

UNIVERSITE DE POITIERS

-

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2016

THESE N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

(Arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 2016 à Poitiers

Par Monsieur LE DUIN Maxime

Né le 07 Juillet 1992

« Plan d'Investigation Pédiatrique : nécessité, complexité et spécificités opérationnelles de la mise en œuvre d'un PIP en neuropsychiatrie. »

Composition du jury :

- Président du Jury : Professeur Jean-Christophe OLIVIER
- Directeur de Thèse : Stéphanie RAGOT (Maitre de Conférence, PH)
- Co-Directeur de Thèse : Docteur Fernando PONTES-SOARES (MD, PhD)



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Jean-Christophe OLIVIER de me faire l'honneur de présider le jury pour cette thèse. Je remercie également Mme Stéphanie RAGOT pour m'avoir suivi tout au long de l'écriture de ce projet et pour faire également partie du jury.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Fernando PONTES-SOARES pour m'avoir encadré, pour avoir été toujours très disponible pour me répondre et me donner des orientations à suivre.

Merci à mes parents et à ma sœur pour leur soutien depuis toutes ces années et pour leur contribution à cette thèse ! Un grand merci aussi à Sylvie et Mémé.

Enfin merci à mes amis pour tous ces bons moments passés. Les amis de longue date de Niort, Pierre, Bastien, Rudy, Matthieu, Nazou, Eudes. Les « collègues » de la Fac de Pharma pour avoir rendu très belles ces 6 années d'études à Poitiers. Mais aussi tous les kikis de Montpellier pour cette dernière année absolument inoubliable. On a intérêt à garder le contact !!!

MERCI A TOUS !

LISTE DES ABBREVIATIONS

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Autorité Nationale de Sécurité Sanitaire

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CDRS-R : Children's Depression Rating Scale

CE : Communauté Européenne

CGAS : Children's Global Assessment Scale

CHMP : Committee for Human Medicinal Products

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

CSR : Clinical Study Report

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EI : Effet Indésirable

EMA : European Medicines Agency

Enpr-EMA : European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GAD : Generalized Anxiety Disorder

GCP : Good Clinical Practices

HAS : Haute Autorité de Santé

HUGO : Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest

ICH : International Conference on Harmonisation

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

K-SADS-PL : Kiddie- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime Version

KOL : Key Opinion Leader

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MDD : Major Depressive Disorder

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PAERS : Paediatric Adverse Events Rating Scale

PD : Pharmacodynamique

PDCO : Paediatric Committee

PeRC : Paediatric Research Consortium

PGR : Plan de Gestion des Risques

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PK : Pharmacocinétique

PREA : Paediatric Research Equity Act

PSP : Paediatric Study Plan

PUMA : Paediatric Use Marketing. Authorisation

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIPPS : Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé

SFP : Société Française de Pédiatrie

UE : Union Européenne

WMA : World Medical Association

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Prescriptions hors-AMM en France	25
Table 2. Démographie de la population française	31
Table 3. Distribution de la population mondiale par tranche d'âges (2015, 2050 et 2100)	32
Table 4. Evolution de l'âge médian de la population mondiale entre 1950 et 2100	32
Table 5. Opinions du PDCO sur la "compliance check" des PIP	60
Table 6. Avis rendus sur les demandes de PIP et de dérogations	68
Table 7. Chiffres relatant l'impact de la nouvelle réglementation pédiatrique	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Pyramide des âges en France entre 2007 et 2050	33
Figure 2. Critères d'un épisode dépressif majeur par la HAS.	36
Figure 3. Calendrier de la préparation de la soumission d'un PIP à l'EMA	54
Figure 4. Procédure d'évaluation du PIP	56
Figure 5. Exemple de tableau à remplir pour la modification d'un PIP validé	58
Figure 6. Evolution du nombre de procédures "compliance check" entre 2008 et 2014	60
Figure 7. Centres d'Investigations Cliniques Pédiatriques en France	62
Figure 8. Logo Enpr-EMA	64
Figure 9. Historique de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis	71
Figure 10. Exemple de remplissage d'une grille CDRS-R	87

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	7
TABLE DES MATIERES	8
INTRODUCTION	11
I. Les essais cliniques pédiatriques et leur nécessité :	12
1. Définitions clefs : [5] [6]	12
a- Généralités :	12
b- Autorisation d'essai clinique par l'ANSM :	13
c- Avis Favorable par le CPP :	14
d- Le Promoteur :	14
e- L'Investigateur :	15
f- Les phases de la recherche clinique :[9]	16
Etude clinique de phase I :	16
Etudes clinique de phase II :	17
Etudes clinique de phase III :	17
Etudes clinique de phase IV :	18
2. Textes fondateurs de la recherche clinique :	19
a- Le Code de Nuremberg, 1947 : [11]	19
b- La déclaration d'Helsinki, 1964 : [12]	20
c- La déclaration de Manille, 1981 : [15]	21
d- Autres textes :	22
3. Nécessité d'études pédiatriques :	23
a- La prescription hors-AMM :	23
b- La différence Adulte / Enfants : [21]	25
Quelles sont les principales différences au point de vue PK ? [22]	26
Quelles sont les principales différences au point de vue PD ? [23]	27
c- La situation avant le nouveau règlement européen et les réticences :	28
4. Démographie et épidémiologie de la population pédiatrique :	30
a- Population pédiatrique en France et dans le monde :	30
b- Epidémiologie des pathologies pédiatriques :	33
Alors quelles sont les pathologies cibles où les efforts doivent se concentrer ?	34
c- La Dépression chez les enfants et les adolescents :	35
II. Les Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP) :	39
1. Généralités :	39
a- Les bases du règlement européen : [35]	39
b- Le PDCO : [36]	40

c-	Les reports et dérogations :	_____	42
	Les Reports (« deferrals ») :	_____	42
	Les Dérogations (« waivers ») :	_____	43
d-	Les récompenses et encouragements :	_____	44
2.	Contenu et place du PIP dans le développement clinique d'une molécule :	_____	47
a-	Structure d'un Plan d'Investigation Pédiatrique :	_____	47
b-	Processus de soumission et de validation d'un PIP :	_____	50
	A quel moment du développement soumettre un PIP ? [45]	_____	50
	Quelles démarches réaliser et quelles autorités contacter ? [47]	_____	53
	Quels sont les timelines pour l'évaluation du PIP par le PDCO ?	_____	54
c-	Demande de modification du PIP validé et éléments clés :	_____	57
d-	Demande d'AMM et vérification de la conformité :	_____	58
3.	Organisation de la recherche pédiatrique en Europe et en France :	_____	61
a-	Le Réseau européen de recherche pédiatrique :	_____	61
	Le réseau pédiatrique des CIC (Centres d'Investigation Clinique) :	_____	62
	La Société Française de Pédiatrie (SFP) :	_____	62
	Le réseau de recherche pédiatrique des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (HUGO) :	_____	63
	Le Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS) :	_____	63
	La nouvelle organisation :	_____	64
b-	Procédure de « Worksharing » :	_____	65
c-	Les bases de données européennes EudraCT et Eudrapharm :	_____	65
	La base de données EudraCT :	_____	66
	La base de données Eudrapharm :	_____	67
d-	La publication des décisions et avis des autorités :	_____	67
4.	Comparaison entre les réglementations en Europe et aux Etats-Unis :	_____	69
	PREA, 2003 :	_____	70
	BPCA, 2002 :	_____	70

III. Particularités et problèmes soulevés par un programme de développement pédiatrique :

1.	Développement pédiatrique de l'Agomélatine : [68]	_____	73
a-	Mode d'action et caractéristiques :	_____	73
b-	Mise en place du PIP Agomélatine :	_____	76
c-	Etudes pré-cliniques et cliniques précédentes :	_____	78
2.	L'étude clinique pédiatrique CL3-20098-076 : [68]	_____	79
a-	Présentation :	_____	79
b-	Objectifs de l'étude :	_____	80
c-	Design de l'étude :	_____	81
	Période de screening (3 semaines) :	_____	81
	Période de traitement (12 semaines) :	_____	81
	Période d'extension optionnelle (88 semaines) :	_____	82
	Phase de suivi (1 semaine) :	_____	82

d-	Revue critique des principaux critères d'inclusion :	83
e-	Revue critique des principaux critères d'exclusion :	84
f-	Echelles et scores utilisés :	86
	Children Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R):	86
	Children Global Assessment Scale (CGAS):	87
	Paediatric Adverse Events Rating Scale (PAERS):	88

3. Problèmes soulevés et difficultés rencontrées avec ce programme clinique : _____ 89

a-	Le consentement du patient mineur :	89
b-	La formulation et la voie d'administration :	91
c-	Les examens psychologiques, physiques et biologiques :	92
d-	Les problèmes de recrutement :	93
e-	Statut de l'étude :	94

IV. Bilan et perspectives : _____ 97

CONCLUSION	101
------------	-----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	103
-----------------------------	-----

ANNEXE N°1 : Code de Nuremberg	108
--------------------------------	-----

ANNEXE N°2 : Déclaration d'Helsinki	109
-------------------------------------	-----

ANNEXE N°3 : Déclaration de Manille	113
-------------------------------------	-----

ANNEXE N°4 : Liste des études prioritaires :	114
--	-----

ANNEXE N°5 : Modèle de lettre d'intention de soumettre un PIP	124
---	-----

ANNEXE N°6 : Eléments clefs d'un PIP	126
--------------------------------------	-----

ANNEXE N°7 : Contact des CIC pédiatriques en France	128
---	-----

ANNEXE N°8 : Comparaison des réglementations UE et EU	132
---	-----

ANNEXE N°9 : Design de l'étude CL3-20098-076	133
--	-----

ANNEXE N°10 : Flow chart de l'étude CL3-20098-076	134
---	-----

ANNEXE N°11 : Guide de l'évaluation avec le CGAS	135
--	-----

ANNEXE N°12 : Formulaire d'assentiment pour les 7-8 ans	138
---	-----

RESUME	144
--------	-----

SERMENT DE GALIEN	145
-------------------	-----

INTRODUCTION

En moyenne, un français consomme 48 boîtes de médicaments par an. Il existe sur le marché français, plus de 2.800 substances actives différentes correspondant à plus de 11.000 spécialités pharmaceutiques[1]. En 2015, 39 nouveaux médicaments ou associations de médicaments ont été autorisés par la Commission Européenne et se concentrent sur 12 aires thérapeutiques[2]. Ce résultat actuel a été atteint du fait que depuis près de deux siècles, les médicaments apportent des progrès thérapeutiques continus et permettent aujourd'hui la prise en charge de nombreuses pathologies[3]. Tout cela a été rendu possible grâce aux recherches soutenues et efficaces, mais également grâce à la mise en place progressive d'un système de développement clinique des médicaments, très encadré et performant.

Cependant, les principaux efforts de recherche et développement par les firmes pharmaceutiques ont été concentrés sur les médicaments à destination de la population adulte, délaissant quelque peu la recherche clinique pédiatrique. Des efforts supplémentaires restent donc à fournir dans cette voie. En effet, l'utilisation d'une molécule non indiquée et non testée pour usage pédiatrique peut avoir des conséquences graves et s'avérer préjudiciable pour la santé des enfants (effets indésirables, manque d'efficacité, formulation non adaptée ...).

C'est dans l'optique du développement de la recherche clinique pédiatrique et celle de mettre à disposition des prescripteurs un plus grand nombre de médicaments autorisés pour les enfants, qu'un nouveau règlement européen n°1901/2006 a été mis en place en Janvier 2007. Cette thèse s'intéresse à ce nouveau texte européen et aux difficultés qui peuvent être rencontrées par les industriels pharmaceutiques lors de la mise en œuvre d'études cliniques pédiatriques à travers un exemple concret.

La première partie permettra de revoir les bases essentielles des essais cliniques et la nécessité de promouvoir la recherche clinique pédiatrique. Dans une seconde partie, le nouveau règlement européen sera détaillé afin de comprendre les démarches à effectuer pour les industriels et les enjeux principaux de ce texte. Enfin, à travers un exemple réel de plan d'investigation pédiatrique, nous verrons les difficultés et les problèmes soulevés par des études chez l'enfant.

I. Les essais cliniques pédiatriques et leur nécessité :

Les essais cliniques constituent une phase essentielle du développement de nouveaux médicaments. Ils interviennent à mi-chemin entre la recherche fondamentale en laboratoire, les essais précliniques et la commercialisation de la molécule. Ce long processus que sont les essais cliniques sur l'Homme, va permettre de mettre sur le marché de nouvelles molécules innovantes qui répondront aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ils vont permettre de s'assurer que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques. Il est donc primordial de mener avec soin les différentes phases d'une étude clinique.

Développer des médicaments destinés aux enfants est devenu depuis plusieurs années un objectif majeur de santé publique[4]. Cependant, les bases de la recherche et développement de nouvelles molécules sont bien plus anciennes.

Dans cette première partie, il sera développé l'historique des essais cliniques et les définitions clefs qui permettront de comprendre par la suite les différents enjeux et rôles de chacun, mais aussi l'importance de développer les recherches afin de mettre sur le marché de plus en plus de médicaments pédiatriques répondant aux critères de sécurité et d'efficacité.

1. Définitions clefs : [5] [6]

a- Généralités :

Selon la directive 2001/20/CE [7] du parlement européen et du conseil du 04 Avril 2001, un essai clinique portant sur un médicament est défini comme suit :

« Toute investigation menée chez l'Homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et / ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicament expérimentaux, et / ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicament expérimentaux, et / ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et / ou efficacité. »

Ce grand ensemble résumé par « essais cliniques » regroupe les recherches interventionnelles et non-interventionnelles. Les recherches non-interventionnelles sont des études qui ne requièrent pas « d'interventions », c'est-à-dire qu'il n'y aura pas de différence de prise en charge du patient s'il entre dans un essai clinique ou non. La pratique courante est respectée et aucun examen, aucune action supplémentaire ne lui sera demandé. Classiquement il s'agit de récupérer les données et de les exploiter. Au contraire, les études interventionnelles incluent notamment les recherches biomédicales qui représentent en réalité les études cliniques comme on le voit classiquement.

La définition officielle d'une recherche biomédicale est donnée dans l'article L1121-1 [8] du Code de la santé publique (CSP). Il s'agit de « *Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. [...] Toute recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) et autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).* »

Avant de débiter toute étude clinique sur le territoire français, un certain nombre de prérequis et d'autorisations sont donc demandés. En France, ANSM et CPP sont les deux entités majeures responsables de l'évaluation de la demande d'essai clinique déposée par le promoteur (cf. définition ci-après).

b- Autorisation d'essai clinique par l'ANSM :

Un numéro d'enregistrement EudraCT doit être demandé par le promoteur et ce dernier doit ensuite transmettre la demande d'AEC complète avec tous les documents demandés à l'ANSM. L'ANSM dispose ensuite de 60 jours (qui peuvent être entrecoupés de périodes d'échanges avec le promoteur) afin d'évaluer scientifiquement l'essai proposé. Elle s'appuie sur sa propre expertise et sur celle d'experts externes consultés pour leurs compétences en matière de recherches biomédicales.

D'une manière générale, l'Agence évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.

c- Avis Favorable par le CPP :

Le promoteur d'un essai clinique en France désigne un coordonnateur national référent de l'étude en France parmi les investigateurs (cf. définition ci-après) de l'étude. Il choisit ensuite un CPP dans l'inter-région de cet investigateur. Il s'agit ensuite de déposer le dossier complet au CPP. A la différence de l'ANSM, le CPP n'évalue pas l'aspect scientifique de l'essai mais l'aspect éthique et est chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai. Il évalue également la pertinence des recherches proposées et s'attarde notamment sur les documents d'information et de recueil de consentement éclairé des patients ou des volontaires participants à une étude clinique. Il formule donc un avis portant sur le protocole, l'aptitude des investigateurs, l'adéquation des installations et sur les méthodes et documents à utiliser pour informer les participants.

Ainsi, ANSM et CPP sont complémentaires dans l'évaluation d'une demande d'essai clinique et c'est pourquoi il est indispensable et important d'obtenir l'approbation de ces deux entités avant de démarrer un nouvel essai clinique en France. Comme vu ci-dessus, différents acteurs de ces recherches biomédicales peuvent être identifiés. On distingue notamment le promoteur et l'investigateur, deux acteurs majeurs à la conduite d'un essai clinique.

d- Le Promoteur :

Le règlement européen n°2001/20/CE [7] définit un promoteur d'une étude clinique comme la « *Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et / ou du financement d'un essai clinique.* »

Il est responsable de l'essai et donc assure les déclarations réglementaires, le lancement, le suivi et la clôture de la recherche. Il établit le protocole de recherche, finance le projet et engage sa responsabilité civile.

Ainsi, il assume l'indemnisation des dommages des participants à l'essai dans le cas où le dommage est imputable à sa faute ou à celle d'un intervenant. Il se voit dans l'obligation de souscrire à une assurance garantissant sa responsabilité civile.

e- L'Investigateur :

Le règlement européen n°2001/20/CE [7] définit un investigateur d'une étude clinique comme « *un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'Etat Membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.* »

Avant de débiter l'étude, le promoteur est chargé de désigner des investigateurs au sein de sites d'investigation et doit s'assurer qu'ils sont qualifiés et habilités à diriger des recherches cliniques. L'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche sur son site. Il est responsable du recrutement, de la signature du consentement et du suivi (clinique et biologique) des participants (sains et malades). Il doit également s'assurer de la qualité et de l'adéquation du matériel utilisé, ou encore recueillir les données issues des participants à l'étude et transmettre les effets indésirables au promoteur.

Promoteurs et Investigateurs travaillent donc en collaboration afin de mener à bien les études cliniques et d'obtenir des résultats et données de qualité, exploitables statistiquement. L'objectif commun étant de mettre sur le marché de nouveaux traitements innovants et sûrs permettant une meilleure prise en charge des patients.

Il faut également noter que différents types d'essais cliniques et de « *recherches impliquant la personne humaine* »[8] sont possibles et doivent être bien différenciés. Le développement clinique d'une nouvelle molécule jusqu'à sa commercialisation est long et passe par différentes étapes.

Un plan de développement clinique pour une molécule est donc décomposé en études de différentes phases, qui ont chacune leur propres objectifs et qui sont essentielles les unes tout autant que les autres. Il faut tout d'abord noter que la classification en « phase » s'adresse uniquement aux recherches cliniques sur les médicaments administrés à l'Homme qui sont eux-mêmes précédées par la recherche pré-clinique. Cette étape préalable est essentielle et permet d'évaluer l'intérêt potentiel de nouvelles molécules dans une pathologie. Ces molécules sont testées sur des modèles cellulaires et/ou animaux.

f- Les phases de la recherche clinique :[9]

Généralement, un essai clinique chez l'Homme peut être découpé en 4 phases distinctes.

Etude clinique de phase I :

Il s'agit de la première administration à l'Homme. Cette première étape consiste donc en une évaluation de la tolérance et de la toxicité de la nouvelle molécule. L'administration est généralement faite à un petit groupe de volontaires sains (sauf en oncologie) qui sont rémunérés pour la participation au protocole. Ces études sont réalisées dans des centres spécialisés et agréments. Chaque volontaire est répertorié dans un fichier national afin de s'assurer que la participation aux études cliniques ne devienne pas une source de revenu (maximum 4000 € / an).

Au cours des études de phase I, l'objectif est de déterminer la dose maximale tolérée (sans effets secondaires majeurs) chez l'Homme en utilisant des méthodes d'escalade de dose mais également de caractériser la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) du candidat médicament.

Cette première phase du développement clinique d'une nouvelle molécule est donc indispensable puisqu'elle permet d'établir les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de réaliser une première évaluation du devenir de cette molécule une fois administrée chez l'Homme.

Etudes clinique de phase II :

La seconde phase des essais cliniques est réalisée cette fois chez des patients ayant la pathologie ciblée par la nouvelle molécule.

La population est cependant toujours limitée et homogène. Il s'agit de la première administration chez le malade, qui participe à l'étude après avoir signé un consentement de façon libre et éclairée. Le participant à l'étude peut également arrêter sa participation à tout moment, dès qu'il le souhaite. L'objectif de cette étape est de vérifier l'efficacité de la molécule administrée à des patients. Il faut donc confirmer les propriétés pharmacodynamiques (effets de la molécule sur l'Homme) observées chez l'animal et poursuivre les études pharmacocinétiques initiées en phase I. Ces essais vont également permettre de déterminer une posologie optimale et d'identifier avec une certaine précision les principaux effets indésirables de la molécule à l'étude ou encore les possibles interactions médicamenteuses.

Cette étape est également déterminante. Elle conditionne le lancement des études de phase III et détermine les conditions d'utilisation (posologie, durée de traitement) du potentiel médicament. Si des résultats négatifs ressortent de ces études alors le développement clinique de la molécule peut s'arrêter. Des dépenses importantes auront alors été mises en jeu pour des résultats nuls.

Etudes clinique de phase III :

Les études de phase III sont également appelées études pivot. Elles sont majeures pour constituer le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par la suite.

La recherche est cette fois menée au sein d'une population de malades à laquelle le traitement est destiné mais l'échantillon est de plus grande envergure afin d'obtenir des données solides et exploitables. La durée de l'étude est généralement plus longue.

L'objectif des études de phase III est de démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer le rapport bénéfice / risque. Pour cela, sont mis en place des essais comparatifs où la molécule en développement est comparée à un ou plusieurs traitements de référence (ou à un placebo). Ainsi, on peut observer si le médicament apporte un réel bénéfice dans la prise en charge de la pathologie ciblée. On recherche pour cette étape, à mener des études puissantes, à fort impact. L'étude idéale est une étude randomisée, en double aveugle versus un traitement de référence. Cela permettra d'avoir des résultats exploitables statistiquement, d'établir des recommandations pour l'usage futur et de réellement déterminer les principales interactions médicamenteuses et effets indésirables majeurs.

A l'issue de ce programme de développement clinique et après avoir mené les différentes phases, le promoteur peut soumettre les résultats à l'ANSM ou à l'EMA afin de faire la demande de commercialisation du médicament. Une fois, l'AMM obtenue, le médicament est sur le marché et peut être prescrit dans les conditions prévues par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Etudes clinique de phase IV :

Enfin, il existe une dernière catégorie d'études qui sont menées après la commercialisation. Elles sont appelées phase IV ou post-AMM. Ces essais visent à collecter des informations supplémentaires une fois que le médicament est commercialisé et utilisé à grande échelle dans des conditions de vie réelle. Elles aboutissent à une meilleure connaissance du médicament puisque l'on évalue la tolérance globale. Des effets indésirables plus rares et non mis en évidence lors des phases précédentes pourront être colligés au cours de ces études post-AMM.

Le développement clinique d'une molécule est donc long et coûteux mais permet d'assurer que les nouvelles molécules qui seront sur le marché répondent aux critères de sécurité, de qualité et d'efficacité. Le schéma est le même pour les études pédiatriques avec certaines spécificités qui seront revues et détaillées dans la seconde partie. Afin d'étayer cette thèse, un exemple concret d'étude clinique pédiatrique (Partie III) suivi au sein des Laboratoires Servier, sera présenté. Il s'agit d'une recherche biomédicale, de phase III randomisée et en double aveugle menée chez des enfants âgés de 7 à 17 ans. Le médicament à l'étude est évalué en comparaison à un traitement de référence et à un placebo.

2. Textes fondateurs de la recherche clinique :

Le développement clinique d'un médicament est un processus très encadré. Les essais qui peuvent être menés chez l'Homme sont régis par de nombreux textes et lois et sont évalués par des autorités compétentes dans chaque pays. Il existe des règles internationales applicables à tous les essais cliniques. Elles sont issues de textes fondateurs et historiques qui seront développés ci-dessous.[10]

a- Le Code de Nuremberg, 1947 : [11]

Ce code est le premier à définir des principes et des critères à suivre, afin de mener des expérimentations sur l'être humain. Il fait suite aux différentes expériences « médicales » de la seconde guerre mondiale menées par des médecins sur des détenus de camps de concentration. A l'issue du procès des médecins de Nuremberg, ce code ressort 10 critères fondamentaux pour la recherche clinique et devient un texte fondateur de l'éthique médicale moderne.

Les principes sont axés sur l'obtention du consentement libre et éclairé du participant et sur le rationnel de la conduite d'une expérimentation. Elle ne doit pas être sans nécessité et doit se baser sur des faits scientifiques solides (essais pré-cliniques). Enfin, l'essai doit impérativement éviter toute souffrance physique ou mentale au sujet. Les 10 critères peuvent être retrouvés en **ANNEXE N°1**.

Encore aujourd'hui tous ces principes de base restent applicables pour la conduite d'un essai clinique dans quelque pays que ce soit.

b- La déclaration d'Helsinki, 1964 : [12]

Quelques années après que le code de Nuremberg ait posé les jalons et les fondements de la protection des participants aux recherches cliniques, la déclaration d'Helsinki en Juin 1964 réaffirme et amplifie ce principe. Ce document a été adopté par l'Association Médicale Mondiale (WMA). Elle développe la protection des personnes, particulièrement les personnes vulnérables comme les femmes et les enfants. Elle renforce le consentement libre, autonome et éclairé du sujet et lance la création des comités d'éthique.

Ce texte est régulièrement réactualisé et sa dernière mise à jour date de 2013, au Brésil lors de la 64ème assemblée générale de la WMA[13]. Cette dernière actualisation s'adresse notamment aux médecins (**ANNEXE N°2**). Dans le cadre de la recherche médicale, la priorité du médecin doit rester la protection de la personne. Pour garantir cette protection des précautions particulières sont nécessaires :

- Tout protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique indépendant qui peut en suivre le déroulement
- Un essai doit respecter les lois et règlements en vigueur du pays où il est effectué

Sont également abordés les problèmes d'accès aux soins pour les pays disposant de moins de ressources et pour qui la recherche clinique peut être une solution. Enfin, cette mise à jour insiste sur l'importance du partage et de la diffusion des informations issues de la recherche clinique.

Cela reste donc encore aujourd'hui plus de 50 ans après sa création, un texte essentiel de la recherche clinique puisque rassemblant en moins de 2000 mots, l'ensemble des principes éthiques et recommandations pour les acteurs de la recherche clinique. [14]

c- [La déclaration de Manille, 1981 : \[15\]](#)

Ce texte a été mis en place conjointement par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et par le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS). Il regroupe un ensemble de directives internationales sur l'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

Manille donne un cadre politique à la Déclaration d'Helsinki en proposant des normes internationales afin de limiter les dérives parfois constatées aux cours d'essais dans des pays à la réglementation inexistante ou trop permissive. **(cf. ANNEXE N°3)**

Un paragraphe [15] aborde la recherche clinique pédiatrique. Il stipule :

« Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possible, est toujours nécessaire. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal. Les enfants ne devront en aucun cas participer à des recherches ne recelant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance. »

La déclaration de Manille est donc un des premiers textes à établir aussi clairement des directives sur la recherche clinique pédiatrique. Ces principes-là sont toujours d'actualité et ont notamment été repris et consolidés avec l'introduction du nouveau règlement européen n°1901/2006 entré en vigueur en 2007.

d- Autres textes :

A côté de ces 3 textes fondateurs et historiques, des règlements et lois plus modernes sont venus réaffirmer, consolider et compléter ces premiers textes. On peut citer les *Good Clinical Practice de l'International Conference of Harmonisation* (GCP ICH)[16] publiés en 1996 et mis en place en 1997. Ces bonnes pratiques cliniques (Directives ICH E6)[17] s'appuient sur la déclaration d'Helsinki et incluent la préservation des droits de l'Homme durant les essais cliniques. L'objectif fondamental des principes de GCP est de protéger les droits des sujets de tests et de garantir l'intégrité des résultats des études. En 2000, l'ICH a publié une nouvelle directive, cette fois sur les essais cliniques pédiatriques (E11). Ce fut en Europe la principale référence en matière de recherche pédiatrique, dont l'objectif était d'encourager le développement international des médicaments spécifiquement destinés à une utilisation en pédiatrie. Cette directive a, par la suite, largement été reprise dans le nouveau règlement européen n°1901/2006.

Aujourd'hui le respect des BPC est obligatoire afin de mener une étude clinique. Les différents acteurs doivent être formés à ces règles avant de participer à un essai sur l'Homme. Les BPC ont le double objectif de protéger les droits des participants à des projets de recherche clinique et permettent l'assurance de la crédibilité et de la qualité des données des essais cliniques.

A l'échelle française, de nombreux textes sont pris en compte dans les pratiques actuelles et permettent d'assurer aujourd'hui une éthique certaine dans le déroulement des études cliniques. La loi Huriet Sérusclat en 1988, les différentes lois de bioéthiques, la loi de santé publique de 2004 et plus récemment la loi Jardé de 2013 encadrent la recherche clinique en France en complément des règlements européens et des directives internationales. Les essais incluant des mineurs sont soumis à des critères encore plus stricts. Ainsi, les titulaires de l'autorité parentale et le mineur lui-même (s'il est en mesure de comprendre les explications données) doivent exprimer un consentement éclairé pour que l'essai soit réalisé.

3. Nécessité d'études pédiatriques :

Depuis quelques années, la recherche clinique en pédiatrie est devenue un enjeu majeur et le nombre d'essais cliniques menés dans ce domaine est en constante augmentation. En effet, des accidents graves, liés aux effets toxiques de certains médicaments, ont attiré l'attention sur la particularité des effets des médicaments notamment chez le nouveau-né et le jeune enfant. Un des drames les plus connus est celui du Thalidomide à la fin des années 1950, qui a touché plus de 12.000 nouveau-nés dans le monde.

Ainsi, alors que pendant de longues années on considérait la recherche clinique pédiatrique comme non éthique, on considère aujourd'hui qu'il est important d'augmenter le développement clinique de médicaments à destination des enfants afin d'avoir un large choix de médicaments disponibles et autorisés (et donc sûrs) pour la prise en charge des différentes pathologies rencontrées pour cette tranche de la population.

Nous allons donc voir dans cette partie pourquoi il est important de développer des médicaments pédiatriques et pourquoi la réalisation de ces études est indispensable pour assurer non seulement une efficacité mais aussi une sûreté maximale.

a- La prescription hors-AMM :

Actuellement, pour certaines maladies ou certains troubles, les enfants ne bénéficient pas de traitements adaptés / autorisés pour leur âge. C'est surtout le cas pour les maladies graves et rares mais pas uniquement. Les médecins sont souvent amenés à prescrire aux enfants des médicaments conçus pour les adultes, ce qui peut avoir des conséquences graves voire dramatiques.

En effet, le plus souvent les pathologies retrouvées chez l'enfant ont été largement étudiées chez l'adulte et l'expression de la maladie est très similaire. Cependant, la plupart des médicaments disponibles sur le marché pour le traitement d'une affection donnée, sont autorisés uniquement chez l'adulte.

Les études cliniques ayant été réalisées chez l'adulte, les résultats soumis lors de la demande de mise sur le marché ne concernent que cette population. Le médicament possède donc une AMM uniquement chez l'adulte.

Si un médecin suit au pied de la lettre la loi, il ne peut donc pas prescrire un médicament efficace chez l'adulte pour un enfant et donc pratiquer une prescription hors-AMM. Cependant, dans la pratique courante, ce cas de figure se présente très régulièrement et les médecins sont donc obligés de prescrire ces médicaments non autorisés chez l'enfant et de faire des « adaptations ». En fonction de la pathologie, de l'âge de l'enfant, de son poids et en se basant sur d'autres critères de façon empirique, les médecins vont partir des recommandations de prescription chez l'adulte pour l'adapter chez l'enfant : [18]

- Diminution de la dose journalière et / ou de la dose par prise
- Diminution de la durée de traitement
- Modification de la galénique : par exemple, écraser des comprimés trop gros, non adapté à l'enfant

Cela expose clairement les patients à un risque accru lors de la prise du médicament. Comme on va le voir après, les enfants sont différents des adultes et ne sont pas simplement des « petits adultes ». La survenue d'évènements indésirables non identifiés chez l'adulte est possible, tout comme l'inefficacité du traitement prescrit et l'aggravation de la pathologie. Une étude parue en Janvier 2015 [19] chiffre ces prescriptions pédiatriques hors AMM en France. On peut y voir qu'elles sont très fréquentes et concernent plus d'un tiers des prescriptions (37,6 %). Les écarts constatés sont le non-respect de la posologie, de l'âge, de la voie d'administration et enfin des contre-indications. Une étude préalable [20] indiquait que cette forte proportion de prescriptions hors AMM était associée à une hausse significative des effets indésirables (risque multiplié par 3,44). Ces prescriptions hors AMM sont même en légère augmentation.

Une étude similaire de 2000, chiffrait à 31 % cette pratique en France, avec une grande majorité de ces prescriptions chez les nouveau-nés. (cf. tableau ci-dessous)

Utilisation hors AMM, France		
	Nb de prescription	Hors AMM
Nouveau-né	116	70%
Bébé	1327	27%
Enfants	896	30%
Adolescent	84	35%
Total	2423	31%

Chalumeau M, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 502-5.

Article complet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/?tool=pubmed>

Table 1. Prescriptions hors-AMM en France

La prescription pédiatrique en dehors des indications officielles s'est développée principalement en raison des manques de la recherche : les médicaments mis sur le marché ont été insuffisamment évalués chez l'enfant, d'où l'absence d'indications, posologies, données de tolérance spécifiques.

Le développement clinique pédiatrique ne doit donc pas être négligé par les industriels puisque le manque de molécules disponibles pour les enfants les prive de produits spécialement conçus pour eux, avec un schéma posologique adapté et une forme pharmaceutique adéquate. Elle les prive également des innovations thérapeutiques ou de l'accès à certaines formulations galéniques. Il est à noter que si le médecin ne pouvait prescrire que des médicaments avec une AMM, bon nombre de jeunes patients ne recevraient aucun traitement ...

b- La différence Adulte / Enfants : [21]

La physiologie humaine est un système d'une extrême complexité, notamment chez l'enfant où les organes, le métabolisme, l'immunité évoluent chaque année de la naissance à l'adolescence. Il est donc nécessaire de mener des études spécifiques chez l'enfant pour prendre en compte les paramètres physiologiques particuliers aux tranches d'âge concernées ainsi qu'évaluer les effets à long terme.

Il ne faut donc pas faire le raccourci que les enfants sont des adultes miniatures, comme on a pu le voir plus haut. En effet, il existe de nombreuses différences que ce soit au niveau de la physiologie, de la pharmacocinétique (devenir du médicament dans l'organisme) ou de la pharmacodynamie (effet du médicament). Or, l'étude de ces paramètres permet de déterminer la posologie, la durée de traitement, la voie d'administration et d'assurer un équilibre bénéfice / risque favorable au patient.

Quelles sont les principales différences au point de vue PK ? [22]

L'absorption est la première étape impactée. Il s'agit du phénomène de passage du médicament du site d'administration à la circulation sanguine. Plusieurs facteurs entrent en jeu et influent sur la quantité de principe actif qui sera finalement disponible dans le sang. La surface de la peau rapportée au poids est deux fois plus importante chez les enfants que chez un adulte et est donc à prendre en compte lors de l'élaboration du médicament à administrer par voie cutanée. De plus, la surface de l'intestin et sa perméabilité sont plus importantes chez un enfant, alors que le transit et temps de passage du médicament dans le corps sont des paramètres plus lents que chez un adulte. Enfin la fonction pancréatique est immature chez les enfants de moins d'un an. Ces grandes différences modulent l'absorption du médicament et donc la dose efficace disponible dans la circulation sanguine.

La distribution est également modifiée chez un enfant. En effet, une molécule est transportée par des protéines plasmatiques puis plus un médicament est lipophile, plus il passe dans les cellules cibles et entraîne un effet. Or, un enfant possède une proportion d'eau dans le corps plus importante, une masse grasseuse moindre et une concentration plus faible de protéines plasmatiques. On considère donc qu'à une même dose, un médicament chez l'adulte peut rapidement devenir un poison chez l'enfant.

L'étape de métabolisation du médicament est également différente. Le foie est l'organe principal du métabolisme des médicaments administrés. Chez l'enfant et notamment chez le nouveau-né de nombreux organes sont encore immatures, c'est le cas du foie. Ainsi, ce dernier n'est pas mature et ne possède pas encore l'arsenal enzymatique complet afin de métaboliser les différentes molécules administrées.

Enfin l'élimination est aussi impactée. Comme pour le foie, le rein est encore immature chez cette population (surtout les tranches d'âges les plus jeunes). Cela va entraîner une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire moins efficace et donc une élimination réduite du médicament.

Les différences pharmacocinétiques entre enfants et adultes vont toutes dans le même sens, à savoir une plus grande dose disponible dans les tissus et une élimination réduite chez l'enfant. En conséquence, la demi-vie du médicament est rallongée chez l'enfant ce qui peut entraîner des effets toxiques plus importants et / ou non identifiés lors d'études préalables chez l'adulte.

Quelles sont les principales différences au point de vue PD ? [23]

Un médicament possède un effet principal qui est recherché et qui permet d'assurer le traitement d'une pathologie donnée, mais peut également présenter des effets non souhaités, c'est-à-dire indésirables.

La principale différence observée entre les adultes et la population pédiatrique à l'origine d'une modification des effets (recherchés ou non) d'un médicament, est la maturation des organes. Ainsi, de nombreux organes et systèmes sont en développement jusqu'à l'âge d'un an (rein), de 2 ans (système pulmonaire), de 12 ans (système immunitaire) voir même jusqu'à l'âge adulte (systèmes nerveux, reproducteur, squelettique ...). Cela explique donc les différences que l'on peut observer dans la réponse thérapeutique à un médicament ainsi que dans l'apparition des effets indésirables en fonction de la population étudiée. Dans certains cas, des effets non recherchés surviennent exclusivement chez les enfants. Des études chez l'adulte et une extrapolation à l'enfant ne suffisent pas et ces méthodes peuvent même s'avérer dangereuses.

De plus, certaines pathologies ne se développent que chez l'enfant, ce qui rend encore plus indispensable ce type d'études. Il faut notamment s'assurer que les nouveaux médicaments n'ont aucune influence sur la croissance et le développement de l'enfant.

Enfin, même si l'on prend la catégorie des moins de 18 ans, il existe de très grandes différences sur tous les plans entre un nouveau-né et un adolescent par exemple. Cette population est donc très hétérogène et c'est pourquoi, les études doivent être menées dans tous les sous-groupes afin de définir et caractériser au mieux le profil des candidats médicaments.

Lorsqu'il n'existe pas de forme adaptée, des médicaments pour adultes seront probablement administrés aux enfants qui en auront besoin, mais sans avoir été bien évalués, au risque de survenue d'effets indésirables éventuels. Il est donc nécessaire, pour une meilleure efficacité et sécurité, de tester sur les enfants et les adolescents, les médicaments qui leur sont destinés avant la généralisation de leur usage et d'éviter au maximum l'extrapolation aux enfants des données obtenues chez l'adulte lors d'essais cliniques précédents. Il est également nécessaire d'avoir des présentations galéniques adaptées à l'enfant qui, avant 6 ans, a des difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules. Des formes liquides ou en granules sont nécessaires et recommandées. Il faut, autant que possible, trouver des goûts, des saveurs, des présentations qui lui conviennent.

c- La situation avant le nouveau règlement européen et les réticences :

Il y a donc un réel besoin d'informations scientifiquement solides et prouvées par des essais cliniques randomisés, pour mesurer les effets bénéfiques et les effets indésirables des médicaments adaptés aux enfants.

Cependant, avant la mise en place du nouveau règlement européen sur les essais cliniques pédiatriques de 2007, il existait un véritable manque. Les nouvelles molécules étaient principalement développées par les industriels pour des indications chez l'adulte. Généralement, il n'y avait aucune information collectée chez les enfants et donc pas d'AMM obtenue pour la prise en charge de cette population.

Comme détaillé dans le partie II, ce texte a justement été mis en place afin de redynamiser la recherche clinique pédiatrique et de mettre sur le marché à disposition des prescripteurs, le plus grand nombre de solutions thérapeutiques possibles.

Il existe donc encore aujourd'hui un manque de médicaments pédiatriques.[24]
Plusieurs raisons peuvent l'expliquer :

- **Etroitesse du marché :** les pathologies spécifiques à cette tranche de la population sont en général des maladies rares. Ainsi, les investissements très lourds qui peuvent être faits par les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas forcément rentables et le pari peut être risqué. Les essais cliniques coûtent chers et peuvent s'arrêter avant même l'obtention de l'AMM. Enfin, si l'AMM est obtenue, le marché peut ne pas être très rentable si le prix fixé n'est pas très élevé et que la maladie est rare.
- **Difficultés et complexité des essais pédiatriques.** Si la recherche chez les adultes est très encadrée, alors celle chez les enfants l'est encore plus. La charge administrative sera plus importante, des difficultés techniques et logistiques peuvent rapidement être rencontrées lors de la conduite de ce type d'études (formulations galéniques, consentements spécifiques ...)
- **Ethique des essais cliniques pédiatriques.** L'enfant est une personne vulnérable. Laisser son enfant participer à un essai clinique est parfois difficile pour les parents. Le suivi peut paraître lourd et la réalisation d'investigations invasives non acceptée par les parents. Il existe donc des difficultés supplémentaires pour recruter des enfants pour les essais cliniques.
- **Prix des médicaments pédiatriques :** Contrairement à la réglementation des médicaments orphelins, le prix de ces nouveaux médicaments pédiatriques n'est pas encadré en France comme dans la plupart des 27 états membres. En raison du petit volume de la population, ces médicaments ne sont potentiellement pas rentables à moins de choisir de développer des médicaments «orphelins» pédiatriques.

Les associations de patients, les firmes pharmaceutiques et les autorités de santé ont donc un rôle primordial à jouer afin d'accroître la connaissance, la faisabilité et l'acceptabilité de ces recherches cliniques pour l'enfant.

C'est dans cette optique qu'a été adopté le règlement européen (CE) n°1901/2006. Il prévoit des incitations pour les industriels mais également des obligations à entreprendre des recherches pédiatriques. Le but, développer des nouveaux médicaments pédiatriques et s'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité. Aujourd'hui la liste des médicaments autorisés en pédiatrie est disponible et mis à jour régulièrement sur la base de données Eudrapharm, accessible sur Internet. Il reste encore beaucoup de travaux à effectuer pour rattraper ce retard puisque les enfants représentent une tranche très importante de la population mondiale.

4. Démographie et épidémiologie de la population pédiatrique :

Une des motivations à stimuler la recherche clinique pédiatrique en France et dans le monde est la part importante que représente la tranche d'âge des moins de 18 ans au sein de la population globale.

a- Population pédiatrique en France et dans le monde :

Selon l'INSEE [25] (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), la population française est estimée à 66 627 602 au 1^{er} Janvier 2016. Si l'on regarde, la population pédiatrique, c'est-à-dire les enfants nés après 1998, le chiffre est estimé à 14 816 228 individus. (Cf. tableau ci-dessous)

2016	Hommes	Femmes	Ensemble	2010	
Nouveaux-nés (0 - 2 ans)	794 575	759 621	1 554 196	1 640 973	
Enfants (2 - 11 ans)	3 810 682	3 633 326	7 444 008	7 225 107	
Adolescents (11 - 18 ans)	2 977 780	2 840 244	5 818 024	5 496 769	
			14 816 228	22.2 %	14 362 849
Reste de la population	24 708 250	27 103 124	51 811 374	50 664 036	
Total			66 627 602	65 026 885	

Table 2. Démographie de la population française

Comme on peut le voir dans ce tableau récapitulatif de la démographie en France, les moins de 18 ans représentent près d'un quart (22%) de la population totale française. En particulier la tranche d'âge 2 – 11 ans qui représente à elle seule la moitié des mineurs. On compte dans cette catégorie, 48.8% d'individus de sexe féminin pour 51.2% d'individus de sexe masculin.

Si l'on regarde l'évolution de cette partie de la population depuis 2010, les chiffres montrent que la variation est minime et que cette tranche est très stable. En effet, bien que la population française compte près de 1.5 millions d'habitants en plus, la part de la population pédiatrique en France a simplement augmenté de 0.1%, passant de 14.3 millions à 14.8 millions d'enfants en 6 ans. La répartition entre les différentes tranches d'âges demeure également très proche de celle de 2016.

Sur le plan mondial, si l'on prend les chiffres fournis par l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques) en 2015, la population totale s'élève à près de 7.4 milliards d'habitants.[26] La population pédiatrique de moins de 18 ans atteint elle les 2.5 milliards. Ainsi, 33% de la population mondiale est âgée de moins de 18 ans, ce qui est un chiffre considérable. Ce chiffre est notamment porté par les pays en voie de développement qui voient leur population rajeunir, à la différence des pays européens plus développés et dans lesquels la population est vieillissante.

Que ce soit au niveau français ou sur le plan mondial, les enfants représentent une part très élevée de la population globale. Il paraît donc impensable de ne pas développer de médicaments spécifiques, étudiés et caractérisés à destination de cette population considérable.

Cependant, cette tendance à la stabilité ne reflète pas les prévisions pour les années à venir. En effet, on peut voir dans les deux tableaux ci-dessous les estimations sur la démographie mondiale en 2050 et en 2100. [27]

Country or area	2015				2050				2100			
	0-14	15-59	60+	80+	0-14	15-59	60+	80+	0-14	15-59	60+	80+
World	26.1	61.7	12.3	1.7	21.3	57.2	21.5	4.5	17.7	54.0	28.3	8.4

Table 3. Distribution de la population mondiale par tranche d'âges (2015, 2050 et 2100)

Country or area	Median age (years)					
	1950	1980	2015	2030	2050	2100
World	23.5	22.5	29.6	33.1	36.1	41.7

Table 4. Evolution de l'âge médian de la population mondiale entre 1950 et 2100

On peut voir à l'aide de ces données que la proportion des moins de 15 ans dans la population mondiale va très clairement diminuer pour passer de 26.1% en 2015 à 17.7% en 2100. Au contraire, la part des personnes de plus de 60 ans va considérablement augmenter pour atteindre quasiment 30% en 2100. On estime, par exemple en France, qu'en 2060, une personne sur trois aura ainsi plus de 60 ans. [28] Cette forte augmentation de cette tranche d'âge est transitoire et correspond au passage à ces âges des générations du baby-boom.

De plus, si on regarde l'âge médian de la population mondiale, il va passer de 29,6 ans actuellement à 41,7 ans en 2100, ce qui appuie très clairement l'évolution vers un vieillissement de la population.

Il ne faut pas pour autant arrêter le développement de médicaments pédiatriques sous prétexte que la part de la cible dans la population mondiale va diminuer. En effet, bien que la part diminue, le nombre continue à augmenter au fil des années. Le comparatif avec la répartition de la population française par âge peut être retrouvé sur la pyramide des âges ci-dessous.

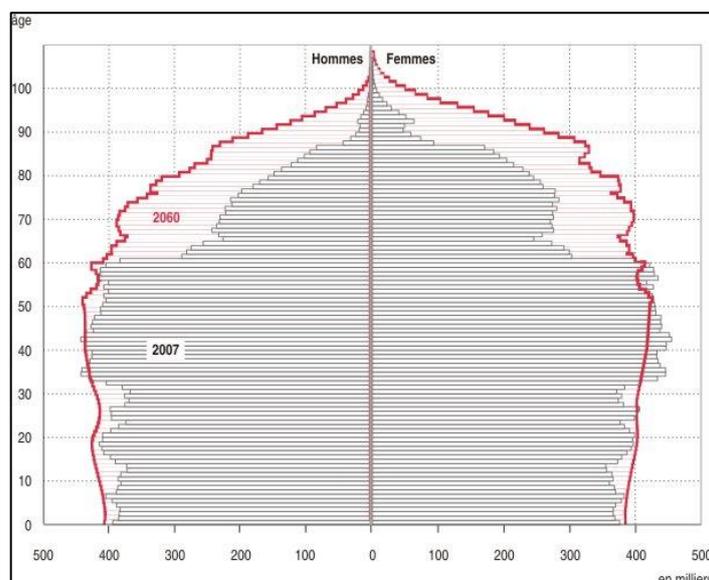


Figure 1. Pyramide des âges en France entre 2007 et 2050

b- Epidémiologie des pathologies pédiatriques :

Comme on a pu le voir précédemment, on ne dénombre pas moins de 2,5 milliards de jeunes de 0 à 18 ans dans le monde. Cela représente donc un défi primordial et considérable de développer et commercialiser des médicaments pour couvrir tous les besoins de cette population et assurer une prise en charge sûre et efficace. En 2015, l'ONU [29] a chiffré le nombre de décès dans cette tranche de la population : [30]

- 2,7 millions de décès annuels chez les nouveau-nés (0 – 2 ans)
- 5,9 millions de décès annuels chez les moins de 5 ans
- 1,3 millions de décès annuels chez les adolescents (11 – 18 ans)

On compte parmi les causes de décès, un grand nombre de décès évitables : maladies transmissibles et non transmissibles, troubles mentaux (dont la dépression), traumatismes et violences, malnutrition, complications de la grossesse et de l'accouchement et enfin le défaut ou le non accès aux services de soins de santé. Bien qu'un certain nombre de ces décès soit imputable à des problèmes sanitaires, d'accès aux soins ou encore de précarité, le manque de certains médicaments destinés à la population pédiatrique joue vraisemblablement aussi un rôle dans ce nombre important de décès chez les moins de 18 ans.

En France, selon un rapport sur « *L'Etat de santé de la population en France* »[31], de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, les enjeux à prendre en compte pour la santé de l'enfant sont centrés sur trois thématiques : le surpoids et l'obésité, la couverture vaccinale et les accidents de la vie courante. Si on regarde les affections qui touchent les plus jeunes comptabilisées avec les motifs de consultations auprès des généralistes, on remarque qu'en 2014, les jeunes consultent principalement pour des affections pulmonaires, des maladies infectieuses et parasitaires et pour des facteurs externes influençant l'état de santé.

Alors quelles sont les pathologies cibles où les efforts doivent se concentrer ?

Sur les 5,9 millions d'enfants décédés en 2015 dans le monde, 52% sont décédés des suites de maladies transmissibles, principalement de pneumonies, diarrhées ou du paludisme. Concernant les 1,3 millions d'adolescents décédés en 2015, on recense cinq principales causes de décès : les accidents de la route, le VIH, les suicides, les affections pulmonaires et la violence interpersonnelle. Les axes principaux de développement sont donc une meilleure prise en charge des maladies périnatales et infantiles, ainsi que la recherche et développement de médicaments afin de traiter les maladies infectieuses. De plus, la prise en charge psychologique et médicamenteuse des troubles mentaux des adolescents pourrait permettre d'éviter des décès et notamment des suicides. L'essai présenté en partie III a donc toute sa place vis-à-vis des besoins pédiatriques.

Rappelons que le manque de médicaments pédiatriques existe surtout pour des maladies rares et certains troubles spécifiques à cette population. La recherche clinique et les revues systématiques des données factuelles sont essentielles pour élaborer des interventions efficaces et combattre les problèmes qui apparaissent. Afin d'orienter les promoteurs dans le développement de médicaments pédiatriques, l'EMA publie régulièrement sur son site une liste des médicaments prioritaires sur lesquels mener des études pédiatriques.

c- La Dépression chez les enfants et les adolescents :

L'étude clinique que j'ai suivie au sein des Laboratoires Servier évalue la sécurité et l'efficacité de l'emploi de l'Agomélatine chez des patients de 7 à 17 ans souffrant d'un syndrome dépressif modéré à majeur. Nous venons de voir que l'amélioration de la prise en charge de la santé mentale de cette tranche de la population était importante puisqu'elle pouvait permettre notamment d'agir sur les suicides. Chaque année, on déplore près de 1.000 décès par suicide chez les moins de 24 ans[32]. Au moins 40.000 adolescents tentent de se donner la mort chaque année. Cela représente la seconde cause de décès dans cette catégorie d'âge (15%), après les accidents de la circulation. La dépression multiplie par 30 le risque de suicide et est donc la première cause de la tentative de suicide.

L'épisode dépressif est en effet également caractérisé chez les enfants (à partir de 7 – 8 ans) et chez les adolescents (11 – 17 ans), pas seulement chez les adultes. Il s'agit d'une affection invalidante avec une déficience psychosociale et familiale significative, un risque élevé de suicide et une espérance de vie réduite. Si cette pathologie débute dans l'enfance, les taux de prolongation et/ou de récurrence à l'âge adulte sont très élevés.

Selon la cinquième édition du DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux) publié par *l'American Psychiatric Association* en Mai 2013, l'épisode dépressif est défini comme suit : [33]

- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
- N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.
- (1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
 - (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - (3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
 - (4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 - (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 - (6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 - (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 - (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - (9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Figure 2. Critères d'un épisode dépressif majeur par la HAS.

La prévalence de ces épisodes dépressifs majeurs en Europe est approximativement de 0,5 - 2,5% chez les enfants et augmente avec la puberté pour atteindre 0,4 – 8,3% chez les adolescents.

En France, on compte près de 3 millions de personnes dépressives et on estime que 10 à 20% d'entre elles peuvent présenter un jour un syndrome dépressif majeur. Chez les plus jeunes, même impact, un rapport de l'OMS [34] révèle que la dépression est la principale cause de maladie et de handicap chez les garçons et les filles de 10 à 19 ans. Entre 4 et 6% des adolescents français sont touchés, ce qui représente 1 adolescent sur 20 avec une prédominance féminine.

Les adolescentes entre 15 et 19 représentent le groupe ayant le taux de tentative de suicide le plus important, toutes catégories d'âge confondues. Il y a également un fort risque de sous-estimation de cette affection chez les enfants étant donné le diagnostic compliqué à poser pour les médecins spécialistes.

La prise en charge classique consiste en l'instauration en première ligne d'une psychothérapie puis d'antidépresseurs en seconde intention, toujours associés au conseil psychologique. Il faut noter que 50 à 60% des dépressifs sont mal pris en charge ou ne sont pas traités du tout.

Dans la catégorie d'âge cible de l'étude (7 – 18 ans), beaucoup de prescriptions se font hors-AMM étant donné que seule la Fluoxétine a une indication chez les plus de 8 ans au niveau Européen. Développer et proposer un nouvel antidépresseur pour cette cible correspond donc parfaitement aux besoins pédiatriques et aux enjeux de santé publique pour cette catégorie d'âge puisque l'OMS considère notamment que cinq des dix pathologies préoccupantes du 21^{ème} siècle relève de la psychiatrie. [35]

Le développement de médicaments à usage pédiatrique est un enjeu mondial. Il permettra une meilleure prise en charge des pathologies de l'enfant et limitera les affections et les décès au sein de cette population. Les promoteurs peuvent être réticents à débiter des études cliniques de ce type au vu de la difficulté et de l'étroitesse du marché.

Cependant, il paraît aujourd'hui non éthique d'empêcher l'accès des enfants à toutes innovations thérapeutiques et de ne pas favoriser la mise sur le marché de dosages et de formes pharmaceutiques adaptées à l'utilisation pédiatrique.

C'est dans cet objectif qu'a été mis en place en 2007, le nouveau règlement européen concernant le développement clinique de nouvelles molécules pédiatriques. L'objectif est très clairement la promotion des essais cliniques pédiatriques qui sont le seul moyen de déterminer une voie d'administration et une forme galénique adaptée et d'étudier les relations doses/effets, la cinétique et la balance bénéfice/risque.

Ces essais cliniques, très encadrés, se basent notamment sur les principes éthiques et historiques de la recherche clinique émis par des textes fondateurs : autonomie du patient / du représentant, bienveillance / non malveillance et justice.

Ce nouveau règlement européen, détaillé ci-après, combine obligations et incitations / récompenses pour les promoteurs. Il devrait permettre de mettre à disposition des prescripteurs, un nombre plus important de molécules sûres, efficaces et testées chez les enfants pour les enfants.

II. Les Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP) :

1. Généralités :

a- Les bases du règlement européen : [36]

Les plans d'investigation pédiatrique (PIP) sont apparus avec le règlement européen CE n°1901/2006, entré en vigueur le 26 Juillet 2007. Il définit les PIP comme étant des « *Programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique.* » [36]

Ce règlement se positionne en complément de la directive européenne 2001/20/CE qui régit les grands principes et les bonnes pratiques de la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain. En effet, depuis 2007, il est donc obligatoire d'inclure un programme de développement pédiatrique pour toute nouvelle molécule visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La population pédiatrique est définie comme étant « *la partie de la population à partir de la naissance jusqu'à 18 ans.* »

Ce règlement fait suite à un souhait d'harmoniser les différentes exigences législatives, réglementaires et administratives qui existent au sein des pays européens. Il semblait donc important d'implémenter ce nouveau texte au sein d'un règlement européen afin de ne plus gêner les échanges intracommunautaires et de développer la recherche clinique pédiatrique. Il fait également suite à des précédents travaux menés en amont. En effet, un groupe de travail sur les besoins pédiatriques a été créé en 2001 : *European Medicines Agency's Paediatric Working Party (PEG)*. Ce groupe est constitué par un groupe d'expert du CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) au sein de l'EMA. Entre 2001 (constitution du groupe de travail) et 2007 (mise en place du nouveau règlement européen), ce groupe de travail a dressé à travers des enquêtes et des consultations, une liste « officielle » des médicaments nécessaires à développer pour la population pédiatrique. Cet inventaire a été ensuite repris et est régulièrement mis à jour par le comité pédiatrique.

Les objectifs de ce règlement de 2007 sont multiples. Il doit permettre de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments pédiatriques, tout en assurant une recherche clinique éthique, de haute qualité qui permettra de mettre sur le marché des médicaments autorisés pour cette tranche d'âge. Les PIP vont également permettre d'obtenir plus d'informations et de données sur l'utilisation de nombreuses molécules dans des populations pédiatriques variées. Enfin, tous ces objectifs doivent être remplis sans que des enfants ne participent à des études cliniques inutiles et sans retarder l'AMM chez la population adulte.

Ce règlement européen a clairement pour objectif de stimuler la production de médicaments à usage pédiatrique, en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation pour ce type de médicaments. En effet, le besoin est grand puisque l'on estime que plus de 50% des médicaments prescrits aux enfants aujourd'hui n'ont pas été étudiés et autorisés à cet effet.

Ainsi, les laboratoires souhaitant développer de nouvelles molécules innovantes se voient dans l'obligation de mettre en place et d'inclure des PIP dans leur programme de développement. Ces plans pédiatriques doivent être pris en compte très tôt dans le développement mais surtout, doivent être validés par les autorités compétentes.

b- Le PDCO : [37]

Le « *Paediatric Committee* » (PDCO) a été mis en place à la suite du règlement européen CE n°1901/2006. Cette structure est installée au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), à Londres, et est en charge de l'évaluation du contenu des PIP. Il a pour responsabilité l'expertise des différents aspects des médicaments pédiatriques tels que la recherche, la pharmacologie ou encore l'éthique par exemple.

Ce comité pédiatrique doit posséder les connaissances et compétences nécessaires afin d'effectuer sa mission. Il est composé de :

- 5 membres du comité des médicaments à usage humain et leurs suppléants
- 1 membre et son suppléant désignés par chaque Etat Membre (dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée par un membre du comité des médicaments à usage humain (22 pays)).
- 3 membres et leurs suppléants désignés par la commission, représentant les professionnels de santé
- 3 membres et leurs suppléants désignés par la commission, représentant les associations de patients

Les 33 membres du PDCO sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable et le président de ce comité pédiatrique est lui élu parmi les membres du PDCO. Son mandat est de trois ans, renouvelable une seule fois. Depuis Septembre 2013, le président est Dr Dirk Mentzer et depuis novembre 2013 le vice-président est Pr Koenraad Norga. [38]

La mission principale des membres du comité est l'évaluation scientifique des plans d'investigation pédiatrique soumis dans le cadre du nouveau règlement européen. L'évaluation scientifique porte sur le potentiel rapport bénéfice / risque obtenu avec la nouvelle molécule chez les potentiels patients mineurs. Elle porte aussi sur le fait de vérifier que ces études pédiatriques ne sont pas inutiles et qu'elles ne retardent pas l'autorisation de mise sur le marché qui pourrait être obtenue pour la population adulte. Ainsi, afin qu'un PIP soit validé, il faut qu'un avis favorable soit rendu par le PDCO mais également que la décision finale, prise par l'EMA, aille dans le même sens. L'évaluation porte aussi sur les demandes de reports et de dérogations soumises par les promoteurs lors du dépôt d'un PIP.

De par son expertise sur les médicaments pédiatriques, le PDCO peut également être sollicité par des institutions de santé sur plusieurs points.

- Il possède un avis consultatif lors de l'évaluation de la concordance (« *compliance check* ») entre le PIP et le dossier d'AMM.
- Il possède un avis consultatif sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament à destination d'un usage pédiatrique.

- Il intervient au sein du Comité des Médicaments Humains et du Réseau Européen de Recherche Pédiatrique.
- Il dresse un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et en assure la mise à jour régulière.
- Il délivre des informations spécifiques dans son domaine d'expertise à travers des conseils, des recommandations et des lignes directrices à portée européenne.

Avec le nouveau règlement européen de 2007, est donc arrivé ce comité pédiatrique au sein de l'EMA. Il est désormais l'un des garants de la sécurité et de la disponibilité de médicaments pédiatriques en réunissant un haut niveau de connaissances et de compétences. Il veille ainsi à ce que les données nécessaires soient produites afin de déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement et la prise en charge des pathologies des enfants.

c- Les reports et dérogations :

Les promoteurs initiant le développement d'une nouvelle molécule ont, selon le règlement européen, l'obligation de soumettre un PIP au PDCO, dans le but futur d'obtenir une AMM. Cependant, certaines options peuvent permettre de ne pas mettre en place ces plans pédiatriques. On identifie deux possibilités : les reports et les dérogations.

Les Reports (« deferrals ») :

Le promoteur peut demander le report du commencement ou de l'achèvement du plan, basé sur des raisons scientifiques, techniques ou liées à la santé publique.

Il s'agit donc d'un accord qui permet de décaler au moins une étude du PIP après la demande d'AMM chez l'adulte. Ce report peut être partiel (une ou plusieurs études du plan) ou total et donc concerner toutes les études du PIP.

Les justifications pouvant être avancées afin de demander un report peuvent être :

- Une nécessité de conduire au préalable des études chez l'adulte et d'obtenir ainsi des données,
- Le besoin de données non cliniques supplémentaires,
- Le temps trop important que peut prendre une étude pédiatrique et qui va retarder la demande d'AMM chez l'adulte,
- Un problème majeur de qualité qui impacte la mise au point de la formulation pour cet essai.

Les demandes de reports validées sont toujours accompagnées des délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement des mesures concernées.

Les Dérogations (« waivers ») :

Des dérogations peuvent également être demandées par le promoteur ou par le comité pédiatrique lui-même qui adoptera alors un avis préconisant une dérogation.

Une dérogation consiste en l'exemption des obligations du PIP. Elles peuvent être totales ou partielles et ne concerner par exemple qu'une seule partie de la population pédiatrique ou au contraire cibler tous les sous-groupes de celle-ci. Selon le règlement européen n°1901/2006, une dérogation est accordée dans les cas suivants :

- Le médicament ou la classe de médicament spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique
- La maladie ou l'affection ciblée par le médicament ou la classe de médicament n'existe que chez les populations adultes
- Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques

Les demandes de reports ou de dérogations doivent être faites dans le plan pédiatrique. La partie C est à remplir pour les dérogations, alors que la partie E de ce plan est réservée aux demandes de reports.

d- Les récompenses et encouragements :

Les plans d'investigation pédiatriques sont lourds à mettre en place et peuvent soulever plusieurs problèmes, notamment sur un plan opérationnel et logistique.

En plus des nouvelles molécules en développement ou non encore autorisées, sont concernés par les PIP :

- Les médicaments déjà autorisés sous la protection d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection, pour lesquels une demande de modification d'AMM est demandée
- Les médicaments déjà autorisés chez l'adulte mais n'étant plus sous la protection par un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection (démarche PUMA pour «*Paediatric-Use Marketing Autorisation* »)

Ainsi, afin d'encourager les industriels à engager des plans de développement pédiatriques pour des médicaments déjà commercialisés, des récompenses ont été instaurées. En effet, en contrepartie de la mise en place et de la conduite de ces plans, des mesures de protection accrues peuvent être accordées selon certaines conditions.

Pour rappel, depuis 1968, un brevet d'une durée maximale de 20 ans à compter du jour de la demande peut être accordé, pour toute nouvelle molécule. Afin d'être brevetée, l'invention doit répondre aux critères de nouveauté, d'inventivité et de possible application industrielle. En contrepartie de ce brevet, l'innovation est publiée.

Cependant, étant donné que les recherches précliniques et cliniques se déroulent sur plusieurs années, l'exclusivité commerciale pour l'industriel est réduite dans le secteur pharmaceutique. C'est pourquoi il a été instauré, en 1992, le certificat complémentaire de protection (CCP) qui permet de prolonger le brevet jusqu'à 5 ans supplémentaires. [39] [40]

En effet, si toutes les études ont été conduites et terminées comme prévu dans le PIP initial, si les nouveaux résultats sont inclus dans la notice du médicament et enfin si le médicament est autorisé dans tous les états membres, alors une demande d'extension du certificat de protection peut être accordée.

Selon la catégorie dans laquelle le médicament se trouve, diverses mesures de prorogation des protections sont prévues par le règlement européen. On peut en distinguer 3 différentes :

- Médicaments autorisés qui ne sont plus protégés. Il s'agit ici de l'application d'une démarche PUMA pour les industriels, à savoir le lancement de plans pédiatriques pour l'obtention d'une AMM chez l'enfant. Si toutes les conditions sont réunies et que le PIP a été respecté, une nouvelle période d'exclusivité de **10 ans** sera accordée pour la nouvelle indication. [41]
- Médicaments nouveaux et médicaments autorisés mais encore protégés par le brevet ou par un certificat complémentaire de protection (modification d'AMM). Si toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation approuvé initialement sont réunies, alors l'industriel se verra accordé une prorogation de son certificat complémentaire de protection (CCP) de **6 mois**.
- Médicaments orphelins : cette catégorie de médicament bénéficie d'un statut particulier puisqu'une exclusivité commerciale de 10 ans est accordée à tout nouveau médicament orphelin mis sur le marché. Cette durée peut être portée à **12 ans** si les conditions définies dans le PIP initial sont respectées. [42]

Un médicament orphelin est défini comme étant « *destiné au traitement des maladies qui sont si rares que les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles. Ces médicaments sont conçus pour traiter des patients atteints de maladies très graves voire létales, pour lesquelles, il n'existe pas encore de traitement, du moins satisfaisant. Un grand nombre de ces maladies affectent les enfants et les nouveau-nés.* » [43]

Par ailleurs, afin de répondre aux exigences de ce règlement et de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments pour les populations pédiatriques mais aussi afin d'obtenir davantage d'informations sur ces produits, le PDCO diffuse régulièrement des listes des besoins pédiatriques.

- Inventaire des besoins pédiatriques en médicaments : cette liste compile les besoins pédiatriques sur le plan européen. Elle est disponible sur le site de l'agence européenne du médicament (EMA) et mise à jour régulièrement.
- Liste des études prioritaires à débiter sur des molécules qui ne sont plus protégées par un brevet ou un CCP. (**cf. ANNEXE N°4**) On retrouve dans cette liste, la molécule concernée, l'indication et le type d'étude prioritaire à réaliser pour l'industriel. Ces molécules, qui ne sont plus protégées, entrent dans le champ des procédures PUMA. Le règlement européen prévoit des aides financières pour ces molécules sur liste prioritaire. [44]

Avec comme objectif de sécuriser les prescriptions au sein de la population pédiatrique, en limitant les prescriptions hors-AMM trop nombreuses et en collectant plus d'informations sur les molécules à travers des études cliniques pédiatriques, le règlement européen a mis en place un système associant obligations, récompenses et incitations. Ainsi, depuis l'entrée en vigueur de ce texte, de très nombreux PIP (et donc molécules) ont été approuvés et conduits, en proposant des formulations adaptées aux enfants et respectant les bonnes pratiques cliniques pour la conduite des essais. La plupart des PIP débouchent sur une AMM, du fait de la haute qualité des données récoltées lors de la conduite d'un essai selon un plan d'investigation pédiatrique.

2. Contenu et place du PIP dans le développement clinique d'une molécule :

Comme vu plus haut, la mise en place d'un plan d'investigation pédiatrique est désormais obligatoire pour toute nouvelle molécule en développement. Le promoteur doit ainsi planifier et envisager les études pédiatriques au même titre que les essais cliniques chez l'adulte. C'est dans ce cas de figure que se positionne l'étude CL3-20098-076 menée par les Laboratoires Servier et qui sera abordée en partie III.

Plusieurs questions se posent alors sur la « stratégie » à adopter par le promoteur pour le développement de la nouvelle molécule.

- A quel moment du développement le PIP doit-il être envisagé ?
- Des demandes de reports ou de dérogations vont-elles être demandées ?
- Sur quelles tranches d'âges pédiatriques effectuer les études ?

a- Structure d'un Plan d'Investigation Pédiatrique :

Un plan d'investigation pédiatrique est un véritable plan de développement d'une molécule en lui-même. En effet, il consiste en un document très complet regroupant plusieurs parties nécessaires au développement pédiatrique d'une nouvelle molécule. Il faut bien noter que ce document doit être rempli et soumis, même si des études cliniques ne seront pas conduites dans cette population. Dans ce cas, les parties spécifiques aux reports et aux dérogations devront être remplies.

Ce plan regroupe toutes les informations sur les délais et les études proposées pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces nouvelles molécules au sein de la population pédiatrique.

Toutes les tranches d'âges de cette population doivent être considérées, à savoir :

- Prématurés
- Enfants nés à termes : 0 à 27 jours
- Petits enfants : 28 jours à 23 mois
- Enfants : 2 à 11 ans
- Adolescents : 12 à 17 ans

Cette classification[36] a été élaborée pour coller à la recherche clinique chez l'enfant. En effet, il peut exister de grandes différences physiologiques entre un nourrisson et un adolescent de 17 ans. Cependant, cette classification n'est pas rigide et peut s'adapter à une maladie spécifique ou une étude spécifique. Toutefois, le promoteur doit envisager des essais cliniques auprès des différentes sous populations pédiatriques ou, dans le cas contraire, faire des demandes de dérogations partielles auprès du PDCO.

Le plan d'investigation pédiatrique à compléter pour toute demande d'essai clinique, se décompose comme suit : [45]

- PARTIE A : Administrative

On retrouve dans cette partie les informations sur le produit mais aussi le résumé du PIP ou encore la demande d'essai clinique. On retrouve également un bref résumé de la pathologie concernée par le développement de la molécule en question.

- PARTIE B : Clinique

Elle concerne le développement global de la molécule avec notamment des informations sur la pathologie ciblée, les modes d'action de la molécule mais aussi sur le rapport bénéfice / risque du produit en développement. Cette partie permet de présenter le rationnel des recherches cliniques à venir en comparaison avec les besoins thérapeutiques et les solutions actuelles.

- PARTIE C : Dérogations

Les demandes de dérogations afin de ne pas mener de recherches pédiatriques sur la molécule en question, doivent être formulées dans cette partie du PIP. Elles peuvent être totales et ainsi concerner l'ensemble du développement pédiatrique de la nouvelle molécule ou alors partielles par exemple pour un sous ensemble de la population pédiatrique. Le rationnel de cette demande doit être développé : manque d'efficacité et / ou sécurité, pathologie non présente chez l'enfant, manque d'informations chez l'adulte ...

- PARTIE D : Stratégie de développement pédiatrique
Cette partie est la plus importante du PIP, bien que les autres soient également essentielles. Elle consiste en la stratégie que le promoteur va mener afin d'obtenir des données cliniques de qualité qui permettront d'amener à la constitution du dossier d'AMM. Il faut présenter ici les données précliniques et cliniques existantes mais surtout développer le design et les caractéristiques des études cliniques (en cours ou futures). Une sous partie sur la formulation pédiatrique de la molécule est demandée. Enfin, des délais et dates clefs doivent être soumis et seront à respecter.

- PARTIE E : Reports
La demande pour un report du développement pédiatrique doit être formulée dans cette partie. Ce report peut être partiel et ne concerner qu'une seule ou plusieurs études du PIP ou alors total et donc que toutes les études du PIP soient terminées après l'AMM chez l'adulte. Le rationnel doit être fourni : besoin de données supplémentaires avant des études pédiatriques, études pédiatriques longues, données non cliniques manquantes ...

- PARTIE F : Annexes
Peut concerner des références, la brochure investigateur, des synopsis au format EMA, ou tout autre document qui serait utile pour l'évaluation du plan d'investigation pédiatrique ...

Les sections et/ou sous-sections qui ne s'appliquent pas à la demande particulière peuvent être laissées vides. Cependant, étant donné que les plans d'investigations pédiatriques sont obligatoires pour toute nouvelle molécule en développement, il faut à minima remplir la partie sur les dérogations afin d'être exempté de mener des études pédiatriques. Dans ce cas, la demande de dérogation totale émise par le promoteur constituera le PIP et sera évaluée par le PDCO au sein de l'EMA.

b- Processus de soumission et de validation d'un PIP :

La prise en compte des études pédiatriques à mener doit être faite relativement tôt dans le développement clinique d'une molécule. En effet, les essais cliniques sont relativement longs et le PIP ne doit pas retarder une AMM qui pourrait être obtenue chez l'adulte, sans quoi, il faudrait alors formuler une demande de report.

Dans cette partie, nous allons nous pencher sur la procédure à entreprendre pour les nouvelles molécules pour lesquelles la soumission d'un PIP est obligatoire. Nous n'allons pas développer, le cas des molécules déjà commercialisées encore sous protection ou les molécules commercialisées mais qui ne sont plus protégées (procédure spécifique PUMA à appliquer).

A quel moment du développement soumettre un PIP ? [46]

Conformément à l'article 16 du règlement n°1901/2006 du parlement européen, le plan d'investigation pédiatrique ou les demandes justifiées de reports ou dérogations doivent être faites « *au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur les adultes* ».

Cette recommandation vise à assurer que l'avis sur l'utilisation du médicament en question chez les enfants pourra être rendu dans les temps, sans perturber les délais pour l'obtention de l'AMM chez les adultes. On peut donc considérer que la demande doit être idéalement faite au début de la phase I des essais cliniques chez l'adulte ou au maximum avant le début des essais de phase II.

Au préalable, le potentiel demandeur se doit de se poser un certain nombre de questions afin de cibler au mieux les études cliniques à prévoir mais aussi afin d'anticiper au mieux les différentes barrières qui pourraient se présenter. Ainsi, cinq questions peuvent permettre d'avoir une bonne première approche : [47]

- 1°) Est-ce que la molécule en question a / aurait une place au sein d'une population pédiatrique ? Si non, faire une demande de dérogation totale.

2°) Dans quelles conditions pourrait-elle être employée ? Définir l'indication et les modalités d'utilisation de la molécule.

3°) Est-ce que cela concerne toute la population pédiatrique (0 – 18 ans) ou alors simplement un ou plusieurs sous-groupe de cette population ? Cela peut être déterminé en se basant notamment sur les études de pharmacocinétique préalablement réalisées. Permet de définir les demandes de dérogations partielles.

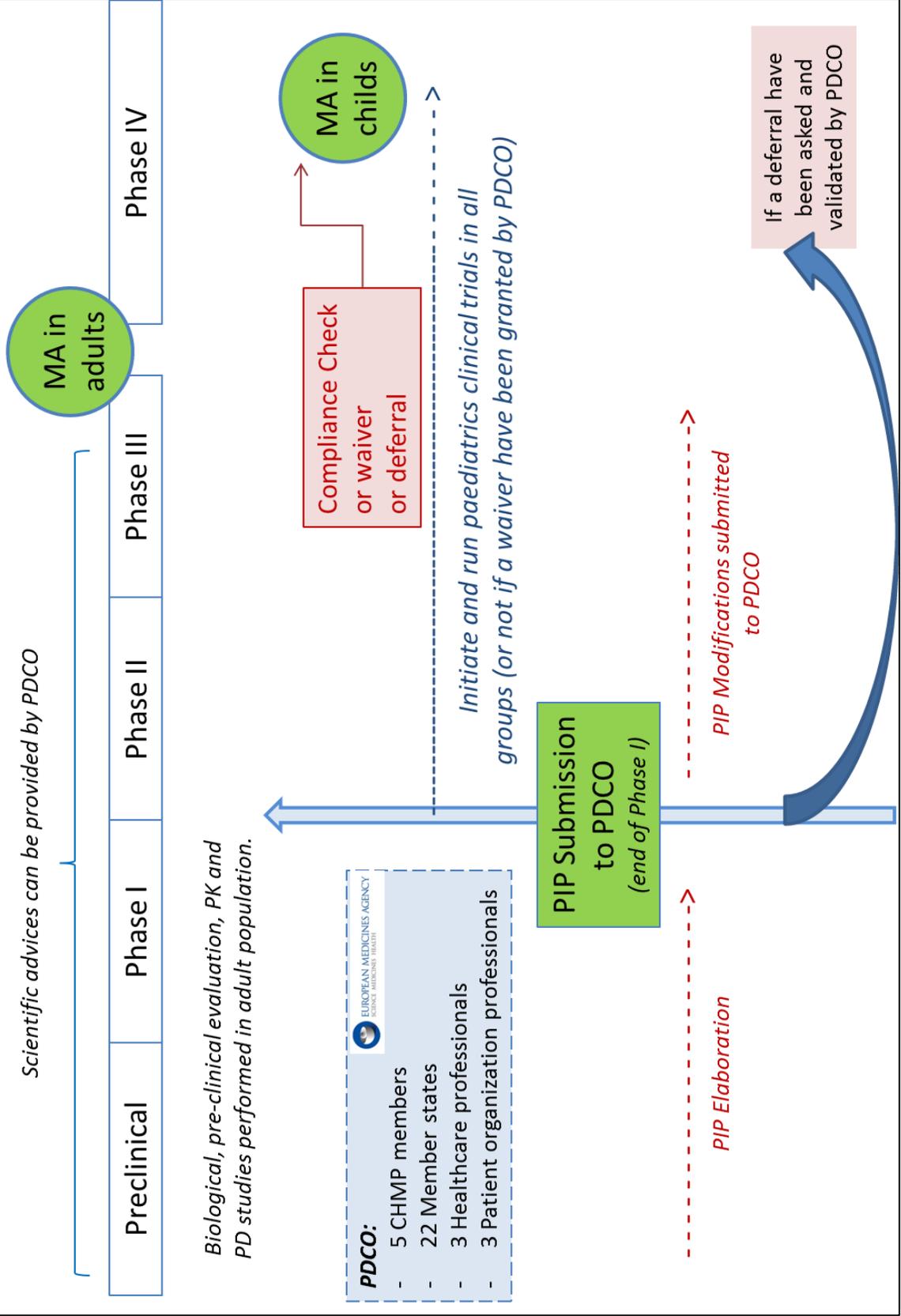
4°) Est que la formulation actuelle conviendra chez les enfants ? Si non, penser dès maintenant et avant la soumission du PIP à une formulation qui sera plus adaptée (liquide par exemple).

5°) Quelles études cliniques envisager dans le PIP ? Pharmacocinétique, pharmacodynamique, de sécurité, d'efficacité ? L'idéal est de se servir d'un algorithme de décision afin d'aider dans le choix du type d'études à réaliser.

L'ensemble des informations sur le timing et le déroulement de la soumission d'un PIP auprès du PDCO sont rassemblées sur le schéma ci-dessous.

TIME-TABLE FOR PAEDIATRIC STUDIES APPLICATION

Scientific advices can be provided by PDCCO



Quelles démarches réaliser et quelles autorités contacter ? [48]

La première démarche à effectuer avant de soumettre un PIP est de remplir et d'envoyer la lettre « d'intention de soumettre un PIP ». Le modèle de cette lettre est téléchargeable sur le site de l'EMA (cf. **ANNEXE N°5**). Elle doit être envoyée au moins 2 mois avant la date prévue du début de la procédure à l'adresse mail suivante : paediatrics@ema.europa.eu en utilisant le système EudraLink. Cette première démarche est très importante et lance le processus puisque dans les 30 jours suivant la réception de cette lettre, deux éléments importants vont être communiqués au promoteur :

- Le numéro unique d'identification de la molécule. Il devra être précisé dans toutes les futures correspondances avec l'EMA.
- Le numéro de la procédure ainsi que les noms de deux acteurs importants au sein du PDCO pour la soumission : le rapporteur et le relecteur. Ils seront les contacts privilégiés pour les prochaines étapes. [49]

Ces deux acteurs ont des rôles différents au sein du PDCO. Le rapporteur va conduire la revue du PIP, apporter son expertise pour l'élaboration de la réponse et la formulation de l'avis et il va identifier les problèmes et points à discuter avec le promoteur. Le relecteur, lui, va contribuer à assurer une bonne qualité scientifique du résumé réalisé et des discussions avec le promoteur. Il apporte également son expertise en pédiatrie.

La seconde étape est la soumission réelle du PIP à la date prévue dans la lettre d'intention. Le plan pédiatrique est soumis avec une demande d'approbation faite à l'EMA de la part du promoteur. Le dossier complet doit être envoyé à l'EMA via l'adresse mail citée ci-dessus mais également aux deux personnes référents du dossier au sein du PDCO à savoir le rapporteur et le relecteur désignés.

A compter de cette date, l'EMA dispose de 30 jours afin de recevoir ou non le dossier et donc de donner son approbation ou non à un début d'évaluation par le PDCO du plan pédiatrique proposé. L'agence vérifie la validité de la demande et rédige un rapport succinct à l'intention du comité pédiatrique.

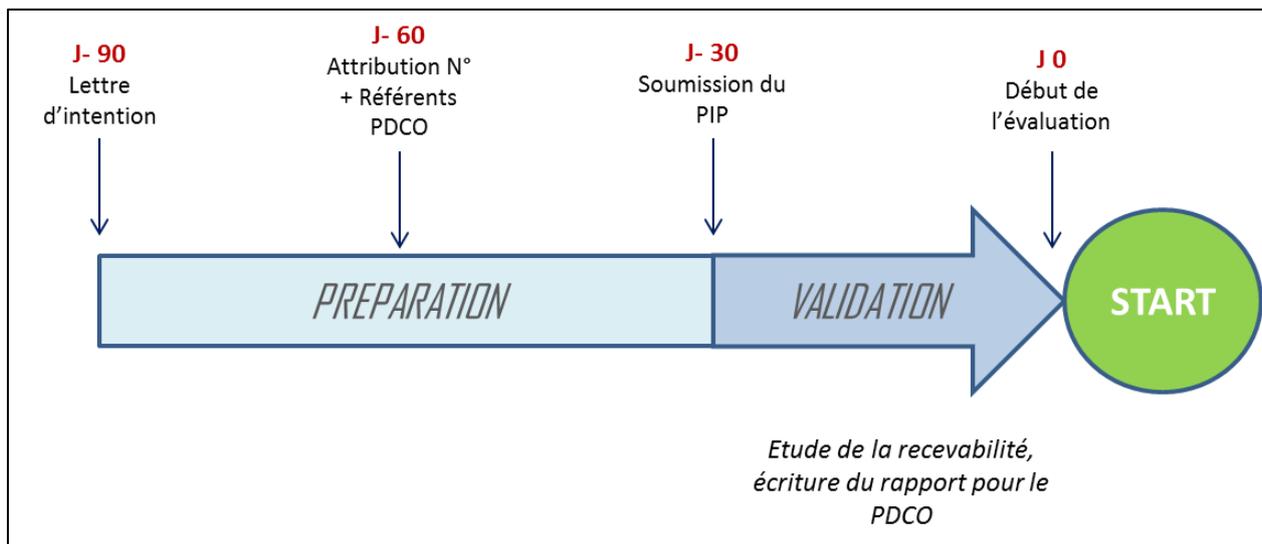


Figure 3. Calendrier de la préparation de la soumission d'un PIP à l'EMA

La réception de la lettre de l'EMA confirmant la validité du dossier marque le début de la procédure d'évaluation par le PDCO. A réception de cette lettre, il faut immédiatement transmettre la demande validée ainsi que le plan pédiatrique proposé à chacun des membres du PDCO.

Quels sont les timelines pour l'évaluation du PIP par le PDCO ?

Le PDCO est en charge de l'évaluation du PIP et doit donc se positionner sur les études cliniques prévues par le promoteur dans ce plan de développement pédiatrique. Cette étape permet de valider ou de réfuter un PIP, mais aussi de répondre favorablement ou non aux demandes de dérogations et/ou de reports qui ont été formulées par le promoteur. Le rôle du PDCO n'est pas de rendre un avis décisionnel. En effet, le comité pédiatrique réalise une évaluation du plan proposé afin de donner un avis final une fois le dossier examiné. La décision finale d'approuver ou non un PIP revient à l'EMA d'une façon plus générale.

L'évaluation et la validation d'un plan d'investigation pédiatrique se déroule en plusieurs étapes et plusieurs périodes d'alternance entre évaluation par les autorités et échanges avec le promoteur.

Le **J 1** de la procédure débute après réception d'une proposition de plan d'investigation pédiatrique valide conformément aux dispositions de l'article 15, paragraphe 2 du règlement européen n°1901/2006. Toutes les étapes suivantes permettront de se prononcer sur la question de savoir si les études envisagées permettront la collecte des données nécessaires déterminant les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé sur la population pédiatrique ou certains sous-ensembles de celle-ci, ainsi que sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient les études envisagées. Lorsqu'il adopte son avis, le comité pédiatrique examine également l'opportunité des mesures proposées pour adapter la formulation du médicament à son utilisation dans différents sous-ensembles de la population pédiatrique.

Au bout de 30 jours (**J 30**) se tient un premier entretien entre les membres du comité pédiatrique de l'EMA, qui permettra d'avoir les premières discussions sur les études cliniques pédiatriques proposées. Ce même entretien sera également tenu 30 jours plus tard. Au total, le PDCO bénéficie donc de 60 jours afin de faire une première évaluation du PIP proposé. Comme mentionné par le règlement européen, il faut savoir que pendant cette période, *« tant le demandeur que le comité pédiatrique peuvent demander la tenue d'une réunion »*.

A ce moment plusieurs options sont possibles :

- Avis favorable et validation du PIP à **J 60**
- Le PDCO peut demander des modifications du plan : le délai pour le rendu de l'avis du comité et des échanges avec le demandeur peut alors être au maximum de 60 jours supplémentaires. Un entretien entre les membres du PDCO sera tenu à **J 90** et un avis sera rendu à **J 120**, dans le même schéma que les 60 premiers jours d'évaluation du dossier. Cette « pause » dans la procédure à J 60 peut également être l'occasion pour l'industriel d'introduire des modifications de son plan pédiatrique initial.

Il faut noter que le délai est suspendu à chaque fois que le comité demande des informations supplémentaires et reprend quand les informations demandées ont été fournies.

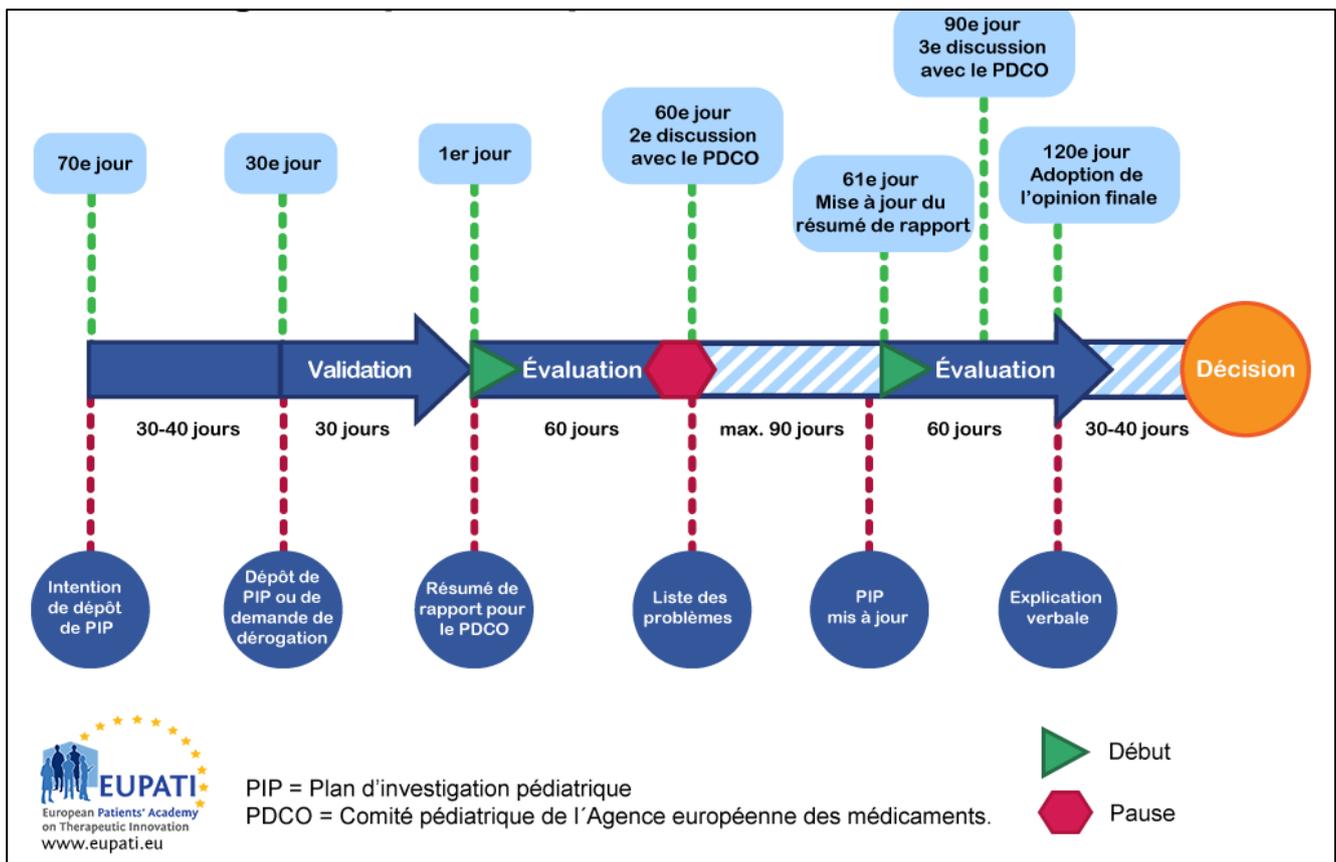


Figure 4. Procédure d'évaluation du PIP

A J 120, le PDCO rendra son avis sur les modifications effectuées à J 60 et finalisera le plan d'investigation pédiatrique définitivement validé. L'EMA prendra elle la décision finale de la validation ou non du plan, en se basant sur les retours du comité pédiatrique.

En résumé, si l'on considère le début de la procédure comme étant la lettre d'intention formulée par le demandeur, un avis favorable et donc une validation du PIP peut être obtenu en environ 180 jours, c'est-à-dire 6 mois. Cependant, cela ne tient pas compte des suspensions dues aux demandes d'informations supplémentaires. L'idéal pour le demandeur est donc d'anticiper au maximum les demandes du PDCO. A partir de cette validation, le promoteur qui a soumis ce plan est autorisé à mettre en œuvre le développement clinique de sa molécule au sein de la population pédiatrique, en respectant les conditions et le calendrier prévus dans le plan d'investigation pédiatrique validé.

c- Demande de modification du PIP validé et éléments clés :

Une fois validé par l'EMA, le PIP peut donc être exécuté par le demandeur. Cependant, ce plan n'est pas définitif et peut être amendé. En effet, le règlement prévoit des possibilités de demande de modifications dans le cas où des difficultés apparaîtraient pour mettre en œuvre ce plan, que celui-ci deviendrait irréalisable ou qu'il ne serait plus approprié (nouvelles données).

Le demandeur pourra ainsi proposer au comité pédiatrique des modifications ou solliciter un report et/ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée. A partir de la réception de la demande de modification d'un PIP approuvé, le comité pédiatrique de l'EMA dispose de 60 jours afin d'évaluer les possibilités envisagées par le promoteur et de donner une réponse favorable ou non. Ces modifications concernent les éléments clés des plans pédiatriques.

«Éléments clés» : chaque mesure d'un PIP peut comporter un ou plusieurs éléments clés spécifiques [...] Les éléments clés sont contraignants et servent de base à l'exécution de la vérification de conformité (« compliance check »). [36]

En effet, une fois validé, le plan d'investigation pédiatrique contient un certain nombre d'éléments clés (« *binding elements* ») qui ne sont en aucun cas modifiables. **(cf. ANNEXE N°6)**

Ce sont des éléments importants qui doivent être respectés et seule une demande de modification du PIP peut permettre un changement de ces termes. Pour chaque demande, il faudra indiquer les raisons de celle-ci (absence d'adéquation, problèmes de faisabilité, nouvelles données, nouveau calendrier ...) mais surtout renseigner si cela doit être réglé par une modification, un report ou une dérogation.

Les éventuelles conséquences devront également être évoquées. La demande de modification doit respecter la même structure que la demande initiale, mais seules les sections concernées par la modification doivent être complétées. La demande doit être accompagnée d'un résumé de la demande n'excédant pas 250 mots.

One table per study – one row per key element to be modified. Only include studies where key elements are to be modified, and only include those key elements; add more lines in the table, if necessary. If a whole study is to be deleted or a new one inserted, just write "study deleted" or "study added" after study N./identifier; justifications and PDF Studies file also to be provided accordingly.

Study N. and identifier: [REDACTED]		
Current key binding element	Proposed change(s)	Justification for change (max. 250 words)
<p><i>Copy the exact wording of the agreed elements from the previous PIP opinion.</i></p> <p><i>Please use a separate line for each key element</i></p> <p><i>Do not include elements that you do not wish to change</i></p>	<p><i>Please reword the key binding element as desired for the new opinion.</i></p> <p><i>Do not include any explanation in this column.</i></p>	<p><i>Include a concise justification only; use the scientific document (Parts B-E) for more extensive justification if necessary.</i></p>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Figure 5. Exemple de tableau à remplir pour la modification d'un PIP validé

En revanche, Il n'est pas nécessaire d'introduire une demande de modification d'un PIP approuvé lorsque la modification ne concerne que des aspects d'une étude ou d'une mesure qui ne figurent pas dans un élément clé approuvé.

d- Demande d'AMM et vérification de la conformité :

L'objectif pour tout développement clinique est d'aboutir sur une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui signifie que la molécule répond aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité. Comme dit plus haut, le plan d'investigation pédiatrique regroupe toutes les études cliniques à entreprendre au sein de cette population mais également le calendrier global du développement de la molécule chez l'enfant. Enfin, on a vu que les différentes parties du PIP étaient composées d'éléments clés à respecter lors de la mise en œuvre de ces plans.

Ainsi, pour toute demande d'AMM faisant suite à un PIP, une vérification de la conformité ou « *compliance check* » va être exigée. Il s'agit de vérifier que tous les éléments prévus initialement ont été respectés.

Il est recommandé de réaliser cette vérification en amont de la demande d'AMM mais elle peut également être faite en parallèle et si besoin, la demande sera suspendue tant que la vérification de la conformité n'aura pas été validée. Afin d'éviter au maximum les délais dans ces procédures, il convient d'entamer la vérification de la conformité dès la parution du rapport final d'étude clinique (CSR) et prendre en compte les 30 à 60 jours nécessaires pour cette étape. Pour le promoteur, l'idéal est de réaliser régulièrement un monitoring de la conformité afin de détecter le plus tôt possible les éventuels écarts. Ainsi, une non compliance peut être détectée avant l'étape de vérification de la conformité (par exemple, un nombre de patients randomisés non atteint) et peut être évitée en soumettant une demande de modification du PIP validé.

Le PDCO a donc également un rôle à jouer puisqu'il possède un avis consultatif sur la vérification de la conformité. L'objectif étant de vérifier si toutes les mesures contenues dans un PIP approuvé ont été exécutées conformément aux éléments clés mentionnés dans la décision approuvant le PIP. Il s'agit d'un véritable contrôle administratif, sans négociations, sur les éléments clés du plan et sur le calendrier. Cette étape est indispensable afin d'obtenir une AMM suite au développement clinique en question et une non compliance est tout simplement synonyme de rejet de la demande de mise sur le marché.

La demande d'AMM suit ensuite une démarche classique. Le dossier doit être déposé à l'EMA pour une procédure centralisée ou au niveau de l'agence nationale compétente pour toutes autres procédures. Il faut noter que pour permettre aux autorités compétentes et, le cas échéant, au comité pédiatrique de se prononcer plus facilement sur la conformité, le demandeur est encouragé à soumettre un rapport de conformité au moment de la présentation de demande d'autorisation de mise sur le marché, d'une extension ou d'une modification de celle-ci.

Rendre un avis sur la conformité du PIP avant une demande d'AMM est donc aujourd'hui une mission importante pour le PDCO. En effet, on peut voir avec la table N° 5 que de plus en plus de plans pédiatriques sont en conformité avec les éléments clés validés initialement par le PDCO, mais également que de plus en plus de vérification de la conformité sont faites (de 9 en 2008 à 84 en 2014). [50]

Cela peut laisser penser que les plans d'investigation pédiatriques sont en augmentation et que cela va amener de nouvelles molécules sur le marché, notamment à destination de la population pédiatrique.

Type of CC	PDCO outcome	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Interim (partial)	Negative	0	2	0	3	1	1	1	3	11
	Positive	4	18	39	47	40	40	52	47	287
Full (final)	Negative opinion	0	1	0	0	0	1	0	0	2
	Positive opinion	5	8	9	9	4	16	31	17	99
Totals		9	29	48	59	45	58	84	67	399

Table 5. Opinions du PDCO sur la "compliance check" des PIP

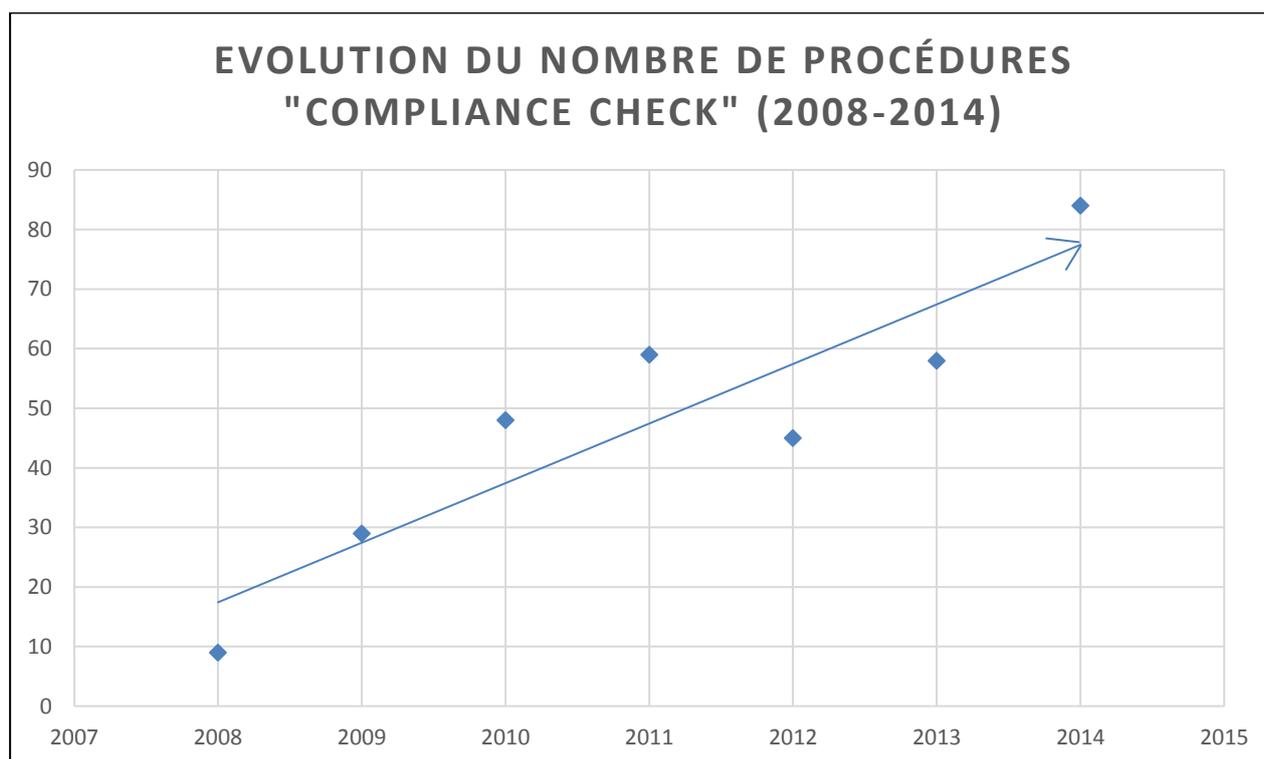


Figure 6. Evolution du nombre de procédures "compliance check" entre 2008 et 2014

3. Organisation de la recherche pédiatrique en Europe et en France :

Les objectifs de ce nouveau règlement européen n°1901/2006 sont multiples. En effet, encourager les recherches pédiatriques, développer les médicaments destinés à cette population spécifique, assurer une sécurité d'usage des médicaments chez les enfants en évitant les prescriptions hors AMM ou encore améliorer les connaissances et les informations dans ce domaine sont autant de points à atteindre avec ce nouveau texte. En résumé, promouvoir la recherche, le développement et le bon usage des médicaments pédiatriques.

De plus, un autre objectif du règlement est de développer un réseau européen de recherche pédiatrique afin de faciliter la transmission et la disponibilité d'informations utiles et précises entre les différents membres.

Pour cela, un certain nombre de mesures ont été prises et mises en place.

a- Le Réseau européen de recherche pédiatrique :

L'article 44 précise que doit également être prévu avec l'implémentation du nouveau texte, la mise en place d'un véritable réseau de recherche pédiatrique entre les différents pays européens.

« L'agence (EMA) établit, avec le concours scientifique du comité pédiatrique, un réseau européen regroupant des réseaux, chercheurs et centres existant aux niveaux national et européen et possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique. »[36]

En effet, il existait déjà avant ce règlement, un certain nombre d'organisations sur le plan national. Ces organisations regroupent en général les experts dans un domaine particulier et donc ici, dans le domaine de la recherche clinique pédiatrique. Par exemple, en France, plusieurs structures organisées sont connues depuis un moment et réunissent les connaissances et compétences sur ce sujet.

Le réseau pédiatrique des CIC (Centres d'Investigation Clinique) :

Ce réseau existe depuis 2000. Il regroupe une quinzaine de CIC répartis sur tout le territoire français (Cf. Figure 7) qui répondent aux exigences de la recherche clinique pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies de l'enfant. Les pédiatres experts et un environnement pédiatrique adapté permettent de constituer une interface entre chercheurs, pédiatres et industriels pour concevoir et réaliser les projets de recherche clinique en pédiatrie..[51]

Les coordonnées pour contacter les CICs sont disponibles en **ANNEXE N°7**.

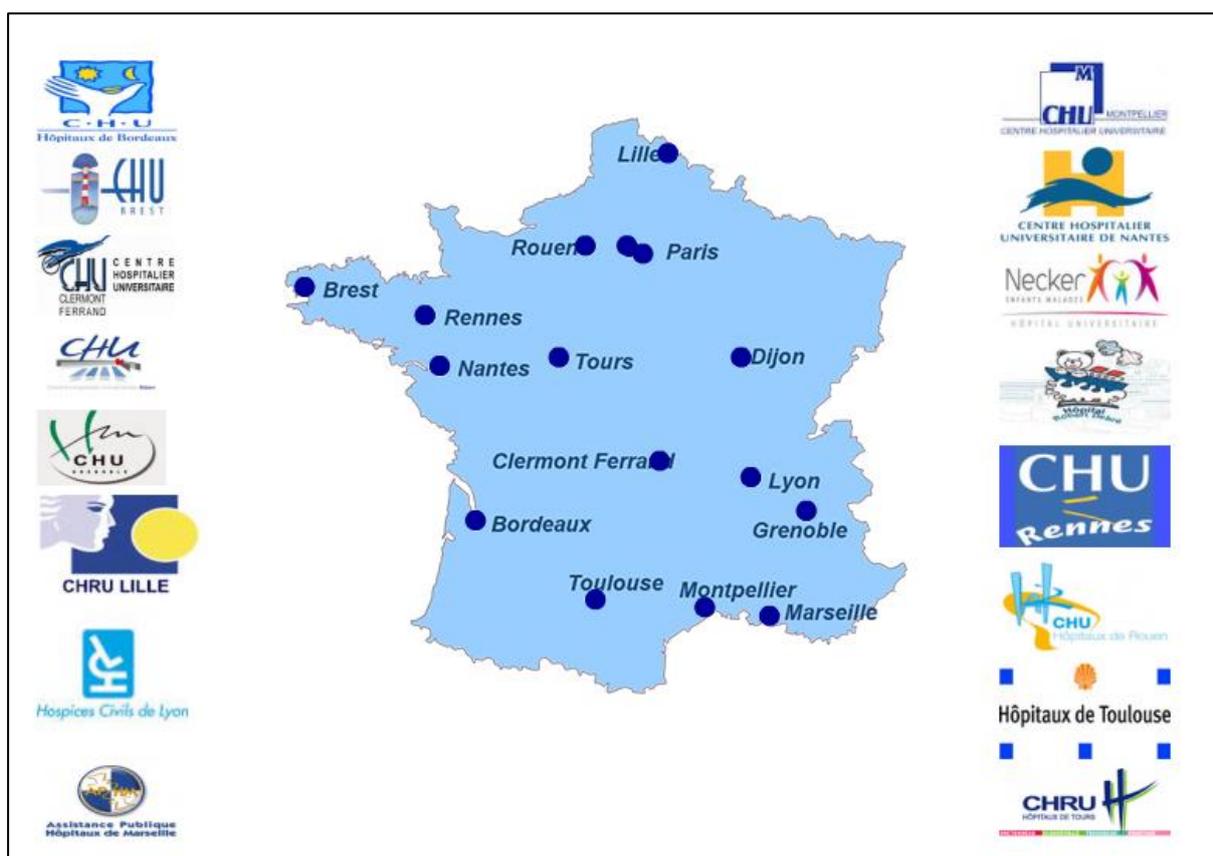


Figure 7. Centres d'Investigations Cliniques Pédiatriques en France

<http://www.cic-pediatriques.com/organisation/cic-partenaires>

La Société Française de Pédiatrie (SFP) :

C'est une société savante des pédiatres exerçant en cabinet privé, à l'hôpital, dans les services médico-sociaux (PMI) ou en clinique. [52]

On retrouve au sein de cette organisation des groupes d'expertise qui donnent un avis sur les problèmes qui leur sont soumis par les organismes publics ou privés. Ses objectifs sont de promouvoir toutes initiatives en faveur de la santé de l'enfant et de l'adolescent en favorisant la recherche et les échanges entre les différents acteurs. Elle représente également la pédiatrie française à l'étranger et permet de développer les échanges internationaux.

Le réseau de recherche pédiatrique des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (HUGO) :

Créé en 2014 par 18 pédiatres, il regroupe 6 hôpitaux dans l'ouest de la France : CHU d'Angers, Nantes, Poitiers, Rennes, Brest et Tours.[53] Ce réseau a été construit avec le même objectif global, à savoir, promouvoir et organiser la recherche translationnelle sur les maladies de l'enfant afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, diagnostiques et préventives. Trois grands axes de travail et de collaboration avec différents partenaires sont mis en avant avec ce groupe :

- Immunologie, Oncologie, Infectiologie et Inflammation
- Nutrition, Métabolisme et Endocrinologie
- Technologies pour la santé

Le Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS) :

Là encore, ce réseau fournit une expertise de grande qualité et un soutien pour différents projets. Il s'agit d'un des plus grands réseaux de France sur la recherche clinique pédiatrique. Il est spécialisé dans le développement de la recherche en neurosciences : déficience intellectuelle, autisme, épilepsie, maladies neuromusculaires ...

Le RIPPS a été créé en 2005 sous l'égide de l'INSERM et de la Société Française de Pédiatrie pour faciliter la réalisation d'essais cliniques au niveau national et garantir la qualité des essais.

La nouvelle organisation :

Ainsi, comme les 3 exemples cités précédemment, plusieurs structures sont présentes sur le plan national, en France, mais aussi dans d'autres pays européens. L'idée est donc que tous ces réseaux et structures collaborent entre eux et échangent des informations, non plus sur un plan national, mais cette fois sur le plan européen avec une coordination par l'EMA.[54] L'objectif étant toujours le même, à savoir mettre à disposition de la population pédiatrique, le plus de médicaments possibles qui satisfassent aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité.

En Janvier 2011, l'agence européenne a ainsi lancé ce grand réseau européen de recherche clinique pédiatrique : Enpr-EMA pour *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*. [55] Il coordonne les études relatives aux médicaments pédiatriques, réunit les compétences scientifiques et administratives nécessaires au niveau européen et permet d'éviter la répétition inutile d'études et d'essais portant sur cette population pédiatrique. [56]



Figure 8. Logo Enpr-EMA

On retrouve de nombreuses organisations nationales au sein de ce grand réseau européen (dont le RIPPS pour la France). Tous les membres peuvent être retrouvés avec l'aide de la base de données présente sur le site : on peut ainsi identifier une structure experte en Europe selon différents critères (tranche d'âge, pathologie, pays ...). Actuellement, 45 structures sont recensées sur le site de l'Enpr-EMA mais ce dernier est régulièrement mis à jour avec les nouveaux réseaux qui rejoignent cette grande structure de recherche clinique pédiatrique.

La création de ce nouveau réseau européen de recherche clinique pédiatrique, traduit à nouveau la volonté pour les Etats Membres de travailler ensemble à la mise à disposition de nouvelles molécules pour cette population spécifique, en entretenant une collaboration et une coopération qui se développe de plus en plus.

b- Procédure de « Worksharing » :

La coopération passe aussi par l'échange d'informations et une meilleure disponibilité des informations qui favorise l'utilisation sûre et efficace des médicaments pédiatriques. Ainsi, avec l'entrée en vigueur de ce nouveau texte, les entreprises pharmaceutiques ont été invitées à transmettre rapidement aux autorités compétentes les données sur les études pédiatriques précédemment réalisées afin qu'il n'y ait pas de redondances et d'études inutilement menées. (Article 45)

Ce système de partage repose sur l'échange d'informations sur les médicaments pédiatriques entre les différentes autorités compétentes. Le tout, est coordonné au niveau de l'agence européenne. Une structure dédiée au sein de l'EMA a été mise en place afin de coordonner toute cette procédure. Cela concerne les études cliniques et plus largement toutes les informations disponibles en termes de sécurité et/ou d'efficacité pour une molécule pédiatrique, collectées avant 2007 et la mise en place du règlement pédiatrique européen. La procédure du Worksharing prévoit également à travers l'article 46, le cas des études cliniques non achevées au moment de l'implémentation de ce nouveau texte. Ainsi, pour ces études-là, les résultats devront être soumis à l'EMA dans les 6 mois qui suivent la fin de l'étude.

La collecte de toutes ces données a permis notamment à l'EMA de réaliser un état des lieux des besoins en médicament destinés à la population pédiatrique. L'évaluation qui accompagnait la réception des informations a également permis de mettre à jour certaines RCP, notice ou encore AMM de médicaments, mais aussi et surtout de créer des bases de données publiques qui regroupent les données de la recherche clinique en pédiatrie.

c- Les bases de données européennes EudraCT et Eudrapharm :

Les bases de données européennes sur la recherche clinique pédiatrique ont également été mises en place avec le nouveau règlement européen de 2007. Elles regroupent les informations concernant les essais cliniques en cours ou achevés.

Elles sont publiques dans un souci de transparence et de partage des informations et donc accessibles par tous sur Internet. On peut en distinguer deux.

La base de données EudraCT :

« *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials* » : accès public à une banque d'information concernant les essais cliniques pédiatriques.[57]

Cette base a été créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE dans ce même objectif de partage d'informations entre les pays européens. Le nouveau règlement européen modifie cette directive européenne et va encore plus loin dans le partage d'information afin de faciliter le développement de molécules à visée pédiatrique. En effet, pour la première fois l'EMA « rend accessible au public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques introduites dans la base européenne de données ». Ces informations seront accessibles via une nouvelle plateforme, le Registre Européen des Essais Cliniques ([EU Clinical Trial Register](#)). [58] Ainsi, au même titre que les professionnels de santé, les patients, les familles ou plus largement le grand public peut avoir accès aux informations concernant les essais cliniques interventionnels qui se déroulent au sein de l'union Européenne.

De plus, depuis le 21 Juillet 2014, ce registre européen sur les essais cliniques fournit un plus grand nombre d'informations, en particulier sur les résultats de ces protocoles de recherche. En effet, l'EMA a mis en place un outil permettant aux promoteurs de rédiger et de publier les résultats des études, qu'elles aient été ou non achevées prématurément.

En résumé, avec la base de donnée EudraCT et le registre européen des essais cliniques, l'Union Européenne dispose d'un excellent outil de partage des informations de recherche clinique. L'EMA a su faire évoluer cet outil et propose régulièrement des améliorations comme par exemple l'intégration des recherches pédiatriques, l'accès au grand public ou encore la publication des résultats par les promoteurs. Il s'agit donc là d'un dispositif incontournable pour satisfaire les objectifs de ce nouveau règlement européen, à savoir la promotion du développement clinique de nouvelles molécules à destination des moins de 18 ans.

La base de données Eudrapharm :

Accès public à la liste de tous les médicaments pédiatriques autorisés et disponibles en Europe. [59]

Cette base a été créée le 6 Décembre 2006 avec l'implémentation du nouveau texte. Il s'agit de la première base de données qui regroupe des informations sur tous les médicaments disponibles et autorisés en Europe. On peut retrouver via cette plateforme le résumé caractéristique du produit, des informations sur la notice ou encore sur l'étiquetage du médicament.

Eudrapharm participe également aux objectifs envisagés par le règlement 1901/2006. En effet, accroître la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie, augmenter la transparence sur les études cliniques pédiatriques (EudraCT) afin d'éviter la mise en place d'essais qui seraient inutiles chez l'enfant sont autant de mesures qui vont dans le sens du texte proposé par l'EMA.

d- La publication des décisions et avis des autorités :

Le règlement européen pédiatrique axe énormément son texte sur l'importance de la communication, sur le partage des informations et sur la transmission des données entre les autorités des Etats membres avec comme objectif principal de ne pas prendre de risques inutiles dans la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant. De plus, dans un souci toujours plus grand de transparence, l'agence européenne publie régulièrement les décisions et avis pris suite aux évaluations réalisées. Ainsi, un certain nombre d'informations peuvent être retrouvées sur le site Internet de l'EMA :

- Composition du PDCO et informations sur les membres (CV)
- Décisions prises et avis rendus sur les demandes de PIP, de dérogations, de reports [60]
- Informations sur les demandes de modifications d'un plan pédiatrique déjà approuvé et validé
- Liste à jour des récompenses, incitations et sanctions

Si on regarde le rapport annuel de 2015 [61] publié par l'EMA en Mai 2016 (Cf. table n° 6 ci-dessous) sur les décisions et les avis pris depuis 2011, on voit que très peu de demandes de plans pédiatriques sont refusées (5 depuis 2011). Au contraire, chaque année près de 90 PIP en moyenne sont approuvés et permettent de débiter de nouveaux essais cliniques pédiatriques. Cependant près de la moitié de ceux-ci bénéficient de dérogations, comme par exemple de ne pas mener les essais sur une classe d'âge spécifique. Toutes les données sur les demandes de PIP, de dérogations ou de modifications de plans déjà validés peuvent être retrouvées dans la table ci-dessous.

Number of	2011	2012	2013	2014	2015
Positive opinions on PIP applications	107	87	96	91	71
Positive opinions on product-specific waivers	44	47	51	46	47
Positive opinions on a modification of an agreed PIP	152	165	184	195	200
Product-specific waivers granted on own motion for PIP applications	1	0	1	5	6*
Negative opinions on PIP	1	1	2	1	0
Negative opinions on product-specific waivers	2	2	2	1	3
Negative opinions on modifications of an agreed PIP	2	1	3	4	3
Grand total of opinions	309	303	340	345	331

Source: PedRA, *one waiver on own motion was granted following a modification application

Table 6. Avis rendus sur les demandes de PIP et de dérogations

Toutes ces mesures qui visent à assurer une plus grande transparence de la recherche clinique, permettent également une harmonisation des évaluations et des pratiques entre les états membres. Que ce soit à travers les bases de données ou par la publication des rapports, une confidentialité est tout de même respectée dans la diffusion des informations au public. Ainsi, les données à caractère personnel ou commercial sont protégées et ne sont pas accessibles.

Bien que déjà établie avant 2007, la recherche clinique pédiatrique s'est réellement structurée et étoffée avec l'arrivée du règlement européen.

Il a permis l'instauration d'une harmonisation et d'une organisation européenne avec la création de réseaux de coopération et la mise en place de grandes bases de données regroupant de nombreuses informations sur les études pédiatriques. Près de 10 ans après son implémentation, on peut avancer que ce texte, comme prévu, « facilite le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique » notamment par la collaboration entre les différents acteurs, l'échange d'informations et la transparence de plus en plus grande.

4. Comparaison entre les réglementations en Europe et aux Etats-Unis :

Le développement de nouveaux médicaments pédiatriques est donc un enjeu majeur sur le plan européen mais également sur le plan international. En effet, l'OMS a lancé en décembre 2007 une campagne pour sensibiliser sur l'importance de mettre au point des médicaments appropriés, de qualité et accessibles pour les enfants.

Depuis, les médicaments pédiatriques sont une priorité mondiale et l'OMS publie régulièrement la liste des médicaments essentiels en pédiatrie. [62] Celle-ci est mise à jour avec les données obtenues suite aux essais cliniques menés par les firmes pharmaceutiques. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'Organisation Mondiale de la Santé.

A côté de ces initiatives mondiales, certains pays ont également pris conscience du manque de médicaments pédiatriques et ont mis en place des réglementations adéquates. C'est le cas des Etats-Unis.

La réglementation américaine concernant le développement des molécules à destination de la population pédiatrique est contrôlée par l'autorité sanitaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA). Certaines mesures sur l'étiquetage sont apparues à la fin des années 1980 mais les véritables premiers textes sont parus bien plus tôt qu'en Europe.

Dès 1997, le FDA *Modernization Act*, accordait une exclusivité marketing aux laboratoires qui menaient des études cliniques pédiatriques. Puis dès l'année suivante, le *Pediatric Final Rule* a rendu obligatoire le développement d'études chez l'enfant pour toute nouvelle molécule.

Cependant, depuis, ces deux textes ont été remplacés dans la législation américaine par deux lois majeures concernant les médicaments à usage pédiatrique : le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) en 2003 et le *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) en 2002.[63] [64]

PREA, 2003 :

Cette mesure, obligatoire, requiert que les firmes pharmaceutiques évaluent la sécurité et l'efficacité des nouvelles molécules chez les populations pédiatriques. Cela concerne les demandes de nouvelle indication, de nouveau dosage, de nouvelles voies d'administration, etc. ... Comme dans le règlement européen, des dérogations et des reports motivés et justifiés peuvent être demandés auprès de la FDA.

BPCA, 2002 :

Cette démarche est au contraire du PREA, volontaire de la part du laboratoire. Elle concerne les médicaments déjà autorisés et pour lesquels il est possible de mener des études pédiatriques puisque peu d'informations sont disponibles chez l'enfant sur la molécule. Cette mesure prévoit des récompenses pour les compagnies, notamment des exclusivités marketing de 6 mois. Le BPCA a été mis en place afin de motiver les industriels à mener des études pédiatriques sur des médicaments déjà autorisés.

Ces deux textes, vont dans le même sens que le règlement européen de 2007 et ont pour but de fournir de nouvelles informations sur les molécules développées chez les enfants, d'étiqueter correctement les nouveaux médicaments à usage pédiatrique et surtout de mettre à disposition le plus de solutions thérapeutiques possibles pour cette tranche de la population.

Cette loi aux Etats-Unis doit être ré-approuvée tous les 5 ans afin qu'elle soit toujours d'actualité et que la FDA s'engage à nouveau pour 5 nouvelles années. Ainsi, en 2007, les lois BPCA et PREA ont été renouvelées à travers le *FDA Amendments Act* (FDAAA) [65] afin d'encourager la recherche et le développement de nouvelles entités à destination des enfants. Avec le FDAAA, est aussi créé le pendant américain du PDCO à savoir le PeRC (*Paediatric Review Committee*) qui est en charge de l'évaluation des *Paediatric Study Plan* (PSP) soumis à la FDA par les laboratoires promoteurs.

Enfin, en 2012, avec le *FDA Safety and Innovation Act* (FDASIA)[66], ces deux lois majeures ont finalement été rendues permanentes. Cela traduit la volonté du gouvernement américain de placer le développement de médicaments pédiatriques et plus largement la santé de l'enfant au centre des intentions. Le FDASIA introduit également des indications sur les délais de soumissions des plans pédiatriques par les industriels et sur les temps d'évaluation par la FDA.[67] On peut voir l'évolution des lois américaines sur ce sujet dans la figure n°9 ci-dessous.

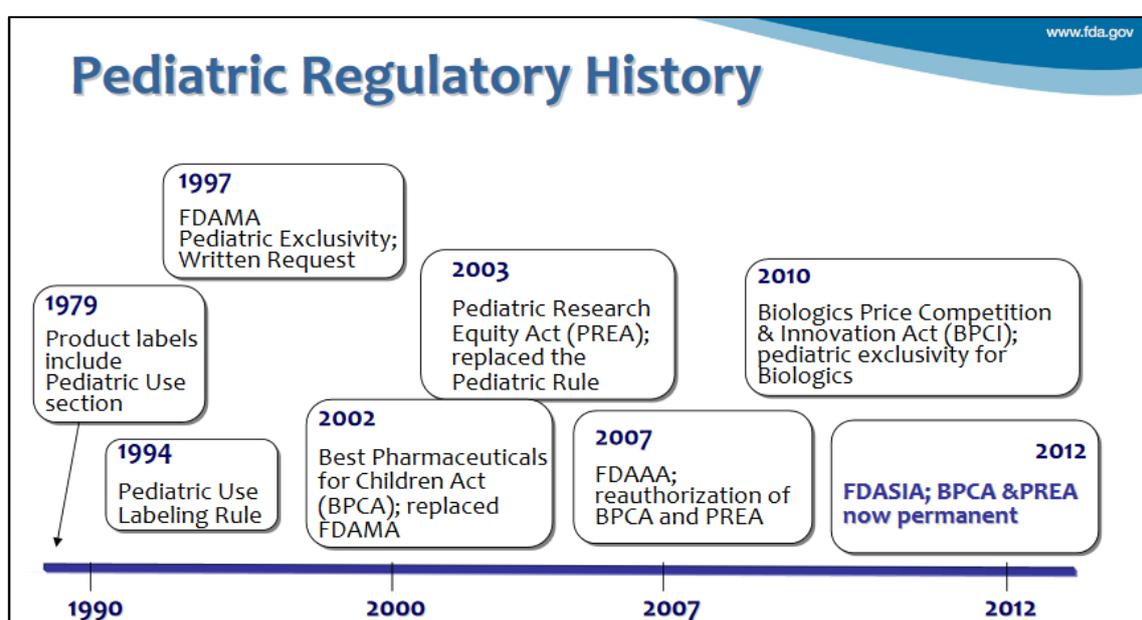


Figure 9. Historique de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis

Avec des schémas et des parcours un peu différents, les Etats-Unis et l'Union Européenne ont finalement mis en place des lois assez similaires afin de favoriser le développement de médicaments pédiatriques. [68] On retrouve en Europe le règlement européen n°1901/2006 qui regroupe l'ensemble des mesures associant obligations, incitations et récompenses pour les promoteurs souhaitant développer une molécule en pédiatrie. En parallèle, avec les mêmes objectifs et également un système alliant mesures obligatoires et facultatives, la législation américaine a mis en place deux lois distinctes, le BPCA et le PREA. Un tableau comparatif résumant et comparant ces trois textes peut être retrouvé en **ANNEXE N°8**.

Ces textes ont permis le démarrage de nombreux essais cliniques pédiatriques en Europe et aux Etats-Unis et plus globalement ont permis d'instaurer une réelle dynamique dans le développement de molécules pour cette population cible. Nous allons voir dans la prochaine partie quelles sont les particularités, les spécificités et les problèmes soulevés par une étude pédiatrique. En effet, les aspects réglementaires, administratifs et opérationnels peuvent s'avérer plus complexes en comparaison avec une étude clinique plus classique chez l'adulte. L'exemple de l'étude CL3-20098-076 menée par Les Laboratoires Servier sera détaillé.

III. Particularités et problèmes soulevés par un programme de développement pédiatrique :

Nous avons vu précédemment la nécessité de réaliser des études pédiatriques sur les nouvelles molécules en développement, mais également sur les médicaments déjà commercialisés qui n'ont pas d'indications pour cette partie de la population.

Le nouveau règlement européen n°1901/2006 insiste sur ce point en incitant les promoteurs et plus spécifiquement les industriels pharmaceutiques à réfléchir au développement pédiatrique d'une nouvelle molécule de façon précoce. Cela passe par des obligations légales mais également avec des récompenses en cas de réalisation de ces études en bonne et due forme. De plus, comme on a pu le voir précédemment, une liste des médicaments prioritaires est publiée régulièrement par l'EMA afin de cibler les médicaments devant être testés dans cette population spécifique. C'est dans cet objectif que les Laboratoires Servier ont lancé un plan de développement pédiatrique pour l'Agomélatine, commercialisée pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (MDD : *Major Depressive Disorder*) chez l'adulte sous le nom de VALDOXAN®. En effet, un seul traitement est disponible chez les enfants de plus de 8 ans dans cette indication (Fluoxétine) et on a vu dans la première partie, que la prise en charge de la santé mentale de cette catégorie d'âge était primordiale et représentait un objectif de santé publique.

Nous allons donc tout d'abord aborder le développement pédiatrique et le mode d'action de cette molécule, puis plus précisément l'étude suivie pour terminer avec les problèmes rencontrés et les questions soulevées par la mise en place de cette étude chez Servier.

1. Développement pédiatrique de l'Agomélatine : [69]

a- Mode d'action et caractéristiques :

L'Agomélatine possède un mécanisme d'action innovant parmi les antidépresseurs présents sur le marché. Cette molécule possède une double action puisqu'elle agit comme :

- Agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2
- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2c

Ce mode d'action est unique et permet une action synergique sur les récepteurs à la mélatonine et à la sérotonine impliqués dans les troubles dépressifs. Cela va permettre d'augmenter les taux en noradrénaline et en dopamine au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe.

Le 19 Février 2009, l'EMA a accordé une autorisation de mise sur le marché européenne à l'Agomélatine pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte. [70] Le VALDOXAN® est disponible en comprimés de 25 et de 50 mg. La prise s'effectue classiquement le soir au coucher, par voie orale. La posologie recommandée est de 25 mg par jour en une prise en début de traitement. Cependant, en l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher.

Il faut noter que la durée minimum de traitement est de 6 mois. Elle est nécessaire afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes chez les patients concernés. Néanmoins, en général, cette durée s'allonge et les patients prennent ce traitement (ou un autre antidépresseur) pendant plusieurs années. Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive des doses n'est pas nécessaire.

Aujourd'hui, la molécule est disponible dans 95 pays et permet de traiter 5 millions de patients à travers le monde. En France, le VALDOXAN® a été commercialisé le 28 Mai 2010 suite à cette procédure centralisée de demande d'AMM faite auprès de l'EMA et obtenue début 2009.

L'Agomélatine possède une demi-vie de 1 à 2h et est métabolisée principalement dans le foie par le cytochrome CYP1A2. Ainsi, cette molécule est contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique et pour tous patients avec des enzymes hépatiques au-dessus de 3 fois des limites hautes des normales (3x ULN). De même, tous les inhibiteurs puissants de ce cytochrome sont contre-indiqués en association avec l'Agomélatine. On peut citer par exemple la Fluvoxamine ou la Ciprofloxacine.

Cet aspect constitue le principal évènement indésirable à suivre. Au cours du programme de développement clinique, il a été observé une augmentation des ALAT et/ou des ASAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,1% des patients traités par VALDOXAN®. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales.

Consécutif à l'identification de cette hépato-toxicité possible, le VALDOXAN® a fait l'objet d'un plan de gestion des risques peu de temps après sa commercialisation. Il permet d'appréhender et de prendre en charge les patients en prenant en compte ce sur-risque. Cette toxicité hépatique est dose dépendante, réversible à l'arrêt du traitement et apparaît généralement dans les premiers mois d'administration. Cet évènement indésirable peut être géré par un respect des contre-indications et un suivi régulier et précis des fonctions hépatiques et notamment des principales enzymes (ASAT, ALAT) :

- Contrôle hépatique à l'instauration du traitement
- Contrôles à 6, 12 et 24 semaines de traitement puis si cliniquement nécessaire
- Contrôle répété dans les 48h en cas d'élévation des transaminases sériques
- Arrêt du traitement si ASAT et/ou ALAT > 3 x ULN jusqu'au retour aux valeurs normales

Ce plan de gestion des risques (PGR) européen[71] prévoit en plus de ces mesures, une pharmacovigilance accrue et une mise en place d'études cliniques et observationnelles supplémentaires. Cette molécule doit donc être utilisée avec précaution chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques.

A côté de cela, le profil de sécurité est bon et la molécule est très bien tolérée. Les effets indésirables relevés chez l'adulte sont d'intensité légère à modérée. Ils apparaissent dans les deux premières semaines de traitement et disparaissent assez rapidement. Ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. De plus, l'incidence globale des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques a été similaire dans le groupe traité par placebo versus le groupe traité avec le médicament expérimental. Il s'agit donc d'une molécule relativement bien tolérée.

b- Mise en place du PIP Agomélatine :

Actuellement, l'utilisation de la molécule est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent, par manque de données pour cette population. C'est dans l'optique d'élargir l'indication du VALDOXAN®, en suivant la directive européenne n°1901/2006, qu'un plan d'investigation pédiatrique a été lancé par les laboratoires Servier.

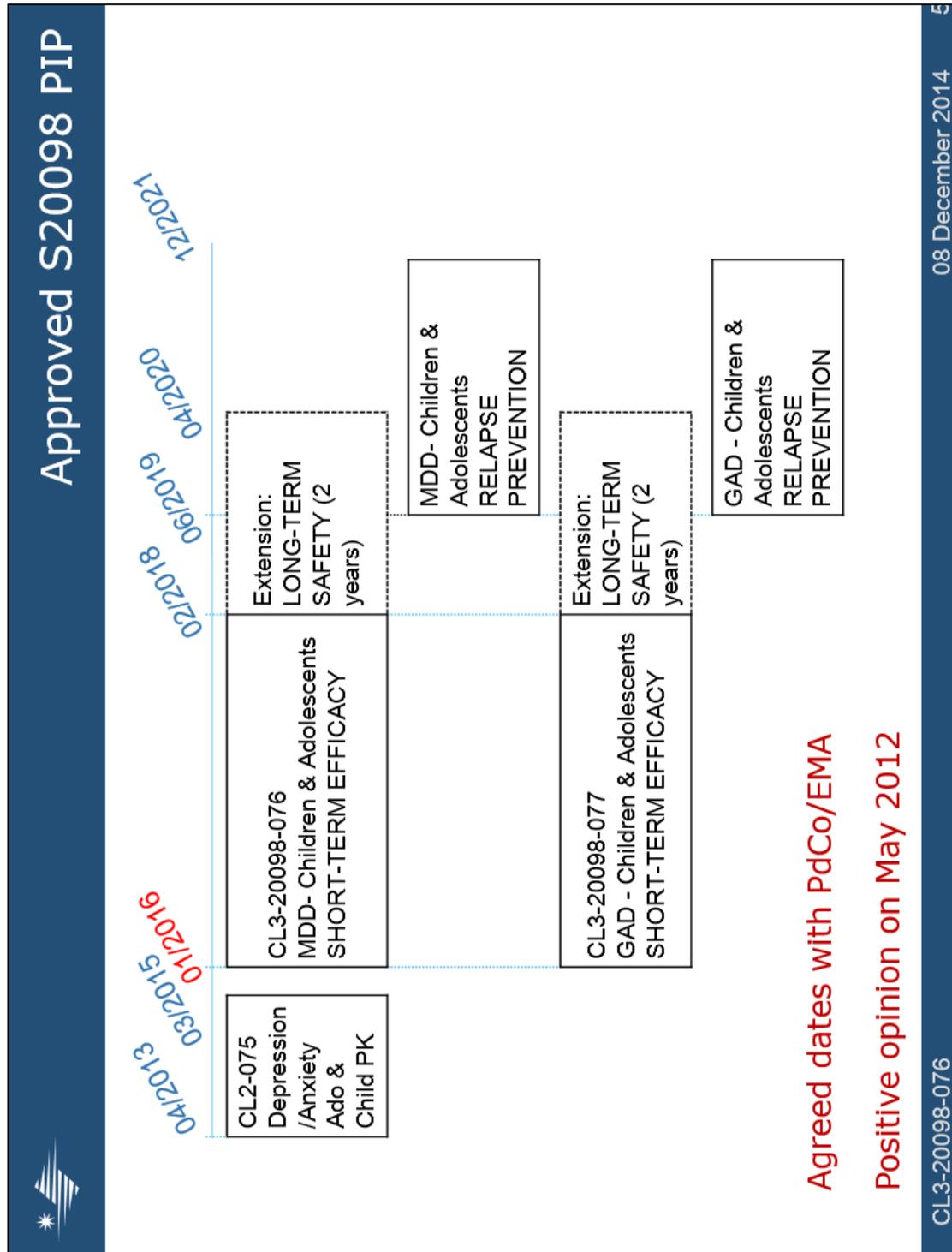
Un plan d'investigation pédiatrique a donc été soumis auprès du PDCO à l'EMA avec toutes les données demandées : plan de développement pédiatrique, synopsis des études à mener, demandes de reports et/ou de dérogations et enfin dates, durées et calendrier prévu de chaque étape. Entre 2008 et 2010, les équipes spécialisées dans le développement pédiatrique et dans la psychiatrie ont travaillé sur ce projet en préparant le PIP et ses différentes études, en évaluant la faisabilité de ce projet, en prenant contact avec des KOL du domaine ou encore en nouant les premiers contacts avec l'EMA.

En Juin 2011, le projet a été déposé [70] auprès du PDCO et après plusieurs échanges et quelques modifications du PIP initialement soumis, le plan a finalement été approuvé en Mai 2012 pour l'évaluation pédiatrique de l'Agomélatine dans les épisodes dépressifs majeurs et les troubles anxieux généralisés.

> Toutes les études cliniques chez l'adulte ont été réalisées avant de commencer celles au sein de populations pédiatriques. L'objectif était de ne pas retarder la commercialisation de la molécule chez l'adulte et de s'assurer de la sécurité de celle-ci afin de débiter chez l'enfant.

> Une dérogation a également été obtenue pour une sous partie de la population pédiatrique. Ce programme de développement clinique se fera donc uniquement chez les enfants et adolescents de plus de 7 ans. La catégorie 0 – 6 ans est exclue, ces pathologies n'étant pas présentes au sein de cette tranche d'âge.

Le plan ayant été validé par les autorités, il comporte plusieurs études cliniques dans deux indications qui sont les épisodes dépressifs majeurs (MDD) et les troubles anxieux généralisés (GAD). L'exemple de cette thèse porte sur une étude pivot de phase III dans la dépression (MDD) de ce programme de développement.



Les dates présentes sur cette frise sont les dates approuvées par l'EMA et devront donc être respectées. Cela sera vérifié lors de la *compliance check* quand le promoteur fera la demande d'AMM.

La première étude qui a été menée est une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique de la molécule chez des enfants et adolescents de 7 à 17 ans atteints de troubles dépressifs ou anxieux. En effet, nous avons vu précédemment que ces paramètres pouvaient être très différents entre l'adulte et l'enfant, il est donc important d'obtenir des données PK dans cette population. Cette première étude permettra également de déterminer les doses qui seront utilisées pour les études de phase III prévues ultérieurement.

Au total, le recrutement de 1138 patients est envisagé réparti en 569 enfants de 7 à 11 ans et 569 adolescents de 12 à 17 ans.

c- Etudes pré-cliniques et cliniques précédentes :

Avant de réfléchir, de mettre au point et de soumettre un PIP pour l'Agomélatine, de nombreuses études ont été menées chez l'adulte. Ensuite, des études pédiatriques précédant l'essai de phase III suivi ont également apportées des résultats probants. Cette molécule possède donc une efficacité clinique démontrée.

Chez l'adulte, au total, 11 études cliniques positives d'efficacité versus un placebo ont permis de démontrer l'efficacité de la molécule et la réduction du risque de rechute. De plus, 9 autres études avec des résultats positifs ont été menées en comparaison avec d'autres classes d'antidépresseurs. Les résultats montrent des taux similaires de réponse comparativement aux autres molécules indiquées dans les épisodes dépressifs majeurs. Cependant, l'Agomélatine permet une incidence plus faible d'évènements indésirables, une neutralité sur le poids et la sexualité. A efficacité égale, cette molécule peut donc être plus adaptée chez certains patients (obèses par exemple).

Des études non cliniques ont également été menées chez des jeunes rats. Une étude de toxicité de 10 semaines a été menée avec des résultats satisfaisants et pas d'impact sur les performances comportementales, visuelles et reproductives.

Une première étude clinique sur 4 ans a ensuite été conduite chez des enfants entre 6 et 17 ans atteints de la maladie de Smith-Magenis afin d'évaluer les effets de l'Agomélatine sur les dérégulations du sommeil et de la sécrétion de mélatonine, typique de cette pathologie. Les résultats montrent qu'une adaptation de la dose pour les enfants n'est pas nécessaire. De plus, la molécule permet une amélioration des troubles du sommeil mais également des scores d'anxiété, de dépression et d'agressivité chez ces enfants, sans effet sur la croissance.

Enfin, dans le cadre du PIP validé par l'EMA, une première étude de phase II a été conduite chez 48 enfants et adolescents souffrants de troubles dépressifs et anxieux (CL2-20098-075). L'objectif était de caractériser encore plus le profil pharmacocinétique et de sécurité de l'Agomélatine à trois doses différentes (5, 10 et 25 mg). Les patients inclus ont reçus successivement les trois doses et ce design en escalade de dose a permis de définir deux doses qui seraient utilisées dans les études pivot de phase III. [72]

De nombreuses études ont permis de démontrer l'efficacité clinique à court et à long terme de l'Agomélatine pour le traitement des épisodes dépressifs chez l'adulte. Au cours du programme de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi de VALDOXAN® a été évalué chez environ 5.800 patients. L'essai pédiatrique CL3-20098-076 est donc une étude importante visant à démontrer les mêmes résultats chez l'enfant.

2. L'étude clinique pédiatrique CL3-20098-076 : [69]

a- Présentation :

“Efficacy and safety of Agomelatine in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with Moderate to Severe Major Depressive Disorder.”

Dans cette étude pivot de phase III, on cherche à évaluer la sécurité d'emploi de l'Agomélatine mais également son efficacité, à deux doses différentes déterminées lors de l'étude de phase II (10 et 25 mg).

Il s'agit d'une étude sur 16 semaines (3 semaines de screening, 12 semaines de traitement, 1 semaine de suivi sans traitement), randomisée et en double aveugle. On retrouve des groupes de traitement parallèles :

- Agomélatine 10 mg
- Agomélatine 25 mg
- Fluoxétine 10 et 20 mg
- Placebo

L'efficacité de cette molécule sera donc ici comparée à un placebo mais également à un traitement de référence. En effet, la Fluoxétine est pour le moment le seul antidépresseur commercialisé et indiqué pour les 8 – 18 ans. (cf. ANNEXE N°9).

Cette première phase de traitement est suivie d'une extension optionnelle sur 88 semaines afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'Agomélatine à long terme. Cette étude d'extension sera elle conduite en ouvert et tous les patients seront sous Agomélatine seule, peu importe le bras de traitement dans lequel ils étaient initialement. Les données seront ensuite exploitées en dissociant les deux catégories incluses dans cet essai : les enfants de 7 à 11 ans et les adolescents de 12 à 17 ans.

b- Objectifs de l'étude :

- Primaire : Démontrer l'efficacité à court terme d'au moins une des deux doses d'Agomélatine chez les 7-17 ans souffrant de MDD, en utilisant une échelle : *Children Depression Rating Scale – Revised* (CDRS-R)
- Secondaires :
 - Sécurité à court et long terme du VALDOXAN®
 - Acceptabilité des comprimés d'Agomélatine

Afin d'évaluer la réalisation de ces objectifs, 9 pays et 24 centres sont attendus avec un recrutement espéré de 484 patients, c'est à dire, 242 enfants de 7 à 11 ans et 242 adolescents de 12 à 17 ans.

c- Design de l'étude :

Période de screening (3 semaines) :

Cette période s'étend de la visite de sélection à la visite d'inclusion et permet de vérifier que le potentiel participant à l'étude est éligible et remplit tous les critères d'inclusion. Cette période sans traitement permet notamment de réaliser 3 entretiens psychologiques avant de débiter un traitement. Ces entretiens sont menés avec l'enfant mais également sa famille et le contenu est adapté à son âge. Ils sont prévus pour durer environ 45 minutes.

En effet, on a vu dans les recommandations actuelles de traitement que la première ligne consistait en des entretiens psychologiques. Pour les personnes chez qui ces consultations ne suffiraient pas il faudrait ensuite passer à un traitement pharmacologique. Ainsi, le protocole respecte ces recommandations : seuls les patients ne répondant pas favorablement à ces entretiens psychologiques pourront être randomisés dans un des groupes de traitement. Les autres, répondeurs, n'ont pas besoin pour le moment d'un traitement via une molécule active.

Durant cette période, un certain nombre d'exams, cliniques, d'imagerie ou encore biologiques sont prévus afin de vérifier que le patient screené satisfait à toutes les exigences du protocole et peut alors être randomisé lors de la visite d'inclusion.

Période de traitement (12 semaines) :

A l'issue de la visite d'inclusion, le patient est randomisé dans un des quatre bras de traitement (Agomélatine 10 mg OU Agomélatine 25 mg OU Placebo OU Fluoxétine) et entre dans l'étude clinique. La randomisation est notamment faite en prenant en compte l'âge du patient, afin de respecter un équilibre entre les enfants et les adolescents recrutés pour cette étude.

Là encore, le protocole mis en place suit les recommandations de traitement, puisque en plus de la prise en charge médicamenteuse de ces épisodes dépressifs majeurs, un suivi psychologique est mis en place.

Ces entretiens sont prévus à chaque visite (W1 / W2 / W4 / W8 / W12), ainsi au moins un par mois est prévu pendant cette période de traitement. L'état psychique du patient sera notamment apprécié par différents questionnaires, échelles et outils validés par les comités d'éthique et adaptés aux enfants, et ce, à chaque consultation avec le médecin. **(Cf. ANNEXE N°10)**

Période d'extension optionnelle (88 semaines) :

Cette phase de traitement est facultative et permet de collecter des données de sécurité à long terme avec l'utilisation sur 21 mois de l'Agomélatine. Cela correspond aux recommandations de l'AMM chez l'adulte avec une durée de traitement qui doit être supérieure à 6 mois. Les données obtenues vont permettre de consolider le dossier de demande d'AMM ultérieur. Cette étude d'extension est prévue, approuvée et validée dans le PIP initial déposé à l'EMA.

Tous les patients ayant bénéficié du traitement, peu importe le bras initial, se verront proposer cette phase. Tous les patients seront remis sous Agomélatine à 10 ou 25 mg. En effet, lors de la dernière visite de la phase de traitement, l'investigateur demandera l'accord pour continuer l'étude clinique. Si l'accord est obtenu, le médecin décidera alors de la dose d'Agomélatine à laquelle le patient va continuer l'étude. Les informations sont alors communiquées aux patients puisque cette phase se fait en ouvert, au contraire de la phase initiale qui est en double aveugle : le médecin et le patient / les parents ne savent pas quel traitement est reçu.

Durant cette phase, des entretiens psychologiques sont à nouveau prévus à un rythme d'un tous les deux mois. Cela permet une prise en charge psychologique et médicamenteuse, optimale afin de traiter les enfants souffrant d'épisodes dépressifs majeurs.

Phase de suivi (1 semaine) :

A la fin de la période précédente de 88 semaines, la prise de traitement est arrêtée. Cette dernière semaine permet de faire un ultime suivi et de mener une visite de sortie d'étude après l'arrêt du traitement.

Comme vu précédemment, il n'y a pas besoin d'une diminution progressive des doses. Elle permet de voir si le patient présente des symptômes liés à la discontinuation de la prise médicamenteuse.

Au total, l'étude peut durer entre 16 et 104 semaines (selon participation ou non à la phase optionnelle). Dans le PIP approuvé, les dates validées sont celles d'un début de l'étude en Janvier 2016 et d'une fin en Avril 2020.

d- Revue critique des principaux critères d'inclusion :

Comme on a pu le voir précédemment, la vérification de ces critères pendant la période de screening est indispensable afin de s'assurer que les patients peuvent participer à l'étude. Nous allons revoir pourquoi les critères principaux de cette étude ont été choisis ainsi.

1/ Enfants de 7 à 11 ans et adolescents de 12 à 17 ans, de sexe masculin ou féminin

- ➔ Respect des sous catégories de populations pédiatriques définies dans les ICH E11 datant de 2001. Demande de dérogation accordée pour les moins de 7 ans puisque les pathologies ne sont pas présentes dans cette tranche d'âge.

2/ Vivants avec leurs parents ou leurs représentants légaux

- ➔ Permettre un suivi optimal des patients puisque les parents sont impliqués dans les procédures de l'étude étant donné que l'enfant n'est pas autonome.

3/ Consentement / Assentiment obtenu de la part des parents et/ou du patient conformément aux réglementations locales

- ➔ Obligation légale d'obtenir le consentement avant de participer à une étude clinique. Dans les populations pédiatriques, un ou les parents donnent leur consentement et l'enfant peut donner son assentiment (revu ensuite).

4/ Premier diagnostic de MDD, simple ou récurrent, selon les critères du DSM-IV, c'est à dire à la suite d'un entretien psychologique structuré et le K-SADS-PL

→ Le DSM IV et le K-SADS-PL sont deux outils mondialement reconnus pour le diagnostic des pathologies mentales dont le MDD. Le but est d'homogénéiser les patients inclus en harmonisant les critères diagnostics.

5/ CDRS-R \geq 45 et CGI \geq 4

→ Les seuils fixés avec ces échelles CDRS-R et CGI permettent d'assurer que les patients souffrent bien d'épisodes dépressifs majeurs comme prévu dans le protocole.

6/ Batterie d'examens physiques et biologiques avant inclusion

→ Ces examens permettent d'assurer que les patients ne souffrent pas de pathologies annexes qui pourraient interférer avec les données collectées dans cette étude clinique. De plus, ils permettent d'assurer la sécurité des patients. Par exemple, une élévation des transaminases peut alerter sur une insuffisance hépatique et donc bloquer la participation à l'étude du fait de la toxicité hépatique potentielle de la molécule.

7/ Non répondeur aux trois séances de psychothérapies prévues dans la période de screening

→ Selon les recommandations de prise en charge des MDD, la première ligne est la prise en charge psychologique. Ainsi si cette thérapie n'est pas efficace, alors il est nécessaire d'associer à ces entretiens une prise en charge médicamenteuse.

e- Revue critique des principaux critères d'exclusion :

1/ Absence de consentement / d'assentiment de la part des parents / de l'enfant

→ Requis légal, des bonnes pratiques cliniques et des ICH.

2/ Patients vivants dans une communauté et/ou représentants légaux non apte à adhérer à toutes les procédures de l'étude

→ Afin d'assurer la compliance des patients aux procédures de l'étude et d'obtenir des données exploitables statistiquement.

3/ Femmes enceintes, allaitantes et/ou patientes post-puberté et sexuellement actives n'utilisant aucun moyen de contraception

→ Mesures de sécurité. Aucune étude n'a été menée au sein de cette population afin de connaître la transmission au fœtus ou la toxicité sur la reproduction.

4/ Patients participants à d'autres études cliniques ou ayant participé à une étude clinique dans les 3 mois précédant l'inclusion

→ Mesure de sécurité afin d'éviter les interactions médicamenteuses qui n'ont pas encore été étudiées.

5/ Patients atteints de MDD qui s'améliore avec la prise en charge actuelle

→ Il serait non éthiquement acceptable d'arrêter un traitement qui fonctionne actuellement chez un patient.

6/ Patients atteints de troubles dépressifs, de maladies psychiatriques ou de pathologies autres que le MDD et non prévu par le protocole de l'étude

→ Assurer la sécurité du patient, en évitant les interférences entre les différentes affections, les différents traitements et en évitant de traiter avec cette molécule des pathologies non prévues et non étudiées. Cela peut également perturber les évaluations et les données collectées de l'étude.

Tous les critères d'inclusion et d'exclusion sont donc choisis avec soin et peuvent être justifiés avec un raisonnement. L'objectif étant de recruter les « bons » patients et donc de mener une étude utile dont les résultats seront extrapolables aux patients les plus à même de bénéficier du traitement. Le tout en assurant une sécurité du patient à toutes les étapes de l'étude clinique.

f- Echelles et scores utilisés :

Nous avons donc vu que différentes échelles et scores étaient utilisés tout au long de cet essai. Ils sont très importants dans cette étude puisque ces outils sont indispensables pour le diagnostic de la pathologie en question, pour la vérification de la compliance aux critères d'inclusion ou encore pour le suivi des patients à chaque visite prévue par le protocole. Une difficulté supplémentaire s'ajoute donc à cet essai pédiatrique puisque tous ces outils doivent être validés pour une utilisation chez l'enfant et approuvés par la suite lors de l'évaluation du PIP par le PDCO. Nous allons donc revenir sur les principales échelles et scores utilisés dans cet essai : CDRS-R, CGAS et PAERS.

Children Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R):

Cette échelle est utilisée pour le diagnostic (DSM et K-SADS sont les outils diagnostics à l'entrée dans l'étude) et pour la mesure de la sévérité de la pathologie. Il permet notamment de sélectionner les potentiels patients qui seront inclus dans l'étude puisque cet outil fait partie des critères d'inclusion. Il faut avoir un score ≥ 45 afin de pouvoir être ensuite randomisé.

Le CDRS-R a été conçu en 1984 par Elva Poznanski. [73] Il s'agit en réalité d'une grille scorée qui permet d'aider à la réalisation d'un entretien non directif chez l'enfant. Le but étant d'évaluer la gravité de la dépression. Il comporte 17 items avec différentes questions par item qui permettent « *une évaluation particulièrement fine de la gravité de l'inadaptation provoquée par la dépression* ». Le clinicien, en fonction des réponses apportées par l'enfant, grade de 1 à 7 si la manifestation est rare ou au contraire très fréquente. Les questions portent sur l'exclusion sociale, les idées suicidaires, les troubles du sommeil, la fatigue, etc. ...

Il existe un fort coefficient de corrélation (0,87), entre les scores totaux du CDRS-R et le diagnostic clinique de dépression, ainsi qu'avec l'intensité de celle-ci. Cela fait donc du CDRS-R un outil fiable, mondialement reconnu et validé pour une utilisation chez l'enfant. Le seuil fixé à un score supérieur ou égal à 45 dans cet essai permet d'inclure uniquement des patients atteints de MDD. [74]

Comparison of Symptom Ratings from All Sources																																		
Evaluated Symptom Area	Rating Source																																	
	Child							Parent							Other							Best Description of Child												
Impaired Schoolwork	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Difficulty Having Fun	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Social Withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Sleep Disturbance	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Appetite Disturbance	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Excessive Fatigue	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Physical Complaints	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Irritability	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Excessive Guilt	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Low Self-Esteem	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Depressed Feelings	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Morbid Ideation	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Suicidal Ideation	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Excessive Weeping	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7						
Ratings of Observed Nonverbal Behavior																																		
Depressed Facial Affect	1	2	3	4	5	6	7																					1	2	3	4	5	6	7
Listless Speech	1	2	3	4	5	6	7																					1	2	3	4	5	6	7
Hypoactivity	1	2	3	4	5	6	7																					1	2	3	4	5	6	7

= No apparent difficulties
 = Clinically significant difficulties
 = Severe clinically significant difficulties

Figure 10. Exemple de remplissage d'une grille CDRS-R

Dans l'étude CL3-20098-076, l'enfant est d'abord interviewé puis les parents. Le score total est en réalité une réconciliation entre les différents résultats obtenus suite aux entretiens avec le clinicien. Ce questionnaire sera rempli par l'investigateur au screening, mais également à chaque visite programmée sur centre, afin de voir l'évolution et une éventuelle amélioration de l'état dépressif de l'enfant.

Children Global Assessment Scale (CGAS):

Cette échelle est utilisée dans le suivi des patients inclus dans l'étude. En effet, l'évaluation est faite tous les mois quand le patient revient pour sa visite sur centre. Le CGAS a été développé par D. Schaffer et le département de Psychiatrie de l'Université de Columbia (NY) en 1983. [75] [76]

Il s'agit d'une échelle numérique qui permet d'évaluer le fonctionnement et la santé mentale des jeunes de moins de 18 ans. Elle découle d'une échelle similaire disponible chez l'adulte (GAS), qui a été ensuite adaptée et validée pour l'utilisation chez les enfants. L'évaluation porte sur 4 aires majeures, à savoir le fonctionnement de l'enfant à la maison avec sa famille, à l'école, avec ses amis et enfin durant son temps libre. Le score obtenu donne une indication sur la sévérité globale de la pathologie et porte sur les 3 derniers mois.

Comme on peut le voir en **ANNEXE N°11**, le score peut varier entre 0 et 100. Plus les scores sont élevés et plus la santé de l'enfant est bonne. Les scores de 50 et moins correspondent aux enfants pour lesquels il existe un consensus médical sur la nécessité de soins. Les scores supérieurs à 70 indiquent un bon niveau de fonctionnement.

Paediatric Adverse Events Rating Scale (PAERS):

Cet outil est utilisé pour le suivi des évènements indésirables qui pourraient survenir au cours de l'essai clinique. En effet, on a vu précédemment que la molécule une fois administrée n'agissait pas forcément de la même façon chez les enfants que chez les adultes au vue des différences PK et PD.

Ainsi, une échelle pour grader les évènements indésirables chez les enfants traités par psychotropes a été mise en place en 2009 dans le cadre d'un groupe de travail « *Child and Adolescent Psychiatry Trials Network (CAPTN)* ».

Les évènements indésirables (EI) peuvent être reportés par le patient lui-même, par les parents ou encore par le médecin de l'étude. Il s'agit de remplir un questionnaire de 45 items avec un verbatim adapté. Celui-ci permettra ensuite de grader cet EI.

L'utilisation de tous ces outils reconnus par les cliniciens et validés pour la population pédiatrique est très importante pour la prise en charge globale du patient dans l'étude clinique. D'autres échelles sont utilisées dans cet essai afin de déterminer le risque suicidaire (CSSRS-C), l'amélioration globale au cours de l'essai (CGI) ou encore d'évaluer l'impact sur le développement de la puberté (Tanner Stage). Le protocole de cette étude clinique pivot de phase III a donc été construit en accord avec les recommandations et en instaurant un suivi très important du patient afin d'en assurer sa sécurité. [77]

3. Problèmes soulevés et difficultés rencontrées avec ce programme clinique :

La recherche clinique en pédiatrie est très complexe à mener et c'est pourquoi de nombreux laboratoires pharmaceutiques étaient réticents avant l'instauration du nouveau règlement européen. Désormais les études pédiatriques sont obligatoires pour toute nouvelle molécule. Cependant, de nombreuses difficultés sont toujours présentes. Quelques exemples sont développés par la suite en prenant comme exemple l'étude pédiatrique des Laboratoires Servier.

a- Le consentement du patient mineur :

Un des problèmes majeurs dans la mise en place d'études cliniques pédiatriques est l'obtention du consentement. En effet, les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas la possibilité légale de donner leur consentement à la réalisation d'études. Or, ce point est essentiel et obligatoire avant de débiter une étude clinique, que ce soit pédiatrique ou au sein d'une population adulte.

Plusieurs problématiques se posent alors. Le mineur n'a pas l'âge légal de consentir et dans les âges les plus bas, les enfants ne sont pas en capacité à évaluer les bénéfices et les risques d'une étude clinique. De plus, les parents possèdent l'autorité parentale et un devoir moral de protéger leur enfant. A contrario, est-ce une pratique éthique de ne pas demander du tout l'avis du patient qui sera concerné par les différents requis d'un protocole ? Enfin, certains adolescents se rapprochant de la majorité, sont véritablement aptes à comprendre les enjeux de la participation à un essai clinique et à décider par eux-mêmes. Afin de répondre à toutes ces questions, des règles ont été mises en place dans différents pays, mais pour le moment, il n'y a aucune harmonisation sur un plan international. Un des obstacles à l'harmonisation est notamment la différence de l'âge de la majorité entre les pays (16 ans aux Etats-Unis par exemple).

En France, avant 18 ans, la signature d'un consentement par les deux parents ou par le représentant légal est obligatoire pour la participation de l'enfant à un essai clinique. De plus, un assentiment de la part de l'enfant est également demandé.

Il s'agit d'une version plus simple et adaptée du consentement. Il est recommandé de fournir des modèles différents d'assentiment par tranche d'âge : 4-6 ans, 7-12 ans et 13-17 ans. Le patient mineur possède quand même un pouvoir de décision puisque si l'enfant refuse, alors le médecin ne pourra pas l'inclure.

Dans l'étude suivie, seuls les enfants et adolescents de plus de 7 ans sont concernés. La première difficulté a été de se documenter sur la réglementation en vigueur au sein des pays participants : Finlande, Hongrie, Afrique du Sud, Pologne, Bulgarie, Russie, Allemagne, Roumanie et Ukraine. On peut remarquer alors que les lois peuvent varier d'un pays à l'autre : [78]

- Age de la majorité
- Signature du consentement par un seul parent ou par les deux
- Age limite à partir duquel on demande un assentiment
- Recommandations sur les tranches d'âge pour la réalisation des différents modèles d'assentiment

Pour cette étude il a été décidé de se plier aux exigences locales de chaque pays pour cette problématique de consentement. Ainsi, selon l'âge du patient, ses capacités et le pays dans lequel il sera pris en charge dans l'étude clinique, les procédures d'information et de recueil du consentement peuvent varier. Cependant, trois types d'assentiments ont été créés pour les besoins de l'étude. Le premier concerne les enfants de 7 à 8 ans (**Cf. ANNEXE N°12**), le second les enfants de 9 à 11 ans et le dernier les adolescents de 12 à 17 ans. De plus, un consentement a été prévu pour les parents / représentants légaux mais aussi une version pour le cas des enfants émancipés aptes à prendre la décision seuls.

Le recueil du consentement lors d'études pédiatriques est donc très réglementé mais aussi très différent selon les pays. Des progrès restent donc à faire sur l'harmonisation des réglementations et sur la délivrance de l'information aux parents et aux enfants, afin d'assurer une compréhension totale des enjeux d'une étude clinique. Pour le moment, cela peut encore être un frein au bon déroulement d'un essai et notamment au recrutement de patients. [79]

b- La formulation et la voie d'administration :

Le nouveau règlement européen encourage les laboratoires pharmaceutiques à développer des formulations galéniques adaptées à la population pédiatrique. En effet, on considère par exemple que les enfants de moins de 12 ans ont des difficultés à avaler des médicaments. Il faut donc également développer de nouvelles formulations voir explorer d'autres voies d'administration afin que la prise du médicament soit la plus facile et la plus confortable possible.

Le confort et la qualité de vie de ces patients doivent être préservés au maximum. Il est donc préférable de réduire le nombre de prises au maximum, la durée de traitement si possible et enfin développer une formulation galénique la plus adaptée. La complexité pour l'industriel est de développer une forme unique pour une population qui peut être très différente : une solution buvable peut convenir aux petits enfants mais pas forcément à un adolescent. L'objectif principal étant d'avoir une compliance à la prise du traitement la plus élevée possible.

L'Agomélatine est actuellement commercialisée pour les adultes sous la forme de comprimés. On a vu qu'une dérogation avait été demandée et obtenue pour ce PIP afin de ne pas mener les études chez les moins de 7 ans. Cette population est potentiellement celle qui aurait le plus de difficultés à avaler, il a été ainsi considéré que les études pédiatriques Agomélatine seraient menées avec la même forme pharmaceutique, à savoir des comprimés. L'acceptabilité par les enfants et les adolescents sera néanmoins suivie au cours de l'étude et figure même parmi les objectifs secondaires.

Un questionnaire a été mis en place afin que les patients puissent répondre eux-mêmes. La question posée est : « *Cela a-t-il été facile d'avaler le comprimé ?* ». La réponse est donnée à l'aide de smileys et varie entre très facile et très difficile. Cette question sera posée à chaque visite.

Le développement d'une formulation pédiatrique doit donc être intégré assez tôt dans le plan de développement global d'une nouvelle molécule. Cela ajoute un aspect supplémentaire à prendre en compte pendant l'étude clinique. Il faut toujours garder à l'esprit que la prise du médicament doit avoir un impact minimum sur la qualité de vie du patient et permettre une administration facile et fiable.

c- Les examens psychologiques, physiques et biologiques :

Tous les examens prévus dans les protocoles de recherche sont encadrés, et le sont encore plus quand il s'agit d'essais pédiatriques. Les autorités européennes revoient le programme de développement clinique pédiatrique et notamment les examens puis valident le PIP.

En effet, il existe quelques règles à suivre qui ne sont pas forcément valables pour un essai classique chez l'adulte. Tous les examens doivent être réalisés uniquement si nécessaire afin de limiter au maximum la gêne du patient et la douleur qui peut être associée (prélèvements par exemple). Ainsi, lors de prélèvements :

- Le sang prélevé sur une période de 8 semaines ne doit pas excéder 10 % du volume sanguin total de l'enfant
- Le sang prélevé sur une période de 24 heures ne doit pas excéder 5 % du volume sanguin total de l'enfant

Le design de l'étude doit être adapté à ces contraintes tout particulièrement si l'on cherche à caractériser les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule puisque de nombreux prélèvements sanguins sont alors requis.

Dans cette étude, un des obstacles qui a été rencontré lors de la faisabilité avec les centres investigateurs a été la prévision de l'entretien psychologique. On a vu que pour coller à la pratique courante, un entretien psychologique était prévu en plus de la prise en charge médicamenteuse. Cependant, l'étude impose que le suivi psychologique du patient soit fait par un médecin différent de celui qui réalisera le suivi clinique et médical. Ainsi, il faut impérativement que pour un centre donné, deux médecins soient déclarés en tant qu'investigateurs et qu'ils se répartissent les tâches pour le suivi des patients. Là encore, cela peut constituer un frein pour la réussite de l'étude. Les médecins de ville seuls ne peuvent pas participer, le promoteur a ainsi une liste réduite pour le choix des centres participants. Enfin, une fois les centres désignés, toute l'équipe investigatrice doit s'organiser afin que les patients voient les deux médecins à la suite et que la visite prenne le moins de temps possible. Cela peut aussi avoir un impact sur le recrutement.

Pour résumer, tous les examens prévus doivent être réalisés avec l'idée de maximiser le bien être du patient ainsi que sa qualité de vie. Certains *plannings (flowcharts)* qui seraient acceptés pour une étude classique peuvent se voir refuser par les autorités pour des études pédiatriques.

d- Les problèmes de recrutement :

Le faible recrutement de patients dans les essais pédiatriques est le problème majeur et le principal point qui bloque les industries pharmaceutiques à se lancer dans ces études. Le risque est que d'importants moyens humains et financiers soient mis en place afin de conduire la recherche, mais, que par manque de patients recrutés, les données soient inexploitable. De plus, les études de faisabilité sont plus longues et souvent plus complexes que chez l'adulte.

Le problème de recrutement est directement lié aux différentes problématiques qui ont été vues précédemment. Le réservoir de patients est moindre que chez les adultes et se pose toujours la question de l'éthique des recherches pédiatriques bien qu'elles soient aujourd'hui extrêmement encadrées.

En effet, dans ces études, le consentement touche le patient mais aussi les parents. L'étude doit être acceptable pour les enfants et donc prévenir la douleur, limiter le nombre d'actes pratiqués et leur lourdeur. Elle doit également être acceptée par les parents pour leur enfant. De nombreuses questions se posent lors de la prise de décision et c'est pourquoi une information claire et précise doit être délivrée afin qu'un consentement libre et éclairé soit donné après un délai de réflexion par toutes les parties prenantes.

En plus de l'acceptation par les parents et par l'enfant qui peut être difficile à obtenir puisque de nombreuses questions se posent et que les avis peuvent diverger, la faisabilité pratique de l'essai peut aussi avoir un impact sur la prise de décision.[80]

Le protocole ne doit pas être trop contraignant, doit s'inscrire dans la vie quotidienne du patient et correspondre au maximum avec la scolarité de l'enfant, l'emploi du temps professionnel et les disponibilités des parents. Les visites ne doivent pas être trop longues et un nombre trop important d'examen peut faire peur.

Tous ces aspects peuvent impacter plus ou moins directement le recrutement et conduire à l'échec du programme de développement clinique. Ils doivent être pris en considération très tôt lors de la conception du design des études afin de permettre la collecte suffisante de données de qualité.

e- Statut de l'étude :

Le premier patient a été recruté le 23 Février 2016 en Hongrie avec 1,5 mois de décalage sur les dates prévues initialement dans le PIP. Cela est dû notamment aux soumissions réglementaires locales qui ont pris plus de temps. Les autorités responsables de l'évaluation scientifique et éthique étant très regardantes sur les protocoles pédiatriques, des questions supplémentaires peuvent être posées ce qui décale la date d'ouverture des centres investigateurs.

En Mai 2016, trois mois après la première visite du premier patient (FVFP) et au moment où nous avons arrêté de suivre l'essai, le statut de l'étude était le suivant :

- 4 pays actifs sur les 9 prévus
- 22 centres ouverts sur les 64 prévus
- 24 patients inclus sur les 484 attendus

Ce démarrage « timide » peut être expliqué par plusieurs raisons :

1°) Dans les pays les plus développés, l'accès aux traitements est bon du fait de la présence de systèmes de sécurité sociale qui permettent de prendre en charge le coût des traitements. Ainsi, les parents ne prennent pas le risque que leur enfant participe à une étude clinique et préfère qu'ils soient pris en charge avec les traitements déjà disponibles (dans notre cas, la Fluoxétine, déjà autorisée chez les plus de 8 ans).

Résultat, le nombre de patients initialement évalué lors des études de faisabilité est en général un peu surestimé par rapport au nombre réel qui sera atteint au cours de l'étude clinique.

2°) En revanche, dans les pays en voie de développement où l'accès aux soins est plus difficile, les essais cliniques représentent alors une solution de prise en charge gratuite et qui peut s'avérer efficace ou du moins qui ne présente que très peu de risques. Ils permettent dans de nombreux cas l'accès à un traitement pour des populations qui ne seraient peut-être pas pris en charge autrement, par manque de moyens. Néanmoins, dans certains de ces pays, des contraintes réglementaires dues à l'exigence et à l'organisation des autorités de santé peuvent retarder d'avantage la mise en place de l'essai. Cela a notamment été le cas de la Roumanie dans cette étude.

Alors est-ce que les industriels se tournent préférentiellement vers ces pays en voie de développement afin de mener des études cliniques pédiatriques ?

C'est en tout cas le constat qui est fait si l'on regarde les chiffres issus de la base de données www.clinicaltrials.gov : près de 26% des patients inclus dans les études cliniques internationales sont européens alors que ce pourcentage chute à 18% quand on considère seulement les études pédiatriques.

Même chose si l'on regarde la situation non plus sur un plan mondial mais sur un plan européen. Alors que 7% des patients en France ou au Royaume-Uni sont des enfants de moins de 18 ans, ce chiffre s'approche des 15% en Pologne ou en Hongrie. Les pays d'Europe de l'Est sont donc préférentiellement choisis pour participer aux essais pédiatriques.

A travers ces chiffres, il est donc possible d'avancer que les industriels s'orientent plutôt vers les pays en voie de développement pour assurer le recrutement quand il s'agit d'études pédiatriques.

Cependant, reste la question éthique de procéder de cette façon ...

Le développement pédiatrique d'une nouvelle molécule ou l'obtention d'une nouvelle indication pour un médicament déjà autorisé est un processus long et très complexe pour les industriels. La mise en place et la conduite d'une étude pédiatrique peut s'avérer difficile puisque de nombreux requis supplémentaires sont demandés par rapport à une étude classique chez l'adulte. Un certain nombre d'obstacles peuvent être rencontrés et peuvent impacter les objectifs de recrutement en terme de nombre et de durée.

L'exemple de cette étude pédiatrique dans la dépression chez les enfants et adolescents est très réaliste : de nombreux essais cliniques pédiatriques se heurtent à des problèmes de recrutement. Il est en général bien inférieur aux meilleures estimations obtenues lors des faisabilités et souvent, des mesures d'ajustement en cours d'essai doivent être prises. Il faut alors augmenter le nombre de centres et/ou de pays participants à l'étude et modifier également dans certains cas les critères d'inclusion des patients. Cependant, ces réajustements sont plus longs à mettre en place du fait de la présence d'éléments clés (*binding elements*) dans le PIP et qui ne peuvent être modifiés qu'avec l'accord du PDCO à l'EMA.

IV. Bilan et perspectives :

Le nouveau règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en Janvier 2007 au sein de l'Union Européenne. L'objectif de ce nouveau texte était de créer un environnement plus favorable, de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments destinés à la population pédiatrique. Cela fait donc aujourd'hui près de 10 ans que cette mesure a été mise en place.

A-t-elle permis un accroissement des recherches cliniques pédiatriques et donc un meilleur accès aux soins et à l'information médicale au sein des diverses populations pédiatriques ?

Les débats autour du projet « *Better medicines for children* » ont commencé dès 1997 en Europe, est-ce que cette loi a permis de répondre à cet objectif ? [81]

Le dernier rapport publié en Mai 2016 par l'EMA permet de faire un bilan sur l'année 2015[82], mais également sur les années précédentes. On peut voir à travers les différentes données de ce rapport l'évolution du nombre d'études pédiatriques et donc l'impact de la réglementation de 2007. Un rapport de la commission européenne de 2013 [84] apporte également quelques précisions et quelques chiffres supplémentaires qui sont regroupés sur le tableau ci-dessous.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nb Ped Trials	253	315	362	342	407	391	372	401	344	434	763
% of Ped Trials	7,60%	8,00%	7,40%	7,60%	8,90%	9,50%	9,40%	10,40%	9,60%	12,10%	18,00%
Applications to PedCO			109	337	425	481	428	443	480	485	515
Initial			109	313	301	322	192	184	214	172	210
Modification			0	12	88	110	177	200	202	221	231
Compliance Check			0	12	36	49	59	59	64	92	74
Status of PIPs											
Agreed				76	122	185	116	95	92	91	76
Ongoing				71	185	361	468	559	635	695	754
Final Positive Opinion				5	13	22	31	35	51	82	99
Patients Enrolled				313	430	4137	5518	25553	40435	99235	97881
0 - 2 yrs				21	25	330	602	6174	6565	8234	12602
3 - 11 yrs				181	200	2230	2055	10325	20677	45824	48358
12 - 17 yrs				111	205	1577	2861	9054	13193	45177	36921

Table 7. Chiffres relatant l'impact de la nouvelle réglementation pédiatrique

On pouvait penser que cette loi aurait généré une augmentation du nombre d'essais cliniques pédiatriques, mais les chiffres montrent une stabilité autour de 350 à 400 études cliniques par an.

Cependant, alors que le nombre d'études pédiatriques s'est stabilisé après 2008, le nombre global d'essais cliniques internationaux menés dans la population générale a diminué ces dernières années. Ainsi, on peut voir sur le tableau ci-dessus que la part des essais pédiatriques est de plus en plus importante depuis l'implémentation du nouveau règlement européen : alors qu'ils représentaient autour de 7,5% des essais totaux en 2007, ce chiffre a aujourd'hui atteint les 18%. L'impact de cette réglementation se traduit par la proportion que prennent ces études pédiatriques dans la recherche clinique globale et non pas en terme de nombres bruts.

Avec le développement des PIP, le nombre de patients mineurs inclus dans ces programmes de recherche est en augmentation. Chaque année depuis l'entrée en vigueur de cette loi, de plus en plus de patients de moins de 18 ans participent à des études cliniques. En 2015, ils étaient près de 100 000 inclus dans des protocoles.

Depuis 2007, l'activité du PDCO n'a cessé d'augmenter :

- 3703 sollicitations entre 2007 et 2015 pour des demandes initiales de PIP, des demandes de modifications ou encore de *compliance check*
- 853 PIP ont été validés depuis Janvier 2007
- Fin 2015, 754 plans pédiatriques comportaient des études toujours en cours
- 338 opinions finales favorables (à l'issue de la *compliance check*) ont été rendues

Ces chiffres traduisent bien l'impact que ce nouveau texte a eu dans le développement de la recherche pédiatrique.

De plus en plus d'essais cliniques se mettent en place en pédiatrie, de par l'obligation réglementaire mais également du fait des incitations proposées avec ce texte. Ils représentent aujourd'hui une part non négligeable des essais cliniques totaux sur le plan international

Cela se traduit également par les chiffres au niveau des nouveaux médicaments mis sur le marché avec une indication pédiatrique. En effet, selon le premier rapport à 5 ans publié par l'EMA en Juillet 2012, entre 2007 et 2012 : [83]

- 31 nouveaux médicaments sur 152 ont une indication pédiatrique (nouvelle molécule)
- 40 nouvelles indications pédiatriques pour des médicaments qui étaient déjà autorisés chez l'adulte
- 15 médicaments autorisés en pédiatrie avec une nouvelle forme pharmaceutique comparée à celle déjà utilisée chez l'adulte.

Enfin, un peu plus de 300 modifications ont été faites sur des RCP de médicaments suite à l'obtention de données sur la sécurité, l'efficacité ou encore le dosage de molécules utilisées en pédiatrie entre 2007 et 2012.

A titre de comparaison, entre 1995 et 2005, on estimait que 44% des molécules ayant obtenues une AMM octroyée par l'EMA avait une potentielle utilisation chez l'enfant, mais aucune donnée ou informations n'étaient disponibles afin de prouver ce postulat.

La réglementation n°1901/2006 mise en place afin de favoriser le développement de médicaments pédiatriques, semble donc avoir un impact positif sur les industriels et, plus largement, les promoteurs d'études cliniques. On peut voir que l'ensemble des indicateurs et des premiers résultats vont dans ce sens. Ce système alliant obligations et récompenses semble donc fonctionner.

Cependant, pour le moment, encore très peu de nouvelles molécules ont été mises à disposition pour cette population cible. En effet, en raison de la longueur du cycle de développement clinique des médicaments, il faudra attendre encore plusieurs années pour percevoir tous les effets de la législation.

Un bilan à 10 ans post-législation sera notamment publié par l'EMA à la fin 2017. Il permettra d'obtenir des chiffres plus fiables et solides étant donné qu'il faut une dizaine d'années pour mettre un médicament sur le marché.

CONCLUSION

Le règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur en Europe en Janvier 2007. Les objectifs annoncés étaient de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique mais également d'augmenter les connaissances sur ce sujet, tout en assurant une recherche éthique et de grande qualité.

Une nécessité ...

Ce texte s'est réellement imposé comme une nécessité en Europe. En effet, au contraire des Etats-Unis, il n'existait jusqu'alors aucun texte incitant la recherche clinique pédiatrique. Or, les études cliniques sur cette population sont absolument essentielles. Elles permettent la mise sur le marché de nouveaux médicaments avec des indications pédiatriques, c'est à dire de molécules ayant prouvée leur efficacité, leur sécurité et leur qualité lors d'études au sein de cette population spécifique. La mise à disposition de molécules « validées » en pédiatrie pour les prescripteurs permettra alors de réduire les prescriptions hors-AMM et donc tous les risques associés qui peuvent impacter la sécurité des patients.

... très complexe ...

Bien qu'essentiels, les essais cliniques menés chez les enfants sont beaucoup plus complexes à mettre en place et à suivre comparés à des études plus classiques chez l'adulte. Ainsi, plusieurs points freinent encore les promoteurs à se lancer. Les problématiques posées par l'éthique et le recueil du consentement, l'acceptabilité par les parents et les enfants ou encore plus largement la logistique (prélèvements, formulation galénique adaptée, etc. ...) et la lourdeur administrative sont tout autant de points qui doivent être réfléchis en amont, tôt dans le développement clinique global du médicament. D'importants moyens financiers et humains peuvent donc être mis en œuvre pour une étude qui risquerait de s'arrêter précocement et qui donc ne permettrait aucun retour sur investissement. Ce risque est ainsi très élevé dans ces études spécifiques.

C'est pourquoi la mise en place de ce système avec des obligations pour les promoteurs à mener des études pédiatriques pour toutes nouvelles molécules associées à des récompenses est une bonne solution. Avec les premiers retours obtenus à + 5 ans après la mise en place de cette nouvelle réglementation, on peut voir qu'elle porte globalement ses fruits. Ainsi, de plus en plus de médicaments sont disponibles et indiqués pour les enfants et de nombreux essais cliniques pédiatriques sont actuellement en cours de réalisation. Plusieurs améliorations notables sont constatées[85] :

- La recherche est de meilleure qualité et plus sûre,
- L'offre de médicaments pédiatriques sur le marché de l'UE s'est élargie
- L'information des parents et des professionnels de santé a été renforcée

Cependant, de grands efforts sont encore à faire afin d'améliorer ce système relativement nouveau. De nombreux essais sont arrêtés prématurément, ce qui est regrettable. Une harmonisation globale de toutes les pratiques au sein de l'UE et une simplification des procédures peut être souhaitable afin de renforcer encore plus la recherche pédiatrique. En prenant en compte le cycle de développement d'un médicament et la durée des essais cliniques, il faut attendre encore quelques années avant d'avoir un retour complet sur l'impact de ce texte de 2007, que ce soit sur un plan médical mais aussi sur un plan économique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - 3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf ». .
- [2] « Recherche et développement | LEEM - Les entreprises du médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/recherche-developpement-0>. [Consulté le: 24-oct-2016].
- [3] « Panorama de la santé 2015 : Les indicateurs de l'OCDE - 8115072e.pdf ». .
- [4] « OMS | Médicaments pédiatriques - une priorité mondiale », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/fr/>. [Consulté le: 29-août-2016].
- [5] « Les essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0). [Consulté le: 11-sept-2016].
- [6] « Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>. [Consulté le: 11-sept-2016].
- [7] « LexUriServ.do ». .
- [8] « Code de la santé publique - Article L1121-1 | Legifrance ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129>. [Consulté le: 24-oct-2016].
- [9] « PhasesRC COURS IRC TEC 4 nov 2011 - PhasesRC-COURS-IRC-TEC-4-nov-2011.pdf ». .
- [10] « ARTICLE NUREMBERG HELSINKI MANILLE.pdf ». .
- [11] « Le Code de Nuremberg - d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5 ». .
- [12] « Declaration of Helsinki », 19-oct-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>. [Consulté le: 16-sept-2016].
- [13] « WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects », 19-oct-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html>. [Consulté le: 16-sept-2016].
- [14] R. V. Carlson, K. M. Boyd, et D. J. Webb, « The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 57, n° 6, p. 695-713, juin 2004.
- [15] « 23_Declaration_de_Manille.pdf ». .
- [16] « 431-435 Haeusler 358_f.pdf - 2009-24-358.pdf ». .
- [17] « E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice - WC500002874.pdf ». .

- [18] « Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/?tool=pubmed>. [Consulté le: 19-sept-2016].
- [19] « Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie_les_prescriptions_hors_amm_une_realite_persistante_en_france_etude/. [Consulté le: 17-sept-2016].
- [20] A. Palmaro *et al.*, « Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients », *PEDIATRICS*, vol. 135, n° 1, p. 49-58, janv. 2015.
- [21] « Lenfant nest pas un adulte en miniature : comment sintègre la physiologie de lenfant et son développement dans les études cliniques. Dr B Kassaï Service. - ppt télécharger ». [En ligne]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/521204/>. [Consulté le: 17-sept-2016].
- [22] « INSERM Recherche clinique pédiatrique.pdf ». .
- [23] « V1.Specificities of Drug Safety in Children.pptx ». .
- [24] « Les médicaments pédiatriques - Le circuit du médicament - Ministère des Affaires sociales et de la Santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>. [Consulté le: 19-sept-2016].
- [25] « Insee - Population - Bilan démographique 2015 - Bilan démographique 2015 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo. [Consulté le: 21-sept-2016].
- [26] G. Pison, « Population Sociétés », *Âge*, vol. 30, p. 0, 2013.
- [27] « prb-wpds2016-web-2016.pdf ». .
- [28] « Insee - Population - Projections de population à l'horizon 2060 - Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1320. [Consulté le: 21-sept-2016].
- [29] « Microsoft Word - Key Findings WPP 2015_Final.docx - Key_Findings_WPP_2015.pdf ». .
- [30] « OMS | Enfants: réduire la mortalité ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/fr/>. [Consulté le: 02-nov-2016].
- [31] « rappedes_v11_16032015.pdf ». .
- [32] « La dépression | ». .
- [33] « Annexe 2 - maladies_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_annexe_2.pdf ». .
- [34] « 9789242599961_fre.pdf ». .

- [35] « OMS | Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/fr/. [Consulté le: 22-sept-2016].
- [36] « Règlement européen CE n°1901/2006 ». .
- [37] « European Medicines Agency - Committees - Paediatric Committee (PDCO) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp. [Consulté le: 28-mars-2016].
- [38] « Microsoft PowerPoint - 1 - Sylvie BENCHETRIT [Lecture seule] - ef86847f02302d518526ca57fcb6d267.pdf ». .
- [39] « Le brevet et la marque, deux précieux sésames | LEEM - Les entreprises du médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0>. [Consulté le: 03-mai-2016].
- [40] « EUR-Lex - I21156 - EN - EUR-Lex ». [En ligne]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV%3A121156>. [Consulté le: 03-mai-2016].
- [41] « Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA) - WC500112071.pdf ». .
- [42] « EUR-Lex - 32000R0141 - EN - EUR-Lex ». [En ligne]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1462291707280&uri=CELEX:32000R0141>. [Consulté le: 03-mai-2016].
- [43] « Orphanet: À propos des médicaments orphelins ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=FR. [Consulté le: 03-mai-2016].
- [44] « Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products - WC500004017.pdf ». .
- [45] Les Laboratoires Servier, « Plan d'investigation pédiatrique S20098 (document interne confidentiel) ». .
- [46] « Planning your Paediatric Investigation Plan (PIP) Submission in Euro... ». [En ligne]. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/jbarag/planning-your-paediatric-investigation-plan-pip-submission-in-europe>. [Consulté le: 04-juin-2016].
- [47] « 11 2012 ULB Brussels CT and Early Phase studies in children.pdf ». .
- [48] « Communication de la Commission — Lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et des demandes de dérogation ou de report, à la mise en œuvre de la vérification de conformité ainsi qu'aux critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE - 2014_c338_01_fr.pdf ». .
- [49] « Role and Responsibilities of members and alternates, rapp and peer reviewers, experts and observers othe the PDCO - WC500004754.pdf ». .
- [50] « Annual report 2014 - 2014_annual-report.pdf ». .

- [51] « CIC Pédiatriques | CIC partenaires ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cic-pediatriques.com/organisation/cic-partenaires>. [Consulté le: 23-juill-2016].
- [52] « Société Française de Pédiatrie | SFP ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sfpediatricie.com/>. [Consulté le: 23-juill-2016].
- [53] « Plaquette-HUGOPEREN-16-12-15-VF.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hugoperen.org/wp-content/uploads/2015/12/Plaquette-HUGOPEREN-16-12-15-VF.pdf>. [Consulté le: 23-juill-2016].
- [54] G. Pons, « La mise en place en Europe des réseaux d'investigation des médicaments chez l'enfant », *Arch. Pédiatrie*, vol. 13, n° 6, p. 631, juin 2006.
- [55] « Presentation on Enpr-EMA - background information - WC500163588.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/03/WC500163588.pdf. [Consulté le: 23-juill-2016].
- [56] « European Medicines Agency - Networks - European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp. [Consulté le: 23-juill-2016].
- [57] « EudraCT Public website - Home page ». [En ligne]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [58] « Clinical Trials Register ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>. [Consulté le: 28-août-2016].
- [59] « EudraPharm ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/selectLanguage.do?NOCookie=NOCookie&NEW_SESSION=true. [Consulté le: 27-août-2016].
- [60] « European Medicines Agency - Human medicines - Opinions and decisions on paediatric investigation plans ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp. [Consulté le: 28-août-2016].
- [61] « Annual report 2015 - 2015_annual_report.pdf ». .
- [62] « OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>. [Consulté le: 28-août-2016].
- [63] « Office of New Drugs Unit List: Pediatric Regulations ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/world/index.cfm?action=newdrugs:main&unit=4&lesson=1&topic=5&page=3>. [Consulté le: 29-août-2016].
- [64] « PMHS Update - UCM439629.pdf ». .
- [65] « Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>. [Consulté le: 31-août-2016].

- [66] M. Tassinari, « Pediatric regulations 2012: Permanent laws and new provisions under FDASIA », *Pediatr. Matern. Health Staff Off. New Drugs Food Drug Adm. Silver Spring MD Dec. 4 2012*, 2014.
- [67] « pwc_2012-food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act.pdf » . .
- [68] M. Pflieger et D. Bertram, « ICH E11 : développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les États-Unis, l'Union Européenne et le Japon », *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, n° 10, p. 1129-1138, oct. 2014.
- [69] « CL3-20098-076 Synopsis.pdf » . .
- [70] « 2.Pediatric dvlpmt with Agomelatine and Regulatory Background.ppt » . .
- [71] « Plan gestion des risques Valdoxan.pdf » . .
- [72] « 4.075 Recruitment Status.ppt » . .
- [73] « CDRS-R.pdf » . .
- [74] « ROTARY PURSUIT - Childrens Depression Rating Scale-Revised.pdf » . .
- [75] « Children's Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178110000521>. [Consulté le: 12-oct-2016].
- [76] « Microsoft Word - CGAS Ratings Guide.doc - CGAS Ratings Guide.pdf » . .
- [77] D. Petot, *L'évaluation clinique en psychopathologie de l'enfant - 2ème édition*. Dunod, 2008.
- [78] P. Lepola, A. Needham, J. Mendum, P. Sallabank, D. Neubauer, et S. de Wildt, « Informed consent for paediatric clinical trials in Europe », *Arch. Dis. Child.*, p. archdischild-2015, 2016.
- [79] H. Chappuy, A. Gary, G. Chéron, et J. M. Tréluyer, « Le consentement dans les essais cliniques pédiatriques », *Arch. Pédiatrie*, vol. 12, n° 6, p. 778-780, juin 2005.
- [80] F. Ruiz, T. Vallet, A.-M. Pensé-Lhéritier, et A. Aoussat, « Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population », *J. Pharm. Pharmacol.*, avr. 2016.
- [81] « paediatric_report-com(2013)443_en.pdf » . .
- [82] « Annual report 2015 - zotero://attachment/67/ » . .
- [83] « EMA - 5 yr report.pdf » . .
- [84] « Final Report Commission Daniel + EMA comments - paediatric_report-com(2013)443_fr.pdf » . .
- [85] M. A. Turner, M. Catapano, S. Hirschfeld, et C. Giaquinto, « Paediatric drug development: The impact of evolving regulations », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 73, p. 2-13, juin 2014.

ANNEXE N°1 : Code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg - 1947

Le *Code de Nuremberg* identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qu'elle peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

ANNEXE N°2 : Déclaration d'Helsinki

Clinical Review & Education

Special Communication

World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

World Medical Association

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)
59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008
64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.
6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the

best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.
8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.
9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.
10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.
11. Medical research should be conducted in a manner that minimizes possible harm to the environment.
12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.

jama.com

JAMA November 27, 2013 Volume 310, Number 20 2191

Copyright 2013 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <http://jama.jamanetwork.com/> by a American Medical Association User on 09/23/2015

13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.

Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation.

Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18. Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed.

When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm.

All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol.

The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.

In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

Privacy and Confidentiality

24. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information.

Informed Consent

25. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it

may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.

After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.
30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent pro-

vided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.
32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable, or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention

and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-Trial Provisions

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.

ARTICLE INFORMATION

Corresponding Author: World Medical Association, 13, ch. du Levant, CIB - Bâtiment A, 01210 Fernoy-Voltaire, France; wma@wma.net

Published Online: October 19, 2013.
doi:10.1001/jama.2013.281053.

Disclaimer: ©2013 World Medical Association, Inc. All Rights Reserved. All intellectual property rights in the Declaration of Helsinki are vested in the World Medical Association. The WMA has granted JAMA exclusive rights to publish the

English-language version of the Declaration through December 31, 2013.

Online-Only Content: Audio podcast is available at www.jama.com.

ANNEXE N°3 : Déclaration de Manille

Déclaration de Manille À propos de la recherche impliquant la participation de sujet humains

OMS et CIOMS, 1981

Cité à partir des pages 309-314 de Hirsch Emmanuel, Fertender Paulette (éds), Espace éthique. Droits de l'homme et pratiques soignantes. Textes de référence : 1948-2001, Paris, Doin/Assistance publique hôpitaux de Paris, 2001 : XXXV-390 p.

/p. 309/

Préambule

Toute innovation dans la pratique médicale suppose une bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques en cause et doit nécessairement être essayée pour la première fois sur des sujets humains. C'est en ce sens qu'est utilisée l'expression "recherche impliquant la participation de sujet humains".

Le champ de ces recherches est vaste puisqu'il couvre :

— les études d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique ou de la réponse à une intervention donnée — physique, chimique ou psychologique — chez les sujets sains ou des malades sous traitement ;

— des essais contrôlés à finalité prospective de mesures diagnostiques, prophylactiques ou thérapeutiques dans des groupes plus importants de malades en vue de mettre en évidence une réponse donnée, sur un arrière-plan de fluctuations biologiques individuelles.

Dans le cadre des présentes directives, la recherche impliquant la participation de sujets humains peut donc se définir de la manière suivante :

— toute étude impliquant la participation de sujet humains et dirigée vers le progrès des connaissances biomédicales qui ne peut être considérée comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la santé publique établie et qui implique : — soit une intervention ou une évaluation physique ou psychologique, — soit la génération, la mise en mémoire et l'analyse de dossiers contenant des informations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planifiées sur des sujets humains, mais des recherches dans lesquelles des facteurs environnementaux sont manipulés d'une manière pouvant constituer un risque pour des individus exposés fortuitement.

Les présentes directives couvrent les études de terrain portant sur des organismes pathogènes et sur des substances chimiques toxiques explorées à des fins médicales. Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectifs, mais la recherche non médicale n'entre pas dans le cadre de ce document.

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite exclusivement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues conformément à un protocole exposant clairement : le but de la recherche ; les raisons pour lesquelles il est proposé de l'effectuer sur des sujets humains ; la nature et le degré des risques connus ; les sources auxquelles il est proposé de recruter les sujets ; et, les moyens envisagés pour faire en sorte que leur consentement soit dûment éclairé.

Le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme /p. 310/ d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées ci-après ne contiennent rien qui ne soit déjà appliqué sous une forme ou sous une autre dans certains pays. Elles ont été spécialement conçues en fonction des besoins des pays en développement et ont tenu compte des réponses obtenues à un questionnaire adressé à 45 administrations sanitaires nationales et 91 facultés de médecine de pays où la recherche médicale impliquant la participation de sujets humains n'est encore entreprise que sur une échelle limitée et en l'absence de critères nationaux explicites pour protéger ces sujets. Au total 60 pays en développement ont répondu au questionnaire.

1. La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg de 1947, issu du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la Seconde guerre mondiale. Le Code met tout particulièrement l'accent sur le "consentement volontaire" ("consentement éclairé" est maintenant l'expression habituelle) du sujet, considéré comme "absolument essentiel".

2. En 1964, l'Association médicale mondiale a adopté lors de la dix huitième Assemblée médicale mondiale la Déclaration d'Helsinki ("Helsinki I") constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou

ANNEXE N°4 : Liste des études prioritaires :



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 August 2013
EMA/PDCO/98717/2012
Rev. 2013/14
Human Medicines Development and Evaluation

Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products

Agreed by PDCO	April 2013
Adopted by PDCO for release for consultation	12 April 2013
Start of public consultation	6 June 2013
End of consultation (deadline for comments)	5 July 2013
Adoption by PDCO for final release	19 July 2013

This revised priority list of off-patent medicines is intended to be the basis for potential future funding within the Horizon 2020 Programme of the European Commission. As preparations for Horizon 2020 still are under way, no further information can be provided concerning the availability, timing and organisational aspects of any possible future calls involving off-patent paediatric medicinal products.

Submitting a paediatric investigation plan (PIP) before applying for funding is encouraged, to receive the Paediatric Committee's (PDCO) opinion on the development plan in advance. Further information can be found below in the section 'Notes'.

Objective of the list

The aim of [Regulation \(EC\) No1901/2006](#) of the European Parliament and the Council on Medicinal Products for Paediatric Use 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 studies into off-patent medicinal products. In the case of the availability of funding, it should cover the development of off-patent medicinal products with a view to the submission of a [Paediatric Use Marketing Authorisation](#) (PUMA; Art. 30, Regulation [EC] No 1901/2006).

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7523 7040
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Agreement on the specific content of a PUMA application will eventually be through a [Paediatric Investigation Plan \(PIP\)](#).

Notes

- The following are always considered to be of high priority:
 - Development of age-appropriate formulations and strengths (even if not explicitly stated);
 - Data in neonates for all conditions (except oncology);
 - Data in infants for oncological conditions and for refractory paediatric epilepsy syndromes.
- Prioritised needs, as listed in the column 'Priority', do not necessarily cover all needs for the treatment of the paediatric population, nor will they automatically cover the regulatory requirements for a Paediatric Investigation Plan (PIP). In other words, whereas not all conditions mentioned for an active substance have to be investigated, all paediatric age groups must be covered either by a PIP or a waiver.
- Applicants are encouraged to **submit a PIP before applying for funding**, in order to receive the Paediatric Committee's (PDCO) opinion on the development plan. Further information regarding the PIP can be obtained:
 - as a first step from the [website](#) of the European Medicines Agency (EMA)
 - through a [pre-submission teleconference](#) with the EMA

It should be noted that the PIP is a 120-day procedure with a clock-stop phase, during which the applicant can amend the PIP according to the requests and proposals of the PDCO. Therefore an early application is advisable.

Disclaimer

The list includes only products considered to be off-patent, i.e. not covered by a basic patent or a supplementary protection certificate. Information on the authorisation status as well as on available paediatric formulations of medicinal products is limited and not available for all European Member States. Information on the off-patent and authorisation status is not guaranteed by the EMA. Users of this list should 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 evidence-based medicine (see p.12). 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. This may also be the case should further information of which the Paediatric Committee is not aware become available (e.g. on pharmacokinetics, safety and efficacy, submission of PIPs for prioritised products, etc.). Projects for an active substance already funded, such as for the development of age-appropriate formulations for a particular product, should not be re-submitted. Please check the website of the European Commission for already funded projects.

The products are listed according to their therapeutic field and condition(s) in alphabetical order.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Cardiology	(refer also to 'nephrology' for hypertension)		
	amiodarone	Supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on pharmacokinetics (PK), efficacy and long-term safety.
	propranolol	Supraventricular tachycardia	Data on PK, efficacy and safety.
Child & adolescent psychiatry			
	fluoxetine	(1) Major depressive disorder (MDD) with psychotic symptoms (2) General anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	(1) Data on short and long term-safety. (2) Data on short and long term-safety and efficacy.
Dermatology	(refer also to 'immunology' and 'rheumatology')		
Endocrinology			
	androstanolone gel	(1) Micropenis (2) severe hypospadias	(1,2) Data on PK, efficacy and safety.
	colestyramine	Hypercholesterolaemia	Data on efficacy and safety in children from 6 years. Palatable age-appropriate formulation.
	glibenclamide	Diabetes mellitus type II (DM II)	Data on PK, efficacy and safety in children from 10 years.
Gastroenterology	(refer also to 'immunology')		
	bisacodyl	Constipation	Data on long-term efficacy, safety, all age groups; age-appropriate formulation.
	omeprazole	Ulcer prophylaxis in patients at risk (e.g. intensive care unit, treatment with corticosteroids)	Data on PK, safety, efficacy for intravenous and gastric (i.e. via feeding tube) use.
	mesalazine	Inflammatory bowel disease	Data on efficacy and safety compared to sulphasalazin

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Haematology/ Haemostaseology			
	alteplase	Deep vein thrombosis, acute arterial thrombosis, catheter-related arterial thrombosis	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulation. All age groups including neonates.
	unfractionated heparin	Anticoagulation	Data on PK, efficacy and safety.
Immunology	(refer also to 'oncology', 'gastroenterology' and 'rheumatology')		
	azathioprine	(1) Crohn's disease (2) Ulcerative Colitis (3) Severe atopic dermatitis (4) Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides	(1) Data on efficacy and safety alone or in combination with biological; age-appropriate formulation. (2) Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery; age-appropriate formulation. (3) Data on efficacy and safety; age-appropriate formulation. (4) Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulation.
	ciclosporin	(1) Nephrotic syndrome (2) Juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis, macrophage activation syndrome (MAS) / haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), juvenile dermatomyositis	(1) Data on PK, long-term efficacy and safety. (2) Data on PK, long-term efficacy and safety.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
	methotrexate	<p>(1) Crohn's disease</p> <p>(2) Ulcerative Colitis</p> <p>(3) Juvenile dermatomyositis, childhood scleroderma, Juvenile idiopathic arthritis -related uveitis</p> <p>(4) Systemic lupus erythematosus</p>	<p>(1) Data on efficacy and safety [including combination with biologicals such as anti-TNF].</p> <p>(2) Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery.</p> <p>(3) Data on PK, efficacy and safety.</p> <p>(4) Data on PK, efficacy and safety.</p>
	mycophenolate mofetil	<p>(1) Short and long term immunosuppression for prevention of graft rejection and graft versus host disease after allogenic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)</p> <p>(2) Renal, heart and liver transplantation</p> <p>(3) Chronic autoimmune hepatitis</p> <p>(4) Systemic lupus erythematosus nephritis, nephrotic syndromes</p> <p>(5) Systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, scleroderma, JIA-related uveitis</p>	<p>(1) Data on PK, efficacy and safety.</p> <p>(2) Data on PK, efficacy and safety (renal transplantation: 0-2 years, heart and liver transplantation: all age groups)</p> <p>(3) Data on PK, efficacy and safety.</p> <p>(4) Data on PK, efficacy and safety.</p> <p>(5) Data on PK, efficacy and safety.</p>

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Infections	(refer also to 'pneumology')		
	amphotericin B	Mycotic infections	Data on efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, including neonates and preterm infants.
	clindamycin	Osteomyelitis; infections caused by Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and Methicillin resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Data on PK (unless available) in all age groups; relevant tissue and fluid levels; short- and long-term efficacy and safety.
	ganciclovir	Cytomegalovirus infection	Data on PK, efficacy and safety in immuno-compromised patients in all age groups, neonates, and preterm infants. Age-appropriate oral formulation.
	isoniazid (H) rifampicin (R) ethambutol (E) pyrazinamide (Z)	Tuberculosis	Age-appropriate fixed dose combinations: HRZE, HRZ, HR. PK and dose recommendations.
	itraconazole	Invasive mycotic infections, aspergillosis, chronic granulomatous disease, febrile neutropenia, cystic fibrosis	Data on PK, efficacy and safety.
Intensive care / anaesthesiology	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'haematology', 'infections', 'neonatology' and 'pain')		
	propofol	Short-term sedation for procedures	Data on PK, efficacy and safety; age group < 1 month.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Metabolism			
	alendronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in idiopathic juvenile osteoporosis, in human immunodeficiency virus (HIV) patients	Data on efficacy and short- and long-term safety (oral use).
	pamidronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in idiopathic juvenile osteoporosis, in HIV patients	Data on efficacy and short- and long-term safety (intravenous use).
Neonatology	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'infections', 'intensive care/anaesthesiology', 'neurology', 'pain')		
	allopurinol	Cerebral neuroprotection in hypoxic ischemic encephalopathy	Proof of concept – if this is shown, data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	lidocaine	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	chlorothiazide	Bronchopulmonary dysplasia	Data on PK, efficacy and safety alone or in combination with spironolactone; age-appropriate formulation.
Nephrology/ urology	(refer also to 'cardiology')		
	amiloride	Nephrogenic diabetes insipidus, symptomatic treatment of nephrotic syndrome	Data on PK, efficacy and long-term safety; age-appropriate formulation.
	amlodipine	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety, age group < 6 years; neurodevelopmental adverse reactions; age-appropriate formulation.
	labetalol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety for acute blood pressure reduction.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
	metoprolol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety.
Neurology	(refer also to 'neonatology', 'metabolism')		
	clobazam	Epilepsy syndromes	Data on PK and safety. Age-appropriate formulation.
	felbamate	Epilepsy syndromes	Data on efficacy (data available only for Lennox-Gastaut syndrome) Data on PK in children below the age of 4 years.
	sultiame	Epilepsy syndromes	Data on PK, safety and efficacy. Age appropriate formulation.
	tetrabenazine	Dystonia, movement disorders, extrapyramidal dyskinesia	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate intravenous formulation.
	thiopental	Status epilepticus	Data on efficacy and safety. Comparative study in ICU patients.
	topiramate	(1) Epilepsy syndromes (2) neonatal seizures	(1) Data on efficacy (data available only for partial-onset seizures and Lennox-Gastaut syndrome) (2) Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation. Age-appropriate formulation.
	valproate	(1) Generalised epilepsy (2) partial onset seizures (3) status epilepticus	(1, 2) PK and safety for high dose treatment. PK, safety and efficacy in infants < 2 months. (3) Efficacy and safety with intravenous formulation.
Oncology	(refer also to 'immunology')		
	carboplatin	Solid tumours	Data on efficacy and long term safety in all paediatric age groups.
	daunorubicin	Lymphoma	Data on PK and efficacy.
	etopophos	Solid tumours; before allogenic and autologous HSCT for various conditions	Data on PK, efficacy short and long term safety in all paediatric age groups. Age-appropriate oral formulation.
	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)	Priority
	ifosfamide	(1) Nephroblastoma, lymphoma (2) germ cell tumours (3) neuroblastoma (4) Solid tumours and ALL	(1, 2, 3) Data on PK in children with a single kidney, long-term follow up of kidney function and evaluation of other long-term sequelae. (4) Data on PK, efficacy and (long-term) safety; need to define lower age group.
	irinotecan	Solid tumours	Data on PK in children below the age of 3 years, efficacy and safety. Age-appropriate oral formulation.
	melphalan	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions.	Data on PK, efficacy, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	thioguanine	Acute myeloid leukaemia	Data on PK, efficacy, short- and long-term safety; in all paediatric age groups ; age-appropriate oral formulation.
	vinblastine	Histiocytosis, Hodgkin's disease	Data on efficacy in all age groups. Age-appropriate oral formulation.
	vinorelbine	Solid tumours	Data on efficacy in all age groups. Age-appropriate oral formulation.
	topotecan	Soft-tissue and Ewing sarcoma	Data on PK and efficacy in all age groups.
<i>Anti-emetic</i>	granisetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post operative	Data on efficacy and safety; all age groups in particular from birth to less than 2 years of age.
<i>Supportive</i>	enoxaparin	Anticoagulation	Data on PK, safety and efficacy.
Pain	(refer also to 'intensive care', 'neonatology')		
	carbamazepine	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	clonidine	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulations.
	ibuprofen (parenteral)	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety (including risk of infection) of parenteral formulation.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
Pneumology	(refer also to 'infections', 'immunology', 'intensive care')		
	azithromycin	(1) E.g. cystic fibrosis (CF), severe persistent asthma (2) Prevention of respiratory infection in CF and neuromuscular disorders	(1) Data on PK, anti-inflammatory efficacy, safety; all paediatric age groups. (2) Data on PK, efficacy and safety.
	domase alfa	(1) Cystic fibrosis (CF) (2) Primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis	(1) Data on PK, efficacy and safety; age group below the age of 5 years. (2) Data on PK, efficacy and safety; all paediatric age groups.
	flucloxacillin	Prevention of respiratory infection in CF, neuromuscular disorders, non-CF bronchiectasis, immune deficiency	Data on PK, efficacy and safety (CF-patients identified by neonatal screening).
	hypertonic saline solution	Primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis	Data on efficacy and safety.
	intranasal corticosteroids	Sleep-related breathing disorder	Data on PK, safety and efficacy, particularly in children < 4 years of age.
	montelukast (parenteral)	Severe post-bronchiolitis wheeze	Data on PK, safety and efficacy; iv-formulation.
Rheumatology	(refer also to 'immunology')		
	cyclophosphamide	Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis	Data on PK, efficacy and safety.
	hydroxychloroquine	Systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis	Age-appropriate formulation.
	ibuprofen	Juvenile idiopathic arthritis, inflammatory conditions	Data on efficacy and long-term safety.
	intravenous immunoglobulin	Juvenile dermatomyositis	Data on efficacy and safety.
	triamcinolone	Juvenile idiopathic arthritis	Data on safety and efficacy for intra-articular injection; age group < 6 years.

ANNEXE N°5 : Modèle de lettre d'intention de soumettre un PIP



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Version 1.0.4

Date: 23/10/2016

Unique Product Identifier (UPI) :

This field is not mandatory. If you do not have UPI it will be allocated at the time of submission.

Please select type of application which is intended to be submitted:

Letter of intent to submit an application

Please fill all the predefined fields as accurately as possible

Applicant / Company	Name:	<input type="text"/>	
	Address:	<input type="text"/>	
	State / County:	<input type="text"/>	
	Postcode:	<input type="text"/>	
	City:	<input type="text"/>	
	Country:	<input type="text"/>	
	Contact Person's Details	Name:	<input type="text"/>
Telephone:	<input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Email:	<input type="text"/>		
Name of the active substance(s) <i>(including salt, hydrate, ester or prodrug form, mixture of isomer, isomer if relevant; do NOT use a proposed INN, only a recommended INN is acceptable)</i>			
Active substance:	<input type="text"/>	<input type="button" value="Delete"/>	
<input type="button" value="Add Another Active Substance"/>			
Product invented name (if available)			
Therapeutic field	<input type="checkbox"/> Neurology	<input type="checkbox"/> Psychiatry	<input type="checkbox"/> Haematology-Hemostaseology
	<input type="checkbox"/> Uro-nephrology	<input type="checkbox"/> Pain	<input type="checkbox"/> Oto-rhino-laryngology
	<input type="checkbox"/> Gastroenterology-Hepatology	<input type="checkbox"/> Oncology	<input type="checkbox"/> Dermatology
	<input type="checkbox"/> Pneumology - Allergology	<input type="checkbox"/> Vaccines	<input type="checkbox"/> Ophthalmology
	<input type="checkbox"/> Infectious Diseases	<input type="checkbox"/> Anaesthesiology	<input type="checkbox"/> Endocrinology-Gynaecology-Fertility-Metabolism
	<input type="checkbox"/> Cardiovascular Diseases	<input type="checkbox"/> Neonatology - Paediatric Intensive Care	<input type="checkbox"/> Immunology -Rheumatology-Transplantation
	<input type="checkbox"/> Diagnostic	<input type="checkbox"/> Other, please specify:	<input type="text"/>

Page 1 of 2

Condition(s) (in adults and children) <i>(if referred to, e.g. ICD9 or ICD10: code and in full)</i>	
Condition:	<input type="text"/> <input type="button" value="Delete"/>
<input type="button" value="Add Another Condition"/>	
Proposed pharmaceutical form(s) <i>(as far as known)</i>	
Proposed form:	<input type="text"/> <input type="button" value="Delete"/>
<input type="button" value="Add Another Proposed Form"/>	
Proposed Paediatric Investigation Plan Indication(s)	
Proposed indication:	<input type="text"/> <input type="button" value="Delete"/>
<input type="button" value="Add Another Plan Indication"/>	
Planned PIP submission date <i>(day/month/year)</i>	<input type="text"/>
This application will concern <i>(not binding / for information only)</i>	<input type="checkbox"/> A waiver request for all subsets of paediatric population, in all conditions. <input type="checkbox"/> A PIP for one or more conditions: <input type="checkbox"/> number of conditions for which a PIP (with or without deferral) will be included, in at least some subsets <input type="checkbox"/> number of conditions for which a waiver will be requested for <u>all</u> paediatric subsets <hr/> <input type="text" value="0"/> total conditions in the application
A confirmation of applicability of a class waiver will also be requested, for one or more conditions	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Are there or will there be duplicate marketing authorisations (or informed consent MA) for this PIP/waiver application?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If a new application for an existing PIP, please specify the PIP number	<input type="text"/>
Modification of an agreed PIP?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
In case of a modification of an agreed PIP, please specify the PIP number	<input type="text"/>

Important: please send this form via Eudralink in PDF format as it is to: paediatrics@ema.europa.eu

ANNEXE N°6 : Éléments clefs d'un PIP

ANNEXE

Éléments clés

1. études sur le développement d'une formulation pédiatrique:
 - a) forme pharmaceutique, formulation, dosage, voie d'administration pour le développement en vue d'un usage pédiatrique;
 - b) calendrier d'achèvement.
2. études non cliniques:
 - a) type d'étude;
 - b) objectif et mesure des résultats;
 - c) système de test;
 - d) voie d'administration et doses;
 - e) durée du dosage;
 - f) calendrier d'achèvement.
3. études cliniques pédiatriques:
 - a) type d'étude;
 - b) plan d'étude et contrôle;
 - c) objectifs principaux;
 - d) population et sous-ensembles pédiatriques à étudier (avec critères clés d'inclusion et d'exclusion);
 - e) nombre minimal de participants à l'étude;
 - f) formulation pédiatrique utilisée dans l'étude, gammes de doses, régimes de traitement, voie d'administration;
 - g) durée minimale de l'étude;
 - h) critère primaire (et principaux critères secondaires) et moment de l'évaluation;
 - i) plan statistique;
 - j) calendrier d'achèvement.
4. études de modélisation et de simulation:
 - a) objectif et description du modèle;
 - b) données à utiliser pour élaborer le modèle;
 - c) méthodologie et logiciel;
 - d) covariables;
 - e) qualification du modèle;
 - f) calendrier d'achèvement.

5. Études d'extrapolation:

- a) type d'étude et plan d'études;
- b) objectif;
- c) méthodologie;
- d) population et sous-ensembles étudiés;
- e) nombre minimal de participants à l'étude;
- f) calendrier d'achèvement.

Les éléments clés ne doivent pas contenir de détails inutiles. En fonction des spécificités de la demande, tous les éléments clés ne doivent pas nécessairement être abordés dans chaque mesure ou étude. Dans des cas dûment justifiés, d'autres éléments clés peuvent être requis. C'est notamment le cas des médicaments désignés comme médicaments orphelins, des médicaments de thérapie innovante, des médicaments immunologiques, des médicaments radiopharmaceutiques et des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

ANNEXE N°7 : Contact des CIC pédiatriques en France

CONTACTS RESEAU DES CICs PEDIATRIQUES EN FRANCE

Médecin coordonnateur du réseau :

Pr. Evelyne Jacqz-Aigrain
Hôpital Robert Debré Paris
Tél: 01.40.03.21.50
Fax: 01.40.03.47.59
evelyne.jacqz-aigrain@rdb.aphp.fr



Faisabilité réseau et contact industriel :

Elsa Maksoud, Pharm D
CIC pédiatrique Hôpital Robert Debré Paris
Tél: 01.40.03.36.32
Fax : 01.40.03.57.79
elsa.maksoud@rdb.aphp.fr

Contacts CICs en région :

❖ **Bordeaux**

Pr. Nicholas MOORE
Pr. Michaël FAYON - michael.favon@chu-bordeaux.fr
Fabienne NACKA - 05 57 82 01 08 - fabienne.nacka@chu-bordeaux.fr

❖ **Brest**

Pr Jacques SIZUN - jacques.sizun@chu-brest.fr
Dr Jean-Michel ROUE - 02 98 14 50 07 - jean-michel.roue@chu-brest.fr

❖ **Clermont-Ferrand**

Pr. Claude DUBRAY
Dr. Etienne MERLIN
Emmanuelle ROCHETTE - 04 73 75 22 97 - e_rochette@chu-clermontferrand.fr

❖ **Dijon**

Pr. Marc BARDOU
Virginie BERNIGAL - 03 80 29 57 54 - virginie.bernigal@chu-dijon.fr

❖ **Grenoble**

Pr. JL BOSSON
Dr. Isabelle PIN - 04 76 76 51 89
Caroline TOURNEGROS - 04 76 76 71 09 - Ctourmegros@chu-grenoble.fr

❖ **Lille**

Pr. Dominique DEPLANQUE
Pr Frédéric GOTTRAND
Jeremy VAN HELST - 03 20 44 60 58 - jeremy.vanhelst@chru-lille.fr

❖ **Lyon**

Pr. Michel OVIZE
Dr. Behouz KASSAI
Anne LEROUX - anne.leroux@chu-lyon.fr

❖ **Marseille**

Pr. Yvon BERLAND
Pr. Michel TSIMARATOS
Isabelle GAUTIER - 04 91 38 93 88 - isabelle.gautier@ap-hm.fr

❖ **Montpellier**

Pr. Eric RENARD
Pr. François RIVIER
Hugues CHEVASSUS - h-chevassus@chu-montpellier.fr
Mima KHALIL - 04 67 33 23 14 - mima-khalil@chu-montpellier.fr

❖ **Nantes**

Pr. Philippe DAMIER
Pr. Christèle GRAS-LEGUEN
Céline ROBIN - 02 40 08 78 04 - celine.robin@chu-nantes.fr

❖ **Paris – Hôpital Necker Enfants Malades**

Pr. Jean_Marc TRELUYER - 01 44 49 43 28
Agnès MOGENET - 01 44 49 47 58 - agnes.mogenet@nck.aphp.fr

❖ **Paris – Hôpital Robert Debré**

Pr. Evelyne JACQZ-AIGRAIN
Dr Kaguelidou FLORENTIA
Dr. Ying WANG
Pr. Corinne ALBERTI
Christelle CONDE - 01 40 03 24 92 - christelle.conde@rdb.aphp.fr
Dr Elsa MAKSOUD - elsa.maksoud@rdb@rdb.aphp.fr

❖ **Rennes**

Pr Patrick PLADYS - 02 99 26 71 62 - patrick.pladys@chu-rennes.fr

❖ **Rouen**

Pr. Jacques WEBER
Dr Mireille CASTANET - Mireille.Castanet@chu-rouen.fr
Muriel CLECH - 02 32 88 82 17

❖ **Toulouse**

Pr. Olivier RASCOL
Pr. Jean-Pierre SALLES
Françoise CONTE-AURIOL - 05 67 77 10 95 - auriol.fr@chu-toulouse.fr

❖ **Tours**

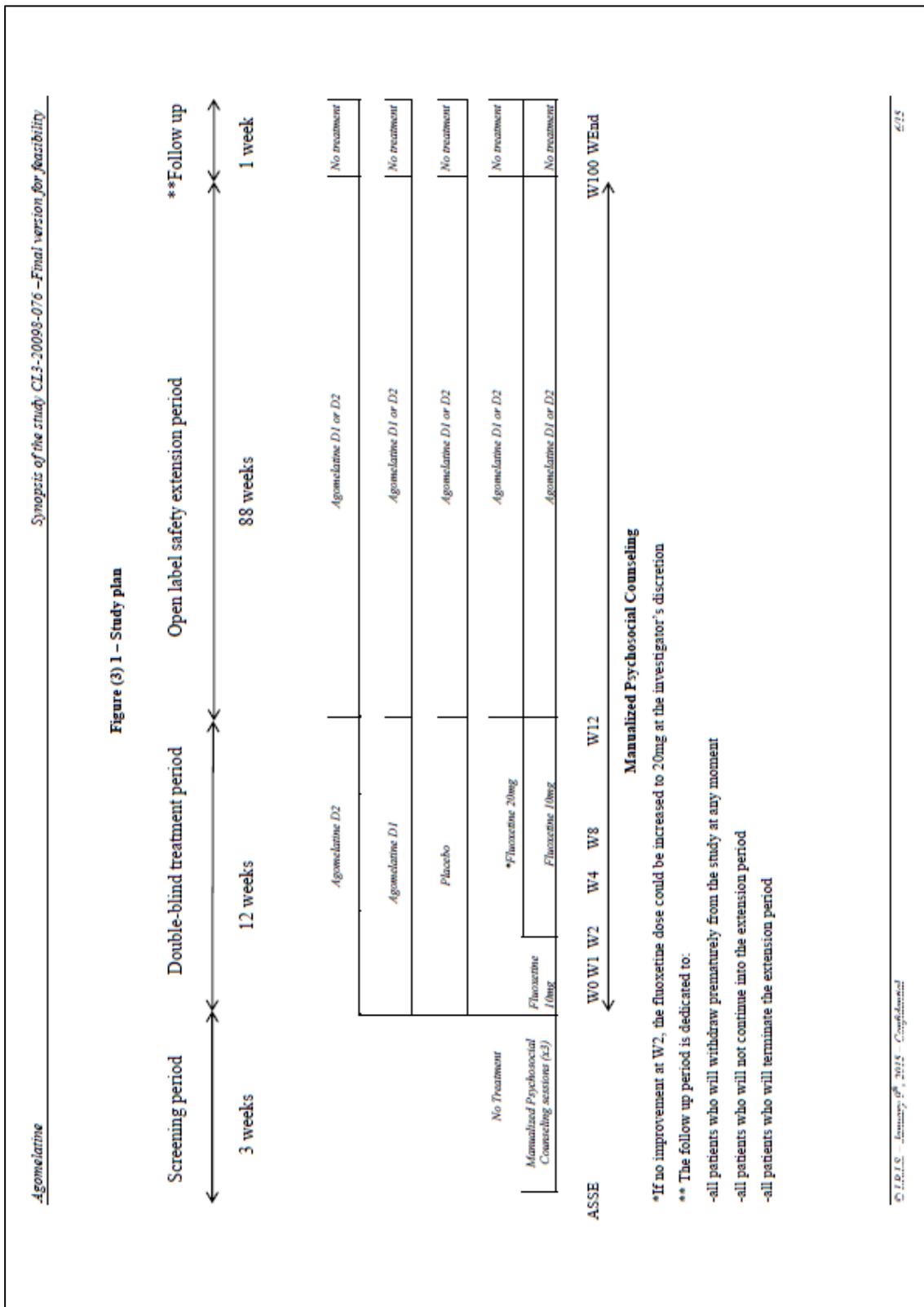
Pr. Philippe GOUPILLE

Pr. Régis HANKARD - regis.hankard@univ-tours.fr

Alexandra FAYAULT -02 18 37 06 29 - a.fayault@chu-tours.fr

ANNEXE N°8 : Comparaison des réglementations UE et EU

	Union Européenne	Etats-Unis	
Texte de référence	Règlement Européen n°1901/2006	BPCA	PREA
Année de mise en place	2007	2002	2003
Développement pédiatrique	Obligatoire	Facultatif	Obligatoire
Quand ?	Fin de phase I	Fin de phase II	Fin de phase II
Document utilisé	Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)	Demande Ecrite FDA ou demande laboratoire via PPSR	Paediatric Study Plan (PSP)
Organisme responsable	EMA	FDA	FDA
Organisme évaluateur	PDCO	PeRC	PeRC
Quoi ?	Nouvelles molécules, indications, voies d'administration, nouveau dosage, etc ... + médicaments déjà commercialisés (PUMA)	Médicaments déjà commercialisés chez l'adulte couverts ou non par un brevet	Nouvelles molécules, indications, voies d'administration, nouveau dosage, etc ...
Aménagement	Dérogations et reports peuvent être accordés	NA	Dérogations et reports peuvent être accordés
Récompenses, incitations	Prolongation 6 mois du certificat complémentaire de protection	6 mois exclusivité marketing	/
Médicaments orphelins	Inclus	Inclus	Exclus
Revue des données	Standard	Prioritaire	Standard
Population pédiatrique	< 18 ans	< 16 ans	< 16 ans



CGAS Rating Guide

The coding guidance notes and vignettes are provided to assist in the process of rating the clinical severity of all the young people who have been admitted to your service. The vignettes provided were originally developed for the 'Children and Young Persons In-patient Evaluation (CHYPIE) Study.

CODING THE CGAS

Code the CGAS on the basis of your patient's worst level of emotional and behavioural functioning in the past three months by selecting the lowest level which describes his/her functioning on a hypothetical continuum of health-illness. The scores can range from 1, which is the very worst, to 100, which is the very best. Use intermediary levels (e.g. 35, 58, 62).

*Rate actual functioning regardless of treatment or prognosis.
Do not count functional physical impairments unless they are clearly related to emotional functioning, i.e. functional handicap due to cerebral palsy or blindness would not be coded, but difficulty as a consequence of soiling would be. (Note that the HoNOSCA coding differs here – cf area A6.)*

It will be helpful to take into account how your patient functions in four major areas:

1. *At home with family*
2. *At school*
3. *With friends*
4. *During leisure time*

The overall score will represent an overall rating from these four areas.

Locating the score

1. Locate a decile based on the descriptions that follow.
2. Consider the appropriate decile in thirds and locate the functioning in the upper middle or lower third of the decile.
3. Choose a score within that third as the overall score.

CHILDREN'S GLOBAL ASSESSMENT SCALE

David Shaffer, M.D., Madelyn S. Gould, Ph.D., Hector Bird, M.D., Prudence Fisher, B.A.
Adaptation of the Adult Global Assessment Scale
(Robert L. Spitzer, M.D., Nathan Gibbon, M.S.W., Jean Endicott, Ph.D.)

The examples of behaviour provided are only illustrative and are not required for a particular rating.

Specified time period: 1 month

100-91 DOING VERY WELL

Superior functioning in all areas (at home, at school and with peers), involved in a range of activities and has many interests (e.g., has hobbies or participates in extracurricular activities or belongs to an organised group such as Scouts, etc.). Likeable, confident, everyday worries never get out of hand. Doing well in school. No symptoms.

90-81 DOING WELL

Good functioning in all areas. Secure in family, school, and with peers. There may be transient difficulties and "everyday" worries that occasionally get out of hand (e.g. mild anxiety associated with an important exam, occasionally "blow-ups" with siblings, parents or peers).

80-71 DOING ALL RIGHT –minor impairment

No more than slight impairment in functioning at home, at school, or with peers. Some disturbance of behaviour or emotional distress may be present in response to life stresses (e.g., parental separations, deaths, birth of a sib) but these are brief and interference with functioning is transient, such children are only minimally disturbing to others and are not considered deviant by those who know them.

70-61 SOME PROBLEMS - in one area only

Some difficulty in a single area, but generally functioning pretty well, (e.g., sporadic or isolated antisocial acts, such as occasionally playing hooky petty theft; consistent minor difficulties with school work, mood changes of brief duration, fears and anxieties which do not lead to gross avoidance behaviour; self-doubts). Has some meaningful interpersonal relationships. Most people who do not know the child well would not consider him/her deviant but those who do know him/her well might express concern.

60-51 SOME NOTICEABLE PROBLEMS – in more than one area

Variable functioning with sporadic difficulties or symptoms in several but not all social areas. Disturbance would be apparent to those who encounter the child in a dysfunctional setting or time but not to those who see the child in other settings.

50-41 OBVIOUS PROBLEMS – moderate impairment in most areas or severe in one area.

Moderate degree of interference in functioning in most social areas or severe impairment functioning in one area, such as might result from for example, suicidal preoccupations and ruminations, school refusal and other forms of anxiety, obsessive rituals major conversion symptoms, frequent anxiety attacks, frequent episodes of aggressive or other antisocial behaviour with some preservation of meaningful social relationships.

40-31 SERIOUS PROBLEMS – major impairment in several areas and unable to function in one area

Major impairment in functioning in several areas and unable to function in one of these areas, i.e., disturbed at home, at school, with peers, or in the society at large, e.g.,

persistent aggression without clear instigation; markedly withdrawn and isolated behaviour due to either mood or thought disturbance, suicidal attempts with clear lethal intent. Such children are likely to require special schooling and/or hospitalisation or withdrawal from school (but this is not a sufficient criterion for inclusion in this category).

- 30-21 SEVERE PROBLEMS - unable to function in almost all situations.**
 Unable to function in almost all areas, e.g., stays at home, in ward or in bed all day without taking part in social activities OR severe impairment in reality testing OR serious impairment in communication (e.g., sometimes incoherent or inappropriate).
- 20-11 VERY SEVERELY IMPAIRED -considerable supervision is required for safety.**
 Needs considerable supervision to prevent hurting others or self, e.g., frequently violent, repeated suicide attempts OR to maintain personal hygiene! OR gross impairment in all forms of communication, e.g., severe abnormalities in verbal and gestural communication, marked social aloofness, stupor, etc.
- 10-1 EXTREMELY IMPAIRED - constant supervision is required for safety.**
 Needs constant supervision (24-hour care) due to severely aggressive or self-destructive behaviour or gross impairment in reality testing, communication, cognition, affect, or personal hygiene.

Summary Decile Descriptions for CGAS:	
100-91	DOING VERY WELL
90-81	DOING WELL
80-71	DOING ALL RIGHT –minor impairment
70-61	SOME PROBLEMS - in one area only
60-51	SOME NOTICEABLE PROBLEMS – in more than one area
50-41	OBVIOUS PROBLEMS – moderate impairment in most areas or severe in one area
40-31	SERIOUS PROBLEMS – major impairment in several areas and unable to function in one area
30-21	SEVERE PROBLEMS - unable to function in almost all situations
20-11	VERY SEVERELY IMPAIRED - so impaired that considerable supervision is required for safety
10-1	EXTREMELY IMPAIRED - so impaired that constant supervision is required for safety

ANNEXE N°12 : Formulaire d'assentiment pour les 7-8 ans



I.R.I.S.

INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER

<i>Document title</i>	Participants [7 - 8] years old
<i>Study title</i>	PARTICIPANT INFORMATION AND ASSENT FORM Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depressive Disorder. A 12-week, randomized, double blind, active (fluoxetine 10 mg/day with potential adjustment to 20 mg/day), placebo-controlled, parallel groups, international, multicenter study followed by an optional open-labelled 21-month safety extension period.
<i>Test drug code</i>	Agomelatine - S 20098
<i>Indication</i>	Major Depressive Disorder
<i>Development phase</i>	Phase III
<i>Protocol code</i>	CL3-20098-076
<i>EudraCT Number</i>	2015-002181-23
<i>Universal Trial Number</i>	Not applicable
<i>Country Code</i>	TBD
<i>Centre Number</i>	If local requirements have been incorporated (Indicate all centre numbers submitting to the same Ethics Committee)
<i>Sponsor</i>	I.R.I.S.
<i>Date of the document</i>	1st October 2015
<i>Version of the document</i>	Final version

CONFIDENTIAL

Merci d'adresser toute correspondance au :
Siège social : 50, rue Carnot • 92284 Suresnes cedex • Tél : 01.55.72.60.00
S.A.R.L. au capital de 7.800 euros • 319 416 756 RCS Nanterre

PARTICIPANT INFORMATION AND ASSENT FORM

WHAT WILL HAPPEN AT THE BEGINNING OF THE STUDY?



Your doctor would like to propose you to take part in a research study with a new medication for children. Your parents have already been told about the study. Other children will also be asked to participate in this study, to learn more about the study medication.

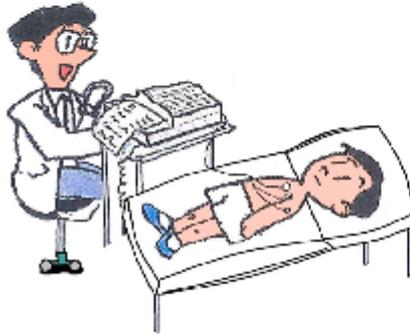
The study medication improves the sadness, changes in appetite, in sleep, in concentration, loss of interest in the activities you liked before. We call these symptoms together depression.

This medication is useful in adults with similar difficulties as you and is expected to be useful for you and the other children aged 7 to less than 18 years old with the same problems as you.

Since you are in this age group, and you have some of these symptoms also, your participation in the study can help to learn more about this medication.

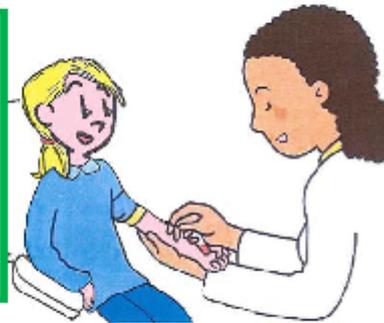
WHAT WILL HAPPEN DURING THE STUDY?

The study will last several months. You will see the doctor with your parents several times during the study (21 visits). Your doctor will ask you questions about your mood, sleep, eating, daily difficulties and how you feel. Your doctor will examine you. You will be weighed and measured.



Electrocardiograms will be done three times. These examinations are painless: sticky pads will be placed on your chest, legs and arms linked to a machine to record your heartbeat.

At some visits a little bit of your blood will be collected from your arm. A cream may be applied before the prick to reduce the pain. If your doctor has to follow up some results of your blood sampling, some additional blood could be collected.



A little bit of your urine will also be collected once.



One evening at home, you will have to spit into a plaster tubes at regular intervals, in order to measure the level of study medication in your body at different time points.

You will take your medication twice a day: a tablet to swallow with a glass of water in the evening and a liquid in the morning. Then, after 12 weeks, you will take daily only the tablet in the evening.



You will be asked to answer some questionnaires and to do a quick test on a computer. If you have difficulties, you will be helped by your doctor or by a nurse.

You will see a trainer with whom you will play and you will listen to some stories which will help you to feel better.

If you feel something unusual or different, you should tell your mummy or daddy first, and then the doctor when you come for the visit.

It is your choice to participate or not to the study and to take the study medication. Whatever you decide, your opinion will be respected, and your doctor will continue to take care of you. If you join the study, change your mind later and decide to stop the study, your opinion will be respected and your doctor will continue to take care of you and treat your symptoms of depression.

ANY QUESTIONS?

If you have any question about what will happen to you, your parents and your doctor are ready to listen to you and to answer your questions.
If you have questions about this research or complaints you can contact *Dr or Miss/Mr* (to be completed).

THE INFORMATION RELATED TO THIS RESEARCH STUDY WILL REMAIN CONFIDENTIAL.

THANK YOU FOR READING THIS DOCUMENT.

The information was explained verbally and/or read by..... (Name/ forename) on
..... (dd/mm/yyyy) to (Forename and Name of the child) born on
..... (dd/mm/yyyy).

1) The child is capable to give his/her assent in writing

I have understood the information provided to me about the study and was given the opportunity to ask questions. After due consideration I agree to take part in the study "Efficacy and safety of 2 doses of agomelatine (10mg, 25mg) given orally in children (from 7 to less than 12 years) and adolescents (from 12 to less than 18 years) with moderate to severe Major Depressive Disorder."

Participant (child) (if able)

My name is:

Forename and name:

or

2) The child is not capable to give his assent in writing

Oral assent obtained from (Forename and Name) born on.....
(dd/mm/yyyy) to participate to the study, who has understood the information provided about the study and was given the opportunity to ask questions. After due consideration, s/he agrees to take part in the study.

Person responsible for obtaining assent from the child

Forename and name:

Date:

Signature:

This participant information and assent form is appropriate for this child according to my judgment.

Investigator's signature:

RESUME

Le règlement (CE) n° 1901/2006, entré en vigueur le 26 janvier 2007, a pour but de faciliter l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique tout en assurant des recherches éthiques et de qualité.

Ce texte instaure l'obligation pour les industriels de conduire des plans d'investigation pédiatrique pour les nouvelles molécules arrivant en développement. En contrepartie, certaines mesures de récompenses sont également prévues par le règlement. Bien que les essais cliniques pédiatriques puissent s'avérer plus complexes qu'une étude classique chez l'adulte, les promoteurs doivent désormais prendre en compte ce développement pédiatrique. Une des clefs de la réussite d'un programme pédiatrique est d'anticiper au maximum les différents points bloquants qui pourraient survenir avec ces études particulières.

L'objectif étant de mettre sur le marché des médicaments sûrs, de qualité et efficace à destination de la population pédiatrique, mais aussi de réduire le nombre de prescriptions hors-AMM qui peuvent s'avérer dangereuses. Un premier retour de ce nouveau règlement montre un impact positif de ce dernier sur la commercialisation de médicaments indiqués en pédiatrie. Il faudra néanmoins plus de recul afin de tirer des conclusions définitives, du fait de la durée du développement d'un nouveau médicament.

Mots-clés : PIP, essai clinique, pédiatrie, dépression, enfant, médicament

SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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 je manque à mes engagements.