Exigences et incitations**
  - pour les (nouveaux) médicaments sous brevet
  - pour les médicaments hors brevet
  - obligations de présenter les résultats d'études pédiatriques conformes au PIP
  - objectif : récompenser la mise en oeuvre d'études et non la démonstration efficacité-tolérance

# Comité Pédiatrique



# Le Comité Pédiatrique (2)



- **Il a expertise et compétence**  
dans le développement et l'évaluation de tous les aspects des médicaments en pédiatrie
- **Sa composition couvre tous les domaines pertinents**  
Pédiatres, MG, pharmaciens, recherche clinique, pharmacologie, éthique.....
- **Missions multiples :**
  - Evaluation et agrément du contenu des PIP, ses modifications, les dispenses ou reports ; la compliance AMM/PIP
  - Evaluation des données, à la demande du CHMP ou d'une AC
  - Contribution scientifique: réseaux, information, inventaire des besoins/utilisation actuelle des MP, guidelines...



	<b>Médicament sans AMM ou Nouvelle AMM ou variation/sous brevet</b>	<b>« Vieux médicaments » (hors brevet)</b>
<b>Mesure</b>	<b><i>Obligation lors de toute demande d'AMM de:</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Présenter un PIP au Comité Pédiatrique</li><li>• Fournir toutes les données pédiatriques recueillies dans le cadre du PIP au moment du dépôt de l'AMM ou de la variation</li><li>• Vérification compliance PIP/AMM</li></ul>	<b><i>Optionnel :</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• AMM exceptionnelle : PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation)<ul style="list-style-type: none"><li>- couvre formulation et indication pédiatriques</li><li>- présenter un PIP...</li></ul></li></ul>

# Exclus des exigences



- **Génériques**
- **Biosimilaires**
- **AMM sur usage médical bien établi**
- **Homéopathie**

# Plan d'investigation pédiatrique (1)



## Document servant de base au développement du médicament pédiatrique et à l'AMM (plan de développement)

- **Obligatoire pour toute nouvelle demande d'AMM**

- Nouveau produit
- Nouvelle indication
- Nouvelle forme
- Nouvelle voie d'administration

### Sauf dispense ou report

- **Contenu du PIP (guideline):**

- Études prévues pour démontrer qualité, sécurité, efficacité chez l'enfant
- Toutes les tranches d'âge concernées
- Mesures pour adapter la formulation pédiatrique
- Calendrier

## Le développement en pédiatrie fait partie intégrante du médicament

- Intégré dans le développement adulte
- PIP est soumis précocement (PK adulte)
- Dialogue promoteur – CP
- Processus dynamique (modifications du PIP)

# Plan d'investigation pédiatrique (3)



- **Doit être approuvé par le Comité Pédiatrique**
- **Décision de l'Emea**
- **Contraignant pour la firme**
- **Base de l'évaluation de l'AMM**
  - Conformité au PIP approuvé
  - Soumission des résultats au moment de la demande d'AMM

# Plan d'investigation pédiatrique : Dérogations / Reports



- **Dérogations :**

- Médicament ou classe thérapeutique : probablement ni efficace et ni sûr pour la pédiatrie
- Indication spécifique à l'adulte
- Pas de bénéfice important/alternative thérapeutique
- La dérogation porte sur tout ou partie de la population pédiatrique

- **Reports de début/d'achèvement des études**

- Tout ou partie du PIP
- Report de début ou de finalisation
- Etat d'avancement : rapport annuel

- **A la demande du demandeur ou du Comité Pédiatrique**

# Exigences et incitations



	<b>Médicament sans AMM + Nouvelle AMM ou variation/sous brevet</b>	<b>« Vieux médicaments » (hors brevet)</b>
<b>Mesure</b>	<b>Obligatoire :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vérification compliance PIP/AMM</li></ul>	<b>Optionnel :</b> PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation)
<b>Incitation non liée à l'amm pédiatrique mais à la disponibilité d'information ds le RCP</b>	<b>6 mois d'extension de brevet (CCP : Certificat Complémentaire de Protection)</b>	<b>Protection des données de 8 ans (comme pour les nouveaux médicaments)</b> <b>Exclusivité du marché (10 ans) /forme pédiatrique</b>

- **Procédure centralisée possible**
- **Si AMM en pédiatrie :**
  - Mise sur le marché dans les 2 ans (si le médicament était déjà autorisé)
- **Symbole pédiatrique européen sur l'emballage des médicaments autorisés chez l'enfant**
- **Puma**
  - Données collectées conformément au PIP
  - Issues de littérature, EC, dossier d'AMM d'un autre médicament
  - Le nom de la spécialité adulte peut être conservé



- **Si indication pédiatrie : mesures de suivi post-AMM obligatoires (efficacité/effets indésirables)**
- **Cas particuliers, pharmacovigilance particulière :**
  - Suivi à long terme / safety
  - Plan de gestion de risque / minimisation de risque
  - Étude post-AMM

- À l'EMA
- Gratuit
  - Sur le PIP
  - Pendant le déroulement d'un PIP
  - Sur le design et la conduite d'étude relative à qualité, sécurité, efficacité
  - Sur la pharmacovigilance et les PGR

- **La base Eudract contient aussi les EC menés dans les pays tiers et inclus dans le PIP**
- **Accès du public à l'information :**
  - sur les essais cliniques pédiatriques (EC + résultats) → répertoire des EC pédiatriques
  - sur les médicaments autorisés (Europharm)
- **Information sur les résultats des EC chez l'enfant dans le RCP (même si pas d'AMM)**

- Inventaire de l'utilisation des médicaments de l'enfant par les Etats Membres (guidelines CP)
- Inventaire des besoins thérapeutiques
- Dépôt de toute donnée pédiatrique disponible sur médicament avec AMM
- Financement communautaire des études pédiatriques pour les médicaments hors brevet (7e PCRD)
- Si AMM en pédiatrie + récompense et si projet de retrait du marché : mesures spécifiques d'information et de transfert (AMM ou données)

# Autres mesures : le réseau des réseaux de recherche



- **A établir par l'EMEA**
- **Faciliter les essais en Europe (coordination, éviter les essais inutiles, développer les compétences)**
- **2 axes de réflexion**
  - Fournir des services (scientifiques, techniques) et une assurance qualité
  - Être capable de mobiliser les centres appropriés partout en Europe

- **Un cadre légal en Europe**
- **Un Comité d'experts incluant des familles et professionnels de santé**
- **Une facilitation du développement et de l'accès aux médicaments**
- **Plus d'information**
- **Un financement par l'UE de la recherche sur les produits hors brevet**
- **Une coordination des réseaux de recherche**

# Ethical considerations for CT performed in children

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



C. Bélorgey  
Chef du Département de l'Évaluation des Médicaments  
à Statut Particulier et des Essais Cliniques

Journées de Giens – Octobre 2006

- **Texte de recommandations sur divers aspects éthiques**
- **Issu du groupe d'experts sur les EC, placé auprès de la Commission Européenne**
- **En consultation (<http://pharmacos.eudra.org>)**
- **Rapporteurs : EMEA, Pologne**
- **Co-rapporteurs : France, Allemagne**
- **Contexte : Règlement pédiatrique/Directive EC**



- **Champ d'application**
- **Principes éthiques**
- **Définitions**
- **Consentement éclairé**
- **Assent from children**
- **Composition du comité d'éthique**
- **Design des EC**
- **Minimisation de la douleur et des peurs**
- **Evaluation du bénéfice et des risques**
- **Evaluation éthique du protocole**
- **Examens et prélèvements sanguins**
- **EC chez le nouveau né**
- **EC chez le VS**
- **Vaccins**
- **Formulations (f. pharmaceutiques)**
- **Replication inutile des EC**
- **EC dans les pays tiers**

**« Contribuer à la protection du droit des enfants**

**qui sont vulnérables et incapables de donner leur consentement**

**tout en leur reconnaissant le droit de bénéficier de la recherche ».**

**Quelques idées ou précisions nouvelles à retenir, absentes des textes réglementaires français actuels.**

- **Information/consentement des parents/ représentant légal**
  - Temps de réflexion suffisant
- **Puis l'adhésion de l'enfant est recherchée (child assent)**
  - rôle central des parents
- **Médiateur culturel indépendant**
- **Processus de consentement/adhésion** : dynamique
- **Si adhésion de l'enfant non recueillie** : le noter dans le consentement des parents et les motifs.
- **NIP et consentement** : documents pour les parents, documents pour l'enfant (adaptés à l'âge)
- **Respecter la volonté de l'enfant sauf si c'est au détriment de sa santé.**

# Evaluation "éthique" du protocole



- Protection des personnes assurée
- Essai en pédiatrie justifié
- Prérequis non cliniques et cliniques (ICH E11) – dont données précliniques chez l'animal juvénile
- Formulations pharmaceutiques appropriées à l'âge
- DSMB ou à justifier
- Publication indépendante des résultats dans un délai raisonnable, même si négatifs
- Poursuite de la prise en charge prévue
  - Annexe/liste des différents aspects à considérer

- **Gold standard : essai contrôlé**
- **Placebo**
  - Nécessaire pour des raisons scientifiques
  - Prendre en considération le retard de mise en route d'un traitement actif (maladie rare/grave)
  - Minimiser l'exposition et l'évolution irréversible
- **Traitement de référence sans AMM**
  - Acceptable si « évidence-based »

- **A minimiser**
- **A évaluer régulièrement**
- **A traiter**
- **A prévenir ; Ex :**
  - KT si prélèvements répétés
  - Procédures non invasives (si validées)
  - PK de population pour diminuer les prélèvements chez chaque enfant
- **Limitier les investigations, utiliser du matériel approprié à l'âge**
- **Anesthésies à prévoir**

- **Les volumes sanguins prélevés sont à décrire dans le protocole**
- **Le nombre et le type de prélèvements doivent prendre l'âge et le poids en considération**
- **Matériel approprié**
- **Micro-volumes, micro-assays à privilégier**
- **Par EC, pas plus de 3% du volume sanguin total ; pas plus de 1% à chaque prise**



- **En principe non, car ne peuvent consentir**
  - sinon (ex vaccin), inclure les plus âgés en premier
- **Proof of concept : chez animal, chez adulte autant que possible**
- **PK ne pouvant être réalisée sur adulte : à faire dans la population visée**

- **A décrire dans le protocole**
- **Forme appropriée à l'âge « should be used »**
- **Si préparations magistrales/hospitalières : GMP à appliquer**
- **Attention aux excipients**

- **Phases 2 à 4**
- **Phase 1 si contributifs à la connaissance, notamment sur le safety**
- **Le Comité d'éthique ne devrait pas accepter les protocoles limitant la publication indépendante de ses résultats**

# Publication des essais et des résultats



- **Phases 2 à 4**
- **Phase 1 si contributifs à la connaissance, notamment sur le safety**
- **Le Comité d'éthique ne devrait pas accepter les protocoles limitant la publication indépendante de ses résultats**

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



C. Bélorgey  
Chef du Département de l'Évaluation des Médicaments  
à Statut Particulier et des Essais Cliniques

Journées de Giens – Octobre 2006

# Rencontres de GIENS 2006

