

## Consultation in relation to the Paediatric Report

Ref. PCPM/16 – Paediatric Report

### 1. PART I - GENERAL INFORMATION ABOUT RESPONDENTS

Your name or name of the organisation/company: Ministry of Health

Transparency Register ID number (for organisations): \_\_\_\_\_

Country: France

E-mail address: \_\_\_\_\_

**Received contributions may be published on the Commission's website, with the identity of the contributor. Please state your preference:**

- My contribution may be published under the name indicated; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication
- My contribution may be published but should be kept anonymous; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication
- I do not agree that my contribution will be published at all

**Please indicate whether you are replying as:**

- A citizen
- A business
- A non-governmental organisation (NGO)
- An industry association
- A patient group
- A healthcare professional organisation
- Academia or a research or educational institute
- A public authority
- Other (please specify)

**If you are a business, please indicate the size of your business**

- Self-employed
- Micro-enterprise (under 10 employees)
- Small enterprise (under 50 employees)
- Medium-sized enterprise (under 250 employees)

- Large company (250 employees or more)

Please indicate the level at which your organisation is active:

- Local
- National
- Across several countries
- EU
- Global

## 2. PART II – CONSULTATION ITEMS

*(You may choose not to reply to every consultation items)*

### 2.1. More medicines for children

**Consultation item No 1:** Do you agree that specific legislation supporting the development of paediatric medicines is necessary to guarantee evidence-based paediatric medicines?

La législation spécifique soutenant le développement de médicaments pédiatriques est essentielle dans la mesure où à ce jour, il apparaît que les médicaments disponibles ne couvrent pas les besoins en pédiatrie. Ce qui a pour conséquence les pratiques acquises en pédiatrie d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un grand nombre de médicaments (estimé à environ 50 %, et variable selon les domaines thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à 90 % en néonatalogie), qui plus est avec des formulations non adaptées aux enfants. Or, l'un des objectifs poursuivi par le Règlement 1901/2016 est d'inciter les entreprises à solliciter des AMM dans le cadre notamment du dispositif des PUMA (concept d'autorisation de mise sur le marché à usage pédiatrique) pour progressivement améliorer la connaissance des données d'efficacité (incluant la dose) et de sécurité et la mise à disposition de formulations adéquates. Ce règlement est nécessaire à la poursuite de la sollicitation des entreprises afin de limiter voire régulariser les pratiques hors-AMM et de disposer de médicaments pédiatriques dont l'évaluation est fondée sur des preuves médicales.

Depuis la mise en œuvre de ce Règlement en 2007, il est constaté que :

- l'ensemble des plans d'investigation pédiatriques (PIPs) réalisés, ou en cours (incluant des essais cliniques pédiatriques finalisés et évalués), contribue à l'amélioration des connaissances en termes de santé publique pour les patients dans la mesure où les données générées par les PIP peuvent contribuer à apporter des informations plus complètes et fiables pour les praticiens et les patients/parents dans le but d'une prescription plus adaptée, d'une meilleure observance au traitement ou d'un meilleur suivi.

- la population pédiatrique a pu recevoir des traitements médicaux mieux adaptés, avec une formulation adéquate améliorant sa prise en charge. Une meilleure prise en charge pédiatrique peut également permettre de diminuer les hospitalisations, d'allonger l'espérance de vie en bonne santé pour ces générations et avoir un impact sur les coûts de santé pour les Etats membres (EM), à long terme.

Ce règlement a permis une sensibilisation aux questions thérapeutiques pédiatriques par les autorités sanitaires des états membres auprès de la communauté scientifique, des praticiens et des firmes afin de garantir des médicaments pédiatriques fondés sur des preuves médicales.

Les autorités françaises relèvent que c'est le caractère contraignant des dispositions du règlement pour les médicaments dont les droits de propriété restent protégés (obligation de dépôt de PIPs pour les nouvelles spécialités ou les extensions d'indications) qui a permis ces avancées notables.

Il reste néanmoins qu'au regard des enjeux majeurs de santé publique que représente la santé des enfants au sein de l'UE, il apparaîtrait nécessaire de revoir par une modification du règlement, les conditions d'obtention de report dans la mise en œuvre des PIPs ou d'exonération de PIPs dont bénéficient les laboratoires. Il conviendrait en outre qu'un bilan de la mise en œuvre des dispositions des articles 49 et 50 du règlement relatives, d'une part, aux sanctions applicables aux laboratoires en cas de non respect de ces obligations et, d'autre part, à la publication par la Commission de la liste des entreprises qui ne se sont pas conformées aux obligations énoncées dans le règlement, soit établi.

L'échec du dispositif des « Pediatric use marketing autorisations » (PUMA) qui s'adresse aux médicaments dont les droits de propriété ne sont plus protégés atteste des limites du dispositif incitatif mis en place par le règlement. Il faut souligner que 10 ans après l'entrée en vigueur du règlement, aucune évolution des pratiques de prescription hors AMM concernant ces médicaments n'a été constatée alors qu'ils représentent la grande partie des pratiques de prescription hors AMM sur le terrain. Le règlement doit être modifié sur ce point afin de permettre de proposer à tout le moins un encadrement des pratiques d'utilisation hors-AMM et des mesures complémentaires d'incitation concernant ce dispositif « PUMA ».

Par ailleurs, des carences laissent des domaines de la médecine pédiatrique à l'écart. Tel est le cas des cancers chez l'enfant. Si la dynamique d'innovation est très forte en ce qui concerne les traitements des cancers chez l'adulte, leur développement et leur mise à disposition n'ont pas suivi le même rythme pour l'enfant qui est privé de thérapeutiques nouvelles ou traité avec un retard inacceptable. Le traitement des cancers de l'enfant reste un domaine où le développement des médicaments est très faible en raison des exemptions possibles pour les laboratoires dès lors qu'une maladie ne concerne que l'adulte.

## 2.2. Mirroring paediatric needs

**Consultation item No 2:** Do you have any comments on the above? To what extent and in which therapeutic areas has the Regulation contributed to the availability of important new treatment options?

Les autorités françaises entérinent le fait que le développement d'un médicament en pédiatrie est conditionné par celui chez l'adulte et qu'un nombre considérable de maladies sont biologiquement différentes entre les adultes et les enfants, particulièrement en oncologie. Certaines maladies n'existent que chez l'enfant. Le règlement doit donc permettre d'inciter ce développement spécifique.

D'autre part, lorsque la maladie est proche de celle de l'adulte comme ce peut être le cas chez les adolescents (maladie de Hodgkin, certains sarcomes...), le règlement doit encourager l'inclusion des adolescents dans les essais dédiés à ces pathologies.

Le Règlement a contribué à la disponibilité de nouvelles options de traitement, à des avancées en matière de recherche et développement sur les pathologies pédiatriques avec des stratégies de recherche plus adaptées. S'agissant de pathologies orphelines, spécifiquement en pédiatrie, on notera notamment le cas de l'épilepsie, avec des phases exploratoires puis confirmatoires, (ie Chiron et al, « A Revisited Strategy for Antiepileptic Drug Development in Children », 2013), avec des méthodes innovantes adaptées. Ces méthodes sont plus adaptées notamment grâce aux approches de modélisation et simulation pour optimiser la recherche de dose en minimisant les prélèvements sanguins, des méthodes statistiques sur les petits échantillons, de l'accélération des développements globaux selon les secteurs thérapeutiques et en rapport avec les besoins.

Une augmentation importante des essais cliniques pédiatriques est constatée en Europe (environ 100 PIPs complétés sur plus de 700 en cours).

L'élaboration de recommandations publiées et de travaux d'experts menés par les autorités réglementaires européennes, sur une population pédiatrique ou en coordination avec les développements chez l'adulte ont contribué à la mise à disposition de nouvelles options de traitement.

Peuvent être cités :

- le guideline sur les développements des formulations pédiatriques,
- les travaux sur l'extrapolation,
- le guideline sur la pathologie neuromusculaire de Duchenne (avec les échelles de mesures des critères de jugement clarifiées), les nouveau-nés ou l'hépatite C,
- la mise à jour des informations du RCP sur les excipients.

En outre, la mise en place des sous-groupes de travail de formulation, pré-clinique, d'extrapolation et de modélisation et simulation initiée par le Comité Pédiatrique de l'EMA (PDCO) a permis un progrès constant et coordonné au niveau européen, voire international, dans ces domaines.

Une formalisation des données d'épidémiologie, incluant des registres par domaine thérapeutique, de physiopathologie par médicament en pédiatrie a été créée, ainsi qu'une base de données pédiatriques grâce aux Plans d'Investigations Pédiatriques.

Enfin, l'inventaire des besoins thérapeutiques par domaine thérapeutique en pédiatrie a été formalisé par le PDCO.

### 2.3. Availability of paediatric medicines in the EU

**Consultation item No 3:** In your experience, has the number of new paediatric medicines available in Member States substantially increased? Have existing treatments been replaced by new licensed treatments?

Le nombre de nouveaux médicaments pédiatriques mis sur le marché dans les Etats membres a considérablement augmenté, en particulier ces dernières années. 238 nouveaux médicaments et indications pédiatriques ont été autorisés en Europe depuis l'entrée en vigueur du Règlement 1901/2006, dont 113 fondés sur des PIPs autorisés. Il est possible d'établir une comparaison en la matière avec les 76 nouveaux médicaments pédiatriques autorisés par la FDA, qui possède également un système d'incitation mis en place bien avant l'Europe, ainsi qu'avec les 38 médicaments pour le Canada et 12 pour le Japon, qui ne disposent pas de système d'incitation pédiatrique.

Cependant, il doit être souligné que, dans le domaine de la cancérologie, très peu de médicaments ont été développés chez l'enfant, le règlement n'a eu que très peu d'impact sur le terrain des pratiques de prescription en pédiatrie. Le recours à des spécialités pharmaceutiques autorisées chez l'adulte en dehors du cadre de leur AMM est toujours aussi fréquent. Entre 2008 et 2016, quatre médicaments anticancéreux ont obtenu une AMM chez l'enfant pour 3 cancers (neuroblastome, astrocytome et leucémie aigue lymphoblastique). Entre 2012 et 2015, 68 % des exemptions accordées concernaient des médicaments anticancéreux, ou plus de 63 % d'entre eux avaient un intérêt en pédiatrie.

Par ailleurs, ce Règlement a permis d'informer et de former la communauté scientifique et les praticiens à ces nouveaux traitements, tout comme les associations de patients, mais aussi les parents et enfants eux-mêmes.

## 2.4. Reasonable costs

**Consultation item No 4:** Do you have any comments on the costs for pharmaceutical companies to comply with an agreed paediatric investigation plan?

Il est précisé dans le document qui accompagne cette consultation que les coûts supportés par les entreprises pour la mise en œuvre des PIPS restent marginaux par rapport aux montants engagés par ces dernières en matière de recherche développement pour les médicaments concernés. Il faut en outre souligner que ces coûts sont compensés pour les firmes par le chiffre d'affaires supplémentaire généré par les 6 mois de protection supplémentaires prévus par le règlement en cas de conduite à leur terme des PIPS dans les délais requis.

Un développement de médicaments pédiatriques concernant des secteurs de « niche » à forte valeur ajoutée peut être constaté. Le développement de formes modifiées, dont la forme à libération prolongée, d'agents biologiques dans des niches thérapeutiques étroites, représente certes un bénéfice mais parfois à un coût extrêmement élevé.

A contrario, le développement de formulations adaptées répondant aux besoins « courants » pour un plus grand nombre d'enfants s'avère peu voire pas rentable pour les firmes. Ces formulations ne sont en effet pas considérées comme de véritables innovations, et apparaissant en compétition avec les préparations hospitalières qui restent moins onéreuses. Aussi, des formulations sont développées en application des dispositions de l'article 7 du règlement 1901/2006 (nouveaux médicaments, chez l'adulte et l'enfant,) plutôt que sous le concept PUMA, ce dernier conférant une protection certes plus longue mais uniquement pour une utilisation pédiatrique.

Une plateforme reliant les acteurs de plus petite taille mais plus spécialisés, par exemple une plateforme réunissant des acteurs académiques à des petites et moyennes entreprises (PME) dédiées à la formulation, pourrait faciliter les développements adaptés à l'enfant et un moindre coût pour ces PME.

D'une manière générale, comme souligné dans le document de l'EMA « 10-year report to the European Commission », il apparaît important d'améliorer les collaborations publiques/privées, les collaborations et la coordination des activités de recherche au sein du réseau européen et les capacités de financement en particulier européen, notamment dans le contexte du dispositif « PUMA ».

## 2.5. Functioning reward system

**Consultation item No 5:** Do you agree that the reward system generally functions well and that early, strategic planning will usually ensure that a company receives a reward?

Il appartient aux firmes de s'approprier le dispositif de récompense pour pouvoir en bénéficier plus largement en anticipant les développements afin de réaliser les PIPS avant l'expiration des « Supplementary protection certificates » SPC.

Néanmoins, il est important de constater que pour certaines situations, notamment pour les anciens produits ou dans le cadre des « PUMA », ou dans un contexte de pathologie spécifique à l'enfant les incitations semblent insuffisantes au vu du bilan (seulement 3 « PUMA » délivrées en 10 ans par exemple).

On peut également relever que le dispositif pourrait être simplifié afin de mettre en relation les autorités nationales compétentes concernées (INPI pour la France) avec les firmes, en amont du processus.

Un type de récompense plus en lien avec le bénéfice thérapeutique apporté au patient (nombre de patients, sévérité de la maladie ou existence ou non d'alternatives thérapeutiques adaptées) pourrait être envisagé.

## 2.6. The orphan reward

**Consultation item No 6:** How do you judge the importance of the orphan reward compared to the SPC reward?

Les deux ans d'exclusivité commerciale supplémentaire constituent un avantage important pour les médicaments désignés comme orphelins. Il n'apparaît pas nécessaire de revoir cette récompense.

## 2.7. Improved implementation

**Consultation item No 7:** Do you agree that the Regulation's implementation has improved over time and that some early problems have been solved?

La réglementation a certes évolué sous l'impulsion notamment du comité des médicaments à usage pédiatrique (aménagement de la procédure des PIPs, révision des exonérations par classe de médicaments).

Effectivement, une meilleure coordination (entre les Etats membres et dans chaque EM) s'est progressivement mise en place depuis l'entrée en vigueur du Règlement d'une part et dans le cadre d'une dimension internationale d'autre part (notamment la mise en place d'une collaboration avec la FDA).

En outre, l'élaboration et la publication d'un nombre important de recommandations (« guidelines ») et groupes d'experts (« workshops »), ainsi que des procédures de discussion en amont (téléconférences ad-hoc, « early interaction ») permettent de répondre en partie aux problématiques auxquelles les firmes sont confrontées.

Enfin, une simplification et une harmonisation des PIPs ont émergé à la suite des réunions de groupes de travail (le PUMA peut être développé uniquement sur les catégories d'âges où le besoin d'une nouvelle formulation existe : réflexion issue des sous-groupes de travail du PDCO).

Cependant ces modifications s'avèrent insuffisantes et une révision d'ampleur du règlement s'impose pour revoir certains dispositifs (PUMA, suppression de certaines exonérations, introduction d'incitation particulière en faveur du développement de médicaments dans le traitement de pathologies spécifiques à l'enfant...).

## 2.8. Waivers and the 'mechanism of action' principle

**Consultation item No 8:** Do you have any comments on the above? Can you quantify and qualify missed opportunities in specific therapeutic areas in the last ten years?

Des occasions manquées durant les dix ans d'application du Règlement 1901/2006 peuvent certainement être constatées ; notamment en néonatalogie ou en oncologie, domaines où un nombre insuffisant de PIPs ont été soumis par les firmes, ou se sont avérés trop complexes à mettre en œuvre, ou ont été appliqués tardivement. Afin de pallier cet écueil pour l'avenir, il pourrait être envisagé un accompagnement des firmes par les structures académiques et une meilleure coordination des différentes entités scientifiques et réglementaires des domaines spécifiques (par exemple une recherche impliquant plusieurs produits, recherche de doses à développer avant l'étude confirmatoire, une réflexion en amont sur la notion de priorisation face à la difficulté de recrutement de patients en pédiatrie avec un impact majeur sur la faisabilité).



Il faut souligner que en outre que les laboratoires bénéficient de dérogations les affranchissant de l'obligation de développer des PIP dans les indications exclusivement existantes chez l'adulte, avec un développement basé actuellement sur l'indication adulte (dérogation de classe), alors que les médicaments qui bénéficient de ces dérogations peuvent avoir un intérêt dans des indications spécifiques pédiatriques du fait de leur mécanisme d'action (cible pharmacologique ou biologique) et/ou de la nature de la pathologie pédiatrique.

Pour les autorités françaises, une révision du règlement s'impose pour prévoir une modification des dérogations « waivers » afin de rendre obligatoires les PIPs si le mécanisme d'action du médicament est susceptible de présenter un intérêt dans les pathologies pédiatriques, indépendamment de l'indication sollicitée au titre de la demande d'autorisation de mise sur le marché chez l'adulte.

Il apparaît utile d'ouvrir une réflexion sur la nécessité d'élaborer une liste d'indications spécifiques pédiatriques qui présenteraient un intérêt majeur de développement pédiatrique afin que les entreprises concernées par ce règlement pédiatrique puissent anticiper les demandes de PIP en fonction du mécanisme d'action (pharmacologique ou biologique) de leur(s) médicament(s).

## 2.9. Deferrals

### Consultation item No 9: Do you agree with the above assessment of deferrals?

Comme précisé par la Commission, on ne connaît pas d'exemple où le développement du médicament chez l'enfant ait retardé le développement du médicament chez l'adulte. En revanche, des retards du démarrage des essais chez l'enfant très décalés par rapport à l'adulte et parfois injustifiés par le besoin de certaines données peuvent entraîner à l'extrême une absence totale de dossiers avec des données pédiatriques et majorent le risque d'utilisation hors AMM.

Par ailleurs, il apparaît que les firmes complexifient parfois la procédure en soumettant les données prévues dans le PIP en même temps que l'avis scientifique, ou en soumettant le PIP alors que l'essai clinique / les essais cliniques est/sont en cours. Ce qui laisse une faible marge de manœuvre au PDCO pour pouvoir optimiser le développement proposé en fonction des besoins thérapeutiques en Europe.

Ainsi, les reports peuvent contraindre le PDCO à évaluer en procédure accélérée un PIP, précédant une demande particulière d'AMM chez l'adulte, de façon à ne pas retarder la mise à disposition du médicament chez l'adulte, conformément aux dispositions du Règlement 1901/2006.

En tout état de cause, le système du report du développement pédiatrique est trop fréquemment utilisé par les firmes, ce qui in fine retarde de façon conséquente la mise à disposition des médicaments en pédiatrie.

En conséquence, les autorités françaises soutiennent la nécessité de limiter les reports accordés aux laboratoires dans la mise en œuvre des PIPS qui retardent de fait l'accès des enfants à certaines thérapies majeures et qui rendent de facto plus difficile l'inclusion des enfants dans les essais cliniques du fait de la mise à disposition du médicament dans la forme adulte et sa possible utilisation hors AMM chez l'enfant. Les conditions d'octroi de ces reports doivent être strictement encadrées par le règlement.

Les autorités françaises considèrent nécessaire de modifier le règlement pour introduire des dispositions pour prévoir cette limitation.

Les laboratoires bénéficient de dérogations les affranchissant de l'obligation de développer des PIP dans les indications exclusivement existantes chez l'adulte, alors que ces médicaments peuvent avoir un intérêt dans des indications spécifiques pédiatriques du fait de leur mécanisme d'action. Il paraît important de proposer une modification des dérogations « waivers » afin de rendre obligatoires les PIPs si le mécanisme d'action du médicament est susceptible de présenter un intérêt dans les pathologies pédiatriques

Afin de favoriser le dépôt d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des maladies affectant exclusivement les enfants, les autorités françaises proposent la mise en place d'une incitation spécifique réglementaire lorsque les laboratoires engagent des développements uniquement en pédiatrie, sans obligatoirement les lier à ceux de l'adulte

## 2.10. Voluntary paediatric investigation plans

### **Consultation item No 10: Do you have any comments on the above?**

Comme la Commission l'indique, rien n'interdit à un laboratoire de volontairement s'engager dans la réalisation d'un PIP en dehors de tout cadre juridiquement contraignant.

L'engagement volontaire des laboratoires dans un développement pédiatrique sans obligations réglementaires reste trop rare actuellement, notamment en oncologie.

## 2.11. Biosimilars

Il n'apparaît pas nécessaire de modifier la réglementation en vigueur qui exonère les médicaments biosimilaires de l'obligation de déposer des PIPs (article 10). En effet, le médicament princeps permet de répondre aux besoins pédiatriques identifiés, notamment dans l'hypothèse où certaines présentations adaptées à certaines classes d'âge chez l'enfant de la spécialité princeps ne seraient pas couvertes par les médicaments biosimilaires. Le règlement prévoit en outre, dans son article 35, l'obligation pour un laboratoire lorsqu'il envisage l'arrêt de la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique ayant bénéficié des récompenses accordées sur la base du règlement n° 1901/2006 de transférer l'autorisation de mise sur le marché à un laboratoire tiers. Le dispositif en vigueur concernant les biosimilaires est donc bien sécurisé.

## 2.12. PUMA — Paediatric-use marketing authorisation

**Consultation item No 12:** Do you share the view that the PUMA concept is a disappointment? What is the advantage of maintaining it? Could the development of off-patent medicines for paediatric use be further stimulated?

L'échec du dispositif des autorisations de mise sur le marché à usage pédiatrique (PUMA) pour des médicaments « anciens », dont les droits de propriété sont tombés dans le domaine public est patent. Seules deux PUMA ont été délivrées sur les 10 ans passés. Le dispositif semble insuffisamment incitatif pour les firmes.

Les autorités réglementaires, en charge de l'enregistrement et du prix de remboursement, resteront quoi qu'il en soit peu enclines à valoriser ces produits à la hauteur des attentes des firmes, dans les cas où ces attentes apparaissent excessives.

Par ailleurs, il existe une large pratique de prescription hors AMM des médicaments en pédiatrie qui concerne très majoritairement les médicaments dont les droits de propriété sont tombés dans le domaine public. Or, il faut rappeler que l'un des principaux objectifs poursuivis par le règlement était d'inciter les entreprises à solliciter des AMM dans le cadre du dispositif des PUMA pour progressivement régulariser ces pratiques.

Le problème des « PUMA » étant multifactoriel (financement, incitation insuffisante, négociation de prix probablement difficile et poursuite d'utilisation hors-AMM non exclue avec une spécialité moins chère même si elle est moins adaptée), l'issue et la solution sont par conséquent complexes à trouver.

Une réflexion devrait de nouveau est ouverte, après consultation des industries de santé afin d'envisager quelles incitations pourraient apparaître satisfaisantes pour développer des indications et formes pédiatriques pour ce dispositif ou les médicaments « anciens ».

Pour pallier le manque d'adhésion des firmes et des Etats membres aux dispositifs des PUMA, l'Union européenne pourrait utilement tirer profit de la richesse des informations relatives aux utilisations hors AMM au sein de l'UE, collectées par la Commission européenne sur la base de l'article 42 du Règlement.

Il pourrait ainsi être proposé :

- d'encadrer et sécuriser les pratiques de prescription hors AMM à partir des données recensées par la Commission européenne sur la base de l'article 42, le cas échéant actualisées, du règlement.
- de promouvoir la mise en place dans le cadre du règlement révisé, d'un dispositif inspiré du dispositif français des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), dispositif qui sécurise et encadre une pratique de prescription hors AMM, y compris sur le long terme. Ce dispositif, alternatif et complémentaire des PUMA, serait réservé aux médicaments dépourvus de droit de propriété. Ce nouveau dispositif, confié aux Etats membres et à la Commission européenne s'inscrirait dans une approche au cas par cas et ciblerait en priorité les médicaments dont le principe actif est susceptible de présenter des risques majeurs chez l'enfant.

### 2.13. Scientifically valid and ethically sound — Clinical trials with children

**Consultation item No 13:** Do you have any comments on developments in clinical trials with children following the adoption of the Regulation and in view of the above discussion?

Une nette augmentation du nombre de participants aux essais cliniques pédiatriques a pu être constatée depuis 10 ans (et en proportion par rapport aux essais cliniques chez l'adulte).

Toutefois, aujourd'hui, les médicaments disponibles couvrent encore peu les besoins en pédiatrie, qui font souvent l'objet de prescription hors AMM.

Les investigateurs ou centres de recherche déplorent, malgré le Règlement, ce qu'ils identifient comme des obstacles dans la mise en œuvre des recherches biomédicales menées chez l'enfant, notamment s'agissant :

- des problèmes de recrutement des patients,
- des considérations éthiques (non autorisation par divers comités d'éthiques, avec des décisions hétérogènes),
- des difficultés entraînées par l'insuffisance du nombre d'enfants (divers selon les catégories d'âge) ou de leur inclusion (disponibilité des parents, nombre restreint des centres de recherche, contraintes scolaires), en particulier dans certaines pathologies, pour conduire correctement des recherches.
- de l'éloignement des centres de recherches du lieu de résidence de la famille qui constitue un frein à l'inclusion de certains enfants dans ces recherches et privent les enfants du bénéfice potentiel des traitements pour certaines pathologies.

Les aléas de financement de certaines recherches pour des structures académiques peuvent également être constatés et peuvent retarder ou empêcher la réalisation de certaines recherches.

Le développement de médicaments pédiatriques fait face à des problématiques scientifiques spécifiques et complexes à prendre en compte, notamment :

- Disposer de petits échantillons,
- Proposer l'établissement des doses,
- Prendre en compte les problématiques de maturation et développement de l'enfant,
- Gérer la nécessité d'optimiser en limitant les prélèvements sanguins,
- Développer des formulations appropriées.

Le développement des méthodes innovantes / spécifiques doit se poursuivre, aux niveaux national, européen et international. Les programmes de recherche et développement devraient prévoir la spécificité « pédiatrie » d'emblée.

Il faut que les réflexions soient menées avec les agences, les comités d'éthique, les patients et parents de patients ainsi que les professionnels.

Depuis 2012, la France (dans le cadre notamment des missions de l'ANSM) a pu financer sous certaines conditions des recherches scientifiques sur la sécurité d'emploi des médicaments, indépendamment de l'industrie.

La France finance aujourd'hui des projets de recherches en pédiatrie au sein de structures académiques et d'établissements de santé, ou portées par des associations de patients.

En tout état de cause, la poursuite de la mise en œuvre du règlement semble vivement souhaitable et notamment dans le cadre des objectifs suivants :

- l'augmentation des recherches en pédiatrie (notamment via l'augmentation des centres de recherches),
- une meilleure collaboration de la recherche public/privé,
- une formation et une information des réseaux cliniques et des établissements dédiés aux essais cliniques, ainsi que des moyens logistiques adaptés.

Et ce, afin d'aboutir à une hausse du nombre des essais cliniques, d'une meilleure qualité, à un nombre croissant de traitements adaptés aux enfants, et à plus d'enfants traités.

#### 2.14. The question of financial sustainability

**Consultation item No 14:** Do you have any views on the above and the fact that the paediatric investigation plan process is currently exempt from the fee system?

Dans la mesure où l'évaluation des PIPs et des avis scientifiques européens pédiatriques sont gratuits, ils sont naturellement en augmentation depuis l'entrée en vigueur du Règlement (nouveaux PIPs et PIPs actualisés/modifiés, avis scientifiques liés ou autre procédure comme le « PRIME » ou « earlier interaction » qui s'ajoutent). En parallèle, les Etats-membres ont pour la plupart maintenu ou réduit, parfois de manière importante, le nombre de personnes dédiées à l'évaluation en pédiatrie.

Dès lors, pour conserver un tel système d'exemption, les firmes ne doivent pas « sur-utiliser » le conseil scientifique mis à leur disposition, en veillant à le saisir opportunément (via notamment le PDCO). Il s'agit de ne pas multiplier les procédures dans le cadre de l'évaluation d'un même dossier, et ce, afin de permettre aux évaluateurs du PDCO de réaliser l'évaluation des PIPs de manière efficiente.

Par ailleurs, les avis scientifiques sollicités par les firmes ne doivent pas remplacer l'avis relatif aux PIPs du PDCO (développement pédiatrique en général et besoin pédiatrique), mais être pris en compte pour développer un aspect scientifique et ponctuel (c'est à dire par exemple le critère de jugement, le calcul statistique). A cet égard, le rôle des autorités européennes au sein de l'EMA, doit être mieux structuré, afin que chacun des Comités et Groupes de Travail puisse travailler en bonne coordination, compte tenu de la complexité des procédures et de l'interaction croissante de ces procédures entre elles.

#### 2.15. Positive impact on paediatric research in Europe

**Consultation item No 15:** How do you judge the effects of the Paediatric Regulation on paediatric research?

Le Règlement 1901/2006 a eu des effets positifs dans la mesure où une augmentation du nombre de projets de recherche de qualité en pédiatrie a été constatée.

Le Règlement a permis le développement de collaborations et la mise en place de structures spécialisées en pédiatrie.

Il est important, particulièrement en oncologie, que les recherches fondamentales et transnationales se développent.

Il est également constaté, sur le long terme, un bénéfice pour les patients et les parents, pour la recherche et développement, ainsi qu'une amélioration de la recherche des équipes académiques. On constate en effet des réseaux d'investigateurs qui se forment, se développent et se coordonnent, via les autorités réglementaires également impliquées, dont l'Enpr-EMA, qui a instauré un label de qualité de recherche en pédiatrie.

## 2.16. "Mirror, mirror on the wall" - Emerging trends and the future of paediatric medicines

**Consultation item No 16:** Are there any emerging trends that may have an impact on the development of paediatric medicines and the relevance of the Paediatric Regulation?

Effectivement, comme cela est souligné par la Commission, le règlement ne tient pas compte des critères plus essentiels liés au développement de la médecine de précision et de molécules pour les cancers de l'adulte dont le mécanisme d'action permettrait également de traiter un cancer différent chez l'enfant. Il est donc très important d'introduire dans le règlement la notion du mécanisme d'action de la molécule.

Il est noté une tendance à développer des médicaments en fonction des indications adultes indépendamment des besoins spécifiques en pédiatrie (exemple du contentieux la Cour de Justice de l'union Européenne opposant l'EMA au laboratoire NYCOMED concernant le perflubutane). Un développement pédiatrique basé sur le mécanisme d'action serait à privilégier à la place de celui basé uniquement sur l'indication (en fonction de cible pharmacologique ou biologique et de la nature du médicament).

Aussi, il pourrait être envisagé la modification des dérogations en vue de rendre obligatoire les PIPs si le mécanisme d'action du médicament est susceptible de présenter un intérêt dans les pathologies pédiatriques. Il serait possible d'instituer un système spécifique d'avantages réglementaire afin d'inciter les firmes à engager des développements chez l'enfant sans obligatoirement les lier à ceux de l'adulte.

Par ailleurs, il conviendrait de garantir le respect par les laboratoires des échéances planifiées pour la soumission des PIPs et des reports.

## 2.17. Other issues to be considered

**Consultation item No 17:** Overall, does the Regulation's implementation reflect your initial understanding/expectations of this piece of legislation? If not, please explain. Are there any other issues to be considered?

Le Règlement a eu un impact économique et de santé publique positif pour les raisons exposées précédemment. Néanmoins, afin d'ajuster le Règlement 1901/2006 pour les dix ans à venir, les pistes de réflexions suivantes sont formulées par la France (dont plusieurs points ont déjà été développés dans le cadre des éléments de réponse apportés aux questions de la présente consultation).

### 1) Dérogations de développement :

Demande de développement d'après le mécanisme d'action, et non pas uniquement selon l'indication (souvent guidé par l'indication adulte).

### 2) Incitations de développement :

L'instauration d'un « label / sigle » public de reconnaissance, pour les firmes qui s'investissent dans le développement et la recherche des médicaments en pédiatrie,

La mise en place d'une incitation spécifique lorsque les médicaments sont développés uniquement en pédiatrie,

Une révision du dispositif incitatif du règlement afin de favoriser le dépôt des PIPs dans les délais requis et prévenir les reports dans leur mise en œuvre,

### 3) Sécurité à renforcer / hors AMM et PUMA :

Encadrer et sécuriser les pratiques de prescription hors AMM sur la base des données recensées par la Commission européenne (article 42 du 1901/2006),



☒ Il est suggéré la mise en place, dans le cadre du règlement révisé, d'un dispositif inspiré du dispositif français des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) afin d'encadrer le hors AMM hors indication(s) autorisée(s) dans le cadre du PIP,

☒ Les registres par pathologies (financement public/privé) permettraient de suivre la sécurité voire l'efficacité (dose/âge-poids) des médicaments en pédiatrie.

#### 4) Actualisation des PIPs :

☒ Le PDCO devrait pouvoir s'autosaisir pour actualiser les PIPs (dérogations pour sécurité, ou autre raison scientifique justifiée),

☒ le lien PDCO-CHMP-PRAC pourrait être renforcé, notamment en augmentant la représentativité du PDCO au CHMP.

#### 5) Recherche et développement – Réseaux :

☒ Favoriser un financement de la recherche en pédiatrie au sein de l'Union européenne (à l'image du programme FP7 antérieur) au moyen d'axes spécifiques pédiatriques, en particulier concernant les méthodes innovantes et les formulations pédiatriques,

☒ Encourager les plateformes multipartenaires privé/public/réglementaires afin d'optimiser la faisabilité et accélérer les programmes de recherche et développement en pédiatrie.

#### 6) Formation et information :

☒ La formation du corps médical, des autorités réglementaires, et des firmes à la pédiatrie et aux essais cliniques en pédiatrie (considéré comme un secteur peu stratégique ou prioritaire) pourrait être encouragée afin de favoriser les bonnes pratiques et de limiter l'utilisation hors AMM (formation aux nouveaux médicaments ou médicaments dont l'information a été modifiée en pédiatrie, ainsi qu'aux risques liés au mésusage et au hors-AMM),

☒ Le développement d'un portail d'informations relatif aux médicaments pédiatriques à destination des familles et jeunes patients, avec un message approprié, faciliterait une utilisation optimisée des médicaments en pédiatrie.

