

# Les Nouveaux Ateliers de Giens 2022

Journée Nationale de Restitution des Tables Rondes 2022  
Mars 2023

## Développement des médicaments en pédiatrie : défis existants et recommandations

**Modératrice « académique »** Florentia Kaguelidou (Paris)

**Modératrice « industriel »** Maria Ouedraogo (Roche)

**Coordinateur :** Jean-Marc Treluyer (Paris)

**Organisatrice:** Claire Le Jeune (Paris)



# Les Nouveaux Ateliers de Giens 2022



## 16 Membres

- **Académiques:**
  - Maxime Annereau (IGR)
  - Stéphane Ducassou (Bordeaux)
  - Florence Flamein (Lille)
  - Vincent Laugel (Strasbourg)
  - Michel Polak (Paris)
  - Aurélie Portefaix (Lyon)
  - Gilles Vassal (Paris)
- **Industriels:**
  - Béatrice Fiquet (Amgen)
  - Corinne Laurent (Novartis)
  - Thierry Marquet (Takeda)
- **Institutionnels:**
  - Ségolène Gaillard (Kids France)
  - Régis Hankard (PedStart)
  - Sylvie Benchetrit (ANSM)
  - Patricia Blanc (Imagine for Margo-Enfants sans cancer)
  - Serge Bureau (APHP)
  - Corinne Levy (ACTIV)
  - Pierre Cochat (HAS)

# Règlement EU relatif aux médicaments à usage pédiatrique 2007



- Développement pédiatrique est partie intégrante du développement des nouveaux médicaments -> système d'obligations (*Plan d'Investigation Pédiatrique, PIP + PedCo*) et de récompenses (*prolongation CCP*)
- Cadre spécifique pour les médicaments 'orphelins'
- Demande volontaire d'AMM pédiatrique pour médicaments hors brevet (PUMA) (*exclusivité 10 ans*)
- *Objectifs:*
  - Améliorer la qualité et l'encadrement éthique de la recherche chez l'enfant
  - Augmenter la disponibilité des médicaments autorisés en pédiatrie
  - Augmenter l'information sur les médicaments en pédiatrie
- Sans soumettre les enfants à des études inutiles
- Sans retarder les AMM pour les adultes

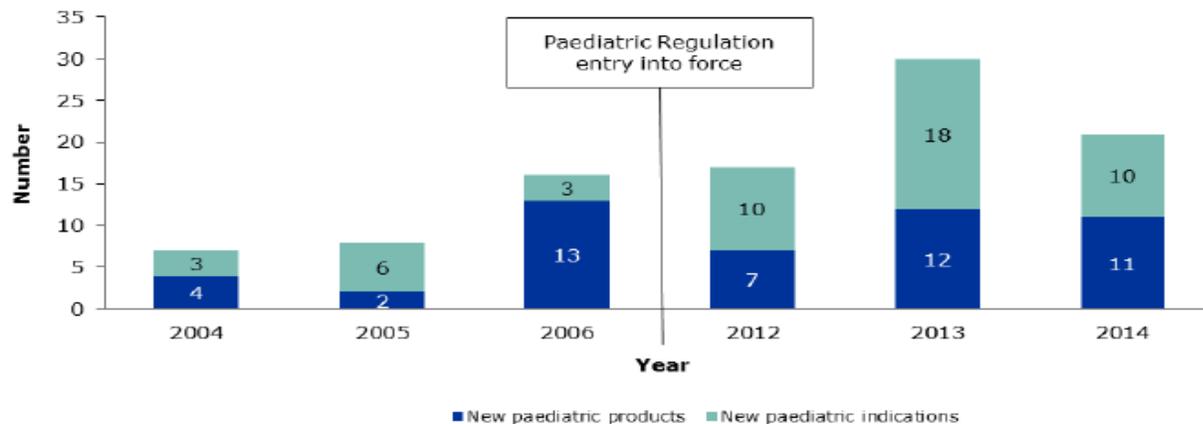


# Bilan Règlement EU pédiatrique

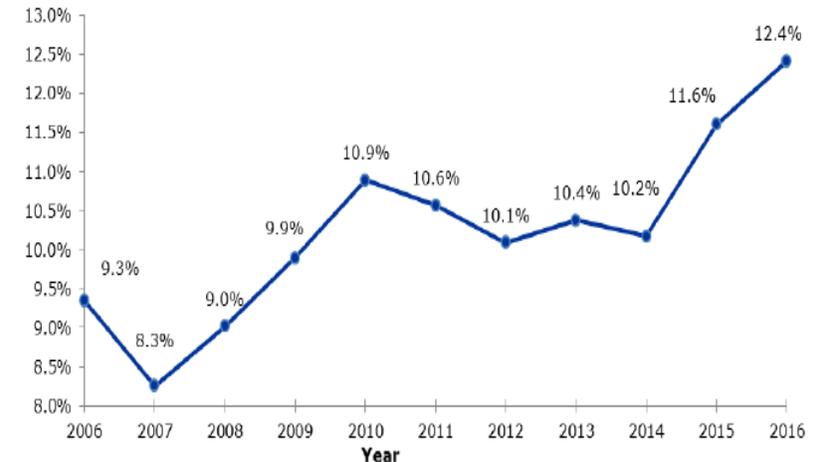


- Janvier 2007 – Décembre 2016
  - 276 nouveaux médicaments avec AMM chez l'enfant
  - 43 nouvelles formes galéniques approuvées
  - 950 PIPs avec accord réglementaire
  - 7 PUMAs

Number of new paediatric products and indications  
2004-2006 and 2012-2014



Percentage of paediatric trials  
(of all trials, by start year)



— Paediatric trials (% of all trials)

Source: EudraCT database

**Retour d'expérience →**  
**défis persistants**



## 3 thématiques

- 1) Développement pédiatrique des nouveaux médicaments**
- 2) Prescriptions hors-AMM en pédiatrie**
- 3) Développement de formulations adaptées à la pédiatrie**

# Développement pédiatrique des nouveaux médicaments : constats

## Optimiser le développement des nouveaux médicaments en pédiatrie

- Développement des médicaments reste orienté par les indications adultes → dérogations PIP (oncologie, néonatalogie...)
- Essais prévus sont insuffisamment adaptés à la pédiatrie → difficultés faisabilité
- Plusieurs PIPs même indication → recrutement concurrentiel dans pathologies rares
- Pas de coordination globale → lourdeur logistique

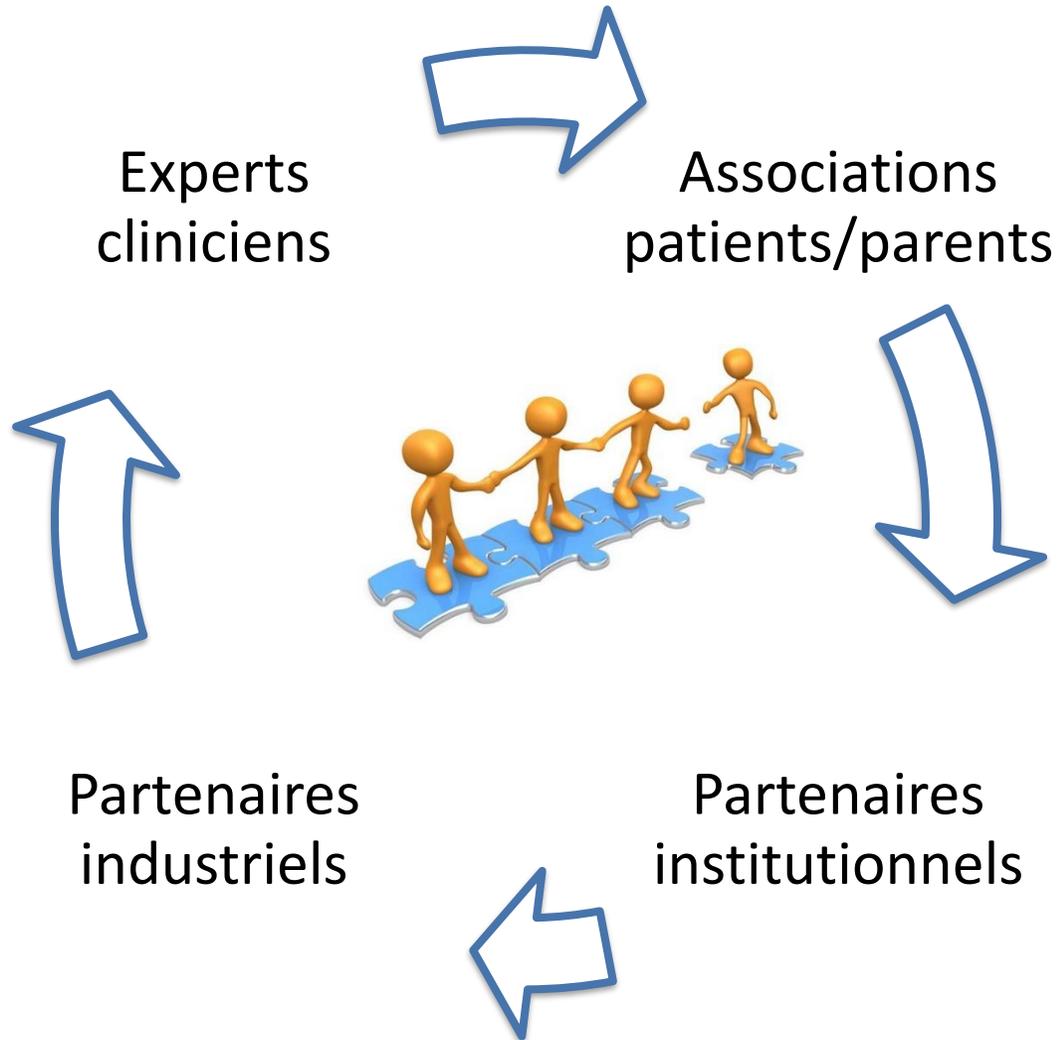


- Timing des essais pédiatriques : nombreux reports d'essais pédiatriques -> utilisation hors-AMM



**irréalisables**

# Développement pédiatrique des nouveaux médicaments : recommandations



Interactions via les réseaux de recherche clinique déjà existants niveau national et EU

# A. Définir besoins réels, non couverts + orienter la R&D

## Comment?

- Favoriser les ‘forums stratégiques’ d’échanges entre partenaires académiques – industriels – agences réglementaires – associations familles/patients au niveau EU
  - Besoins médicaux non couverts et bénéfices long terme par domaine en pédiatrie
  - Approche ‘mécanisme d’action’
  - ‘Horizon scanning’ -> quels médicaments pour l’avenir? Quelles formulations?
  - Importance des interactions ‘*early and specific HTA advice*’ pour ➔ l’attractivité

# An international multistakeholder organization

Academia, Advocacy, Industry, Regulatory Agencies

To Improve and accelerate new drug development for children and adolescents with cancer

## Paediatric Strategy Forum

- **Goal:**  
To *share* information between all stakeholders,  
to *evaluate* science,  
to *define* unmet medical needs  
to *inform* paediatric drug development strategies and *subsequent* decisions
- To Improve the selection *and* *prioritisation* of innovative drugs for developments driven by science and patients' unmet needs

- **10 Pediatric Strategy Forums in Oncology since January 2017**
- **Strongly supported by :**



Can a Multistakeholder Prioritization Structure Support Regulatory Decision Making? A Review of Pediatric Oncology Strategy Forums Reflecting on Challenges and Opportunities of this Concept

Dominik Karres<sup>1,2</sup>, Giovanni Lesi<sup>1</sup>, Franca Ligas<sup>1</sup>, Pia Annunzio<sup>2,1</sup>, Maïke van Darrel<sup>3,1</sup>, Pierre Demolis<sup>4,5</sup>, Sara Galluzzo<sup>6,7</sup>, Ralf Herold<sup>8</sup>, Olga Kholmanskikh van Crickings<sup>9</sup>, Violeta Stoyanova-Beninska<sup>1,10</sup> and Koen Norga<sup>1,11,12,13</sup>

CPT, 108, 3, 553, 2020



**FDARA Implementation  
Guidance for Pediatric  
Studies of Molecularly  
Targeted Oncology Drugs:  
Amendments to Sec. 505B of  
the FD&C Act  
Guidance for Industry**

## Proof of concept beyond oncology



Multistakeholder meetings:

- Pediatric inflammatory bowel disease - April 2021
- Pediatric Atopic Dermatitis-Mars 2022
- Next topics:
  - Neonatal asphyxia
  - Irritability in childhood psychiatric disorders



This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 777389. The Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

# A. Définir besoins réels, non couverts + orienter la R&D

## Comment?

- Favoriser les 'forums stratégiques' d'échanges académiques – industriels – agences réglementaires – associations familles/patients au niveau EU -> généraliser les initiatives type 'Accelerate' +++
- Implication des experts et des associations familles/patients à la R&D au niveau national
  - Stratégie nationale de formation et information des cliniciens et des associations de patients via les sociétés savantes et réseaux nationaux (ex. SFP, PedStart, Filières maladies rares...)
  - Groupe de travail 'Médicament' au sein des sociétés savantes nationales

## Bénéfices:

- Eviter/limiter développement concurrentiel des médicaments – coordination

# B. Définir les études pédiatriques nécessaires et leur méthodologie

## Comment ?

- *Real world evidence* et méta-analyses pour guider les décisions
- Valider des *designs* et critères de jugement consensuels par domaine (notamment < 6 ans)
- Cartographie des réseaux thématiques nationaux -> coordination d'expertise externe pour les agences réglementaires

## Bénéfices

- Préoccupations méthodologiques à discuter en amont de l'initiation des essais pour améliorer faisabilité

# C. Optimiser la mise en place des essais et le recrutement

## Comment ?

- Proposer création de CPP avec expertise 'mère – enfant'
- S'appuyer sur des structures de la recherche dédiées
  - CIC/CRC expertise pédiatrique + collaboration renforcée centres référence maladies rares
  - Meilleur cadre de collaboration avec les CRO
  - Financements pour pérenniser ces structures, personnel + coordination nationale (réseaux existants)
- Développement de la recherche clinique en ville selon pathologie et médicament

## Bénéfices

- Diminuer les délais des autorisations réglementaires – Faciliter le recrutement

# Activités



Renforcer les partenariats européens et nationaux : Réseau PedStart et Plateforme 'c4c', réseau ACTIV, réseau Kids France...

# Prescriptions hors-AMM en pédiatrie : **constats**

## Avancer sur la problématique des médicaments prescrits hors-AMM

- Prescription hors-AMM demeure courante
  - 40% des médicaments en réanimation et 80% en néonatalogie
- Hors-AMM indication
  - Développement des médicaments hors-brevet dans une nouvelle indication + forme galénique adaptée → pas de visibilité d'accès au marché
- Hors-AMM âge – posologie, même indication
  - Études PK (ex. néonat., réa ...) et application de la réglementation (loi Jardé) en pédiatrie en France :
    - Recherche institutionnelle: financement limité, pas de centralisation des données
    - Risque et contraintes minimales + prise en charge habituelle mais délais d'obtention des autorisations allongés
- Autorisation d'accès précoces (AAP)/ Autorisation d'accès compassionnel (AAC)
  - cadre non satisfaisant en pédiatrie



# Prescriptions hors-AMM en pédiatrie : recommandations

## Comment ?

- Création d'appels à projets nationaux et EU et partenariats public-privé pour financer les études nécessaires:
  - Etudes de repositionnement des médicaments + développement d'une forme galénique adaptée: valorisation et reconnaissance de l'innovation
  - Etudes PK + plateformes de centralisation des données PK (possibilité de méta-analyses): recommandations posologiques acceptées niveau EU/international
    - Ex. initiative PaedForm, National Pediatric Formularies...
  - Suivi de l'utilisation et de la sécurité des médicaments: études 'vie réelle' et registres patients/médicament
  - Suivi dans le cadre accès dérogatoires spécifiquement pédiatriques





Accès Sécurisé Aux Médicaments Innovants

### Pourquoi?

- Malgré un large portefeuille d'essais précoces en France
- 50% des enfants et adolescents atteints de cancers en échec thérapeutique reçoivent un nouveau médicament hors essai clinique, c'est à dire
- En usage compassionnel ou hors AMM

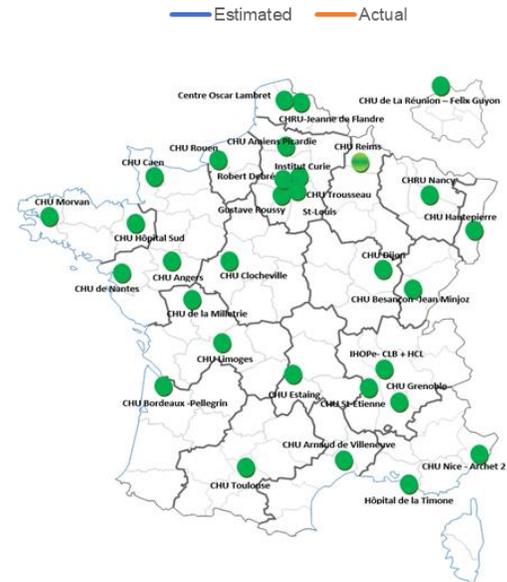
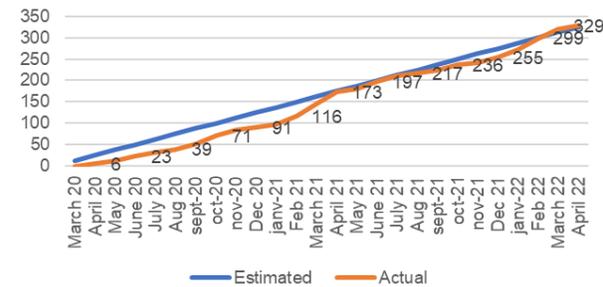
### Objectif

Sécuriser l'accès aux médicaments innovants prescrits hors essais cliniques:

- Collection prospective des données de sécurité et d'efficacité
- Pharmacovigilance
- Renseigner les développements pédiatriques et les rapports aux autorités

### Etude Observationnelle Loi Jardé Promue par Gustave Roussy Tout médicament anticancéreux avec une première AMM après 2007

#### 329 patients in 26 months



- 52 médicaments
- 50% usage compassionnel
- 74% monothérapie
- 66% biomarker driven
- 247 AE tout grade all grade chez 109 patients pour 28 médicaments
- 21 SAE (18 patients, 12 médicaments) déclarés

En collaboration avec



# Prescriptions hors-AMM en pédiatrie : **recommandations**

## Comment ?

- Création d'appels à projets nationaux et EU et partenariats public-privé pour financer les études nécessaires
- Evolution du contexte réglementaire pour études pédiatriques à contraintes minimales
  - Proposer création de CPP avec expertise 'mère – enfant'



# Développement de formulations adaptées en pédiatrie: constats

## Avancer sur le développement des formulations adaptées

- Besoins galéniques orales non couverts
  - Erreurs posologiques
  - Non adhésion au traitement
- Spécificités pédiatriques à prendre en considération:
  - Efficace, facile à manipuler et à administrer
  - Permet des ajustements de doses
  - Avoir une concentration (ou dose) adaptée aux volumes à administrer (formulations liquides < 8 ans)
  - Nombre de prises quotidiennes limitées (1 à 2)
  - Médicament sûr, surtout les excipients (néonate, traitement au long court)
  - Acceptable, surtout pour la palatabilité



# Développement de formulations adaptées en pédiatrie: constats

## Avancer sur le développement des formulations adaptées

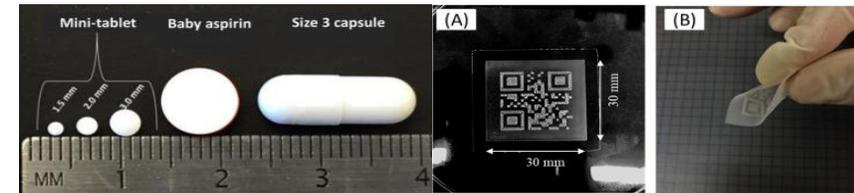
- Développement d'une nouvelle forme galénique orale liquide est long
  - Obligatoire pour les nouveaux médicaments, cela retarde la mise en place des essais cliniques et l'AMM pédiatrique
- Développement d'une nouvelle forme galénique orale liquide est coûteux et insuffisamment valorisé
  - Pas d'incitation, surtout médicaments hors brevet



# Développement de formulations adaptées en pédiatrie: recommandations

## Comment ?

- Privilégier les nouvelles formes galéniques orales solides
  - Mini-comprimés ou comprimés et films orodispersibles
  - Adaptés pour tous les âges
  - Masquage de gout et meilleure stabilité, moindres couts

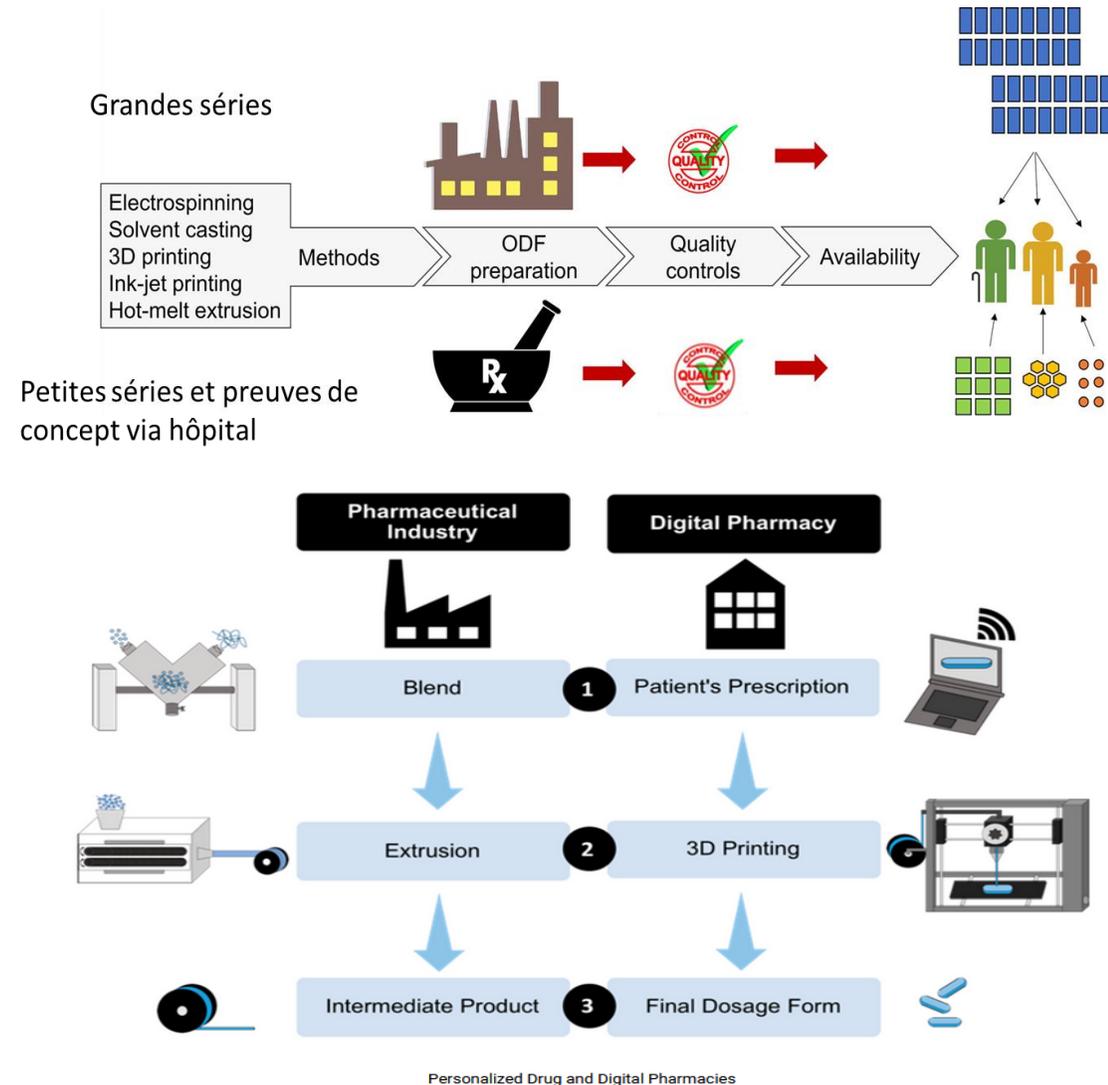


Formes solides	Avantages	Inconvénients
Comprimés/Gélules	Bien acceptés Masque de goût Forme à libération modifiée	Prises multiples Taille Adaptation posologies Mauvaise utilisation (cp broyés)
Minicomprimés Microgranules	Flexibilité des doses Possibles pour enfants jeunes	Dispositifs d'administration Nb de comprimés par prise et nb de prises par jour Procédé de fabrication
Comprimés dispersibles et orodispersibles	Bien accepté	Palatabilité Apports sodés
Gommes à mâcher	Bonne acceptabilité	Stabilité réduite Cout de fabrication
Films dispersibles et orodispersibles	Très bonne acceptabilité à tous les âges	Adaptation des doses pas évidente
Forme liquide	Acceptabilité correcte, Dose adaptable ++ et forme préférée historiquement	Palatabilité complexe / stabilité souvent courte et ou à reconstituer → pb de dose Volume de prise rarement adapté à la pédiatrie

# Développement de formulations adaptées en pédiatrie: recommandations

## Comment ?

- Personnaliser la dose par voie orale à la population cible (néonats, maladies rares, med. hors brevet...)
  - Solutions institutionnelles d'impression 2D ou 3D
  - Nécessité d'études spécifiques
- Avoir un écosystème permettant la valorisation de l'innovation liée à des galéniques adaptées
  - Interactions précoces (*early and specific HTA advice*) pour ↗ l'attractivité
  - Reconnaissance via ASMR
  - Utilisation plus large que la population pédiatrique (par ex. personnes âgées)



# Conclusions

- Synergie et responsabilisation des partenaires
- Implication des associations des patients/familles
- Elargir les sollicitations des structures existantes dédiées
- Privilégier la coordination nationale et EU
- Simplifier les procédures réglementaires et promouvoir l'expertise 'mère- enfant'
- Investir dans le développement des nouvelles formulations et la personnalisation posologique



# Perspectives

- Règlement pédiatrique sera revu avec publication des textes à partir de 2023 conjointement avec les maladies orphelines
- Assises de la Pédiatrie et de la Santé de l'enfant



**AXE 6: AMELIORER LES CONNAISSANCES ET LES PRATIQUES EN SANTE DE L'ENFANT PAR LA RECHERCHE ET FAVORISER LES PRATIQUES INNOVANTES.**

***Objectif : Se doter d'une stratégie de recherche basée sur les preuves et à partir des besoins de l'enfant.***

Merci pour votre attention

