



# ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT  
*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris  
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

## « Des médicaments spécifiques pour l'enfant, 5 ans après la mise en application du règlement européen »

### *Séance thématique*

**Mercredi 16 mai 2012 à 14 h 00**

*Salle des Actes*

*Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Université Paris Descartes  
4 avenue de l'Observatoire Paris 6*

### **Programme**

14 h 00      **Accueil par Jean-Paul CHIRON, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**

#### **Introduction générale**

**An LE**, *Chef de l'unité Pharmacopée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

14 h 15      **« Mise en œuvre et bilan du règlement pédiatrique depuis 2007 »**

**Dr Badis BENSAAD**, *Membre du Groupe de travail « Formulation » du Comité Pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la cellule pédiatrique de l'ANSM*

Depuis la réglementation européenne de janvier 2007, les firmes pharmaceutiques ont l'obligation de déposer un dossier détaillant le développement pédiatrique qu'elles proposent, avant toute nouvelle demande de mise sur le marché (AMM). Ce dossier doit être accompagné des résultats des études et de toutes données collectées conformément à un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) préalablement approuvé. Cette exigence est également applicable à toute modification (variation) d'AMM (25 % des PIPs) : nouvelle(s) indication(s), nouvelles forme(s) pharmaceutique(s) ou dosage(s). Dans ce cas, la nouvelle spécialité pédiatrique doit être commercialisée dans les deux années suivant la délivrance de l'AMM.

Depuis cinq ans, plus de 1600 PIP et dérogations complètes ont été déposés et 1200 ont été validés par le PDCO. Des difficultés de mise en œuvre ont été constatées, liées probablement à une complexité du règlement mais également à une démarche nouvelle qui engage les firmes pharmaceutiques à soumettre des PIPs dès la phase I-b du développement adulte.

Bien que la période de cinq ans semble être un délai insuffisant pour mesurer toute la portée de ce règlement, notamment grâce au report de développement pédiatrique souvent demandé par les firmes (63 % des PIPs validés), il est raisonnable d'espérer pouvoir disposer à terme d'un nombre significatif de médicaments pédiatriques dont l'efficacité et la sécurité pourront être démontrées, avec des formulations adaptées aux âges en pédiatrie.

En effet, depuis 2007 et jusqu'à fin 2011, 29 PIPs (duplications exclues) ont été considérés comme finalisés, conformes avec l'opinion du PDCO.

Par ailleurs, depuis 2008, pour les médicaments liés au règlement pédiatrique, on dénombre selon les premiers retours :

- 13 nouveaux médicaments (substances actives) ont été autorisés en pédiatrie via une procédure respectivement centralisée ou nationale, dont une « Paediatric Use Marketing Autorisation » (PUMA), via une procédure centralisée (152 nouveaux médicaments autorisés au global par voie centralisée) ;
- 30 médicaments déjà autorisés via une procédure centralisée ou nationale ont de nouvelles indications pédiatriques (sont incluses les procédures des articles 45 et 46).
- 9 nouvelles formulations pharmaceutiques par procédure centralisée ou nationale.

Concernant les médicaments plus anciens qui ne sont plus sous brevet, les firmes doivent déposer une demande selon l'article 30 ou PUMA qui accorde des protections supplémentaires. Même si le nombre de demande de PUMA reste faible avec un avis positif du PDCO octroyé à 7 demandes sur les 15 déposées, il semble nécessaire d'encourager les firmes afin de limiter l'usage hors AMM en pédiatrie.

Enfin, dans le cadre des articles 45 et 46, les laboratoires ont fourni l'ensemble des études pédiatriques déjà réalisées à la date d'entrée en vigueur du règlement ou complétées par la suite. L'évaluation des données pour 149 substances actives à la fin 2011 a permis d'améliorer l'information du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant la pédiatrie de 65 médicaments.

Les données montrent que la mise en œuvre du règlement pédiatrique est positive et abouti à une augmentation des données pédiatriques, ainsi qu'au développement de nouveaux médicaments, extension d'indication de formulation adaptées à la pédiatrie, qui limiteront les utilisations hors AMM. Toutefois, l'application de la réglementation implique de nouvelles approches de développement dans une nouvelle population, ce qui demande un délai de mise-en-œuvre, avant de pouvoir évaluer tous les impacts de la réglementation.

#### **14 h 35 « Des pistes pour une meilleure application du "Pediatric use marketing autorisation" (PUMA) »**

**Dr Vincent GREK, Président de la société Only For Children Pharmaceutical (O4CP)**

Crée en 2006, O4CP est une entreprise dédiée aux développements de médicaments pédiatriques répondant à un besoin clairement identifié de développement de médicaments adaptés aux enfants. La Commission Européenne (CE) a bouleversé l'environnement réglementaire en adoptant une directive « pédiatrique ». Celle-ci favorise la mise sur le marché de médicaments pédiatriques avec la création d'un comité pédiatrique (PDCO) où sont représentés les 27 états membres, la création de « guidelines » éthiques par exemple, et constraint et/ou stimule les industriels à adapter le développement des médicaments à usage pédiatrique. Pour les médicaments qui sont hors brevets, l'Agence européenne du médicament (EMA) publie et met à jour une liste de cinquante médicaments à adapter en priorité. De son côté, via son programme FP7, la CE finance jusqu'à 6 millions d'euros par programme des projets de développement de médicaments pédiatriques issus de cette liste. O4CP a présenté trois projets (LOULLA&PHILLA, TINN2 et NEMO) qui sont financés pour un total de 15 millions d'euros.

L'impact positif de la directive pédiatrique est clairement mesurable. En 2007, les industriels s'inquiétaient de se faire imposer l'extension du développement de leur médicament adulte pour l'enfant. En 2012, la contrainte pédiatrique est bien intégrée. On voit émerger de nouveaux dispositifs médicaux tels des micropompes, des formulations sans excipients toxiques pour l'enfant, de nouvelles méthodologies évitant les essais chez l'enfant et permettant, par exemple, l'évaluation du goût virtuellement avec des langues électroniques. En fait, les nombreuses contraintes imposées au développement pédiatrique sont de formidables stimulants à l'innovation.

Reste un problème épineux : le prix. La directive « pédiatrique » a mis en place de forts stimuli en amont mais a négligé les stimuli en aval. Contrairement à la réglementation des médicaments orphelins, le prix de ces nouveaux médicaments pédiatriques n'est pas encadré. En raison des petites populations, ces médicaments ne sont potentiellement pas rentables à moins de choisir de développer des médicaments « orphelins » pédiatriques.

#### **14 h 55 « Particularités et/ou difficultés de développement d'un médicament en pédiatrie »**

**Pr Anne GAYOT, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle et Biopharmacie, Faculté de Pharmacie de Lille, membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

Le développement de médicaments pédiatriques s'est accéléré suite au règlement pédiatrique. Il a fait apparaître des difficultés. Celles-ci sont en relation avec l'hétérogénéité de la population 0-18 ans, les données actuelles limitées sur la sécurité des excipients pour les différentes tranches d'âges, les faibles informations sur l'acceptabilité des formes galéniques par l'enfant, sur la difficulté d'évaluation de la palatabilité.

Certains excipients peuvent provoquer des effets indésirables qui ne sont pas observés chez l'adulte ou à un degré moindre. Ce sont surtout les nouveaux-nés et les nourrissons qui sont concernés. Ces excipients sont surtout nécessaires pour les formes liquides.

Les formes orales solides posent le problème de l'acceptabilité et de l'évaluation de la palatabilité. Peu de résultats sont publiés sur la relation entre l'acceptabilité et la taille de la forme orale solide. L'administration par voie cutanée chez les enfants de moins de 5 ans doit prendre en considération l'état d'hydratation et l'épaisseur de la couche cornée qui sont différents de ceux des adultes. Quelle que soit la voie d'administration, les conditions physiologiques ne sont pas celles de l'adulte. Pour la voie pulmonaire, la taille des particules constituant la fraction respirable doit être inférieure en raison du plus faible diamètre des voies aériennes supérieures.

En raison de la particularité de la population pédiatrique la vigilance vis-à-vis de la sécurité et de la qualité du médicament pédiatrique doit être renforcée. Les autorités de santé y sont très sensibles lors de l'évaluation. La mise en application de cette disposition ne doit pas se faire au détriment de l'innovation galénique et du développement de formes pédiatriques.

## 15 h 15 « *Les outils pour des préparations pharmaceutiques de qualité* »

**Dr Dominique PRADEAU, Responsable de l'Unité de Recherche et Développement Analytique et Galénique, Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

Le dispositif législatif et réglementaire français permet de pallier en partie au manque de spécialités disponibles et adaptées, en autorisant les pharmaciens hospitaliers ou officinaux à réaliser des préparations. Les préparations produites à petite échelle sont définies par le législateur comme des médicaments. Leur mise en œuvre se fait soit extemporanément sur prescription pour un patient déterminé, soit en étant préparées à l'avance, stockées et destinées à plusieurs patients mais délivrées sur prescription médicale, soit enfin préparées sur la base d'une formule standardisée publiée dans le formulaire national, stockées et délivrées sur conseil du pharmacien. Les conditions de réalisation de ces préparations respectivement magistrales, hospitalières (PH), et officinales doivent s'effectuer dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparations sous la responsabilité partagée du pharmacien qui la délivre et du prescripteur le cas échéant.

Depuis 2004, les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé sont tenus de déclarer à l'Afssaps les PH qu'ils réalisent, le contenu de ces déclarations étant fixé par arrêté ministériel. Les trois derniers rapports publiés par l'ANSM (ex. Afssaps) montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique et qu'elles progressent en nombre : de 40 % des préparations hospitalières déclarées en 2004 à 51 % en 2010 et ce malgré une chute du nombre total de préparations hospitalières déclarées sur la même période. De plus les dix premières préparations déclarées en volumes sont des formes pharmaceutiques sèches (gélules principalement). Par ailleurs, une enquête effectuée fin 2011, met en évidence qu'une grande partie des préparations magistrales réalisées par les pharmaciens d'officine sont à visée pédiatrique en sortie d'hospitalisation.

Ce constat met en exergue la carence de spécialités équivalentes sur le marché et en corollaire le besoin d'identification et de standardisation de ces préparations. Les travaux d'harmonisation par les groupes d'experts du Formulaire national menés depuis 2002, se concentrent sur des formules de PH dont l'intérêt thérapeutique a été reconnu et qui sont largement préparées au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI). Néanmoins le manque de ressources et de moyens alloués tant aux PUI qu'aux autorités de contrôle ne permet pas une mise à disposition rapide de formules harmonisées.

Enfin le regroupement de la fabrication des préparations par un établissement pharmaceutique public, permet de centraliser les préparations hospitalières sur le territoire national, de les fabriquer en conformité avec les Bonne Pratiques de Préparation et de favoriser le développement et l'enregistrement de ces préparations.

Au niveau européen, le Conseil de l'Europe en lien avec l'adoption d'une résolution mettant en exergue l'évaluation du risque des préparations réalisées à petite échelle, a validé le principe de travailler sur l'élaboration d'un formulaire européen.

15 h 35     « *Hors AMM réalité clinique et sécurisation de la thérapeutique en pédiatrie* »  
**Pr Gilles AULAGNER, PUPH, Chef de Service Pharmacie, Hospices civils de Lyon, membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie**

Après avoir rappelé les qualités incontestables mais aussi les limites évidentes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), il sera évoqué la définition de ce qu'est exactement le hors AMM (pathologie, statut de la maladie, terrain, posologie, ....).

Le résultat de l'interrogation PubMed par les mots clés : off - label drug use identifie 2 607 occurrences (26/1/12) et montre des prescriptions hors AMM variant entre 11 et 80 % suivant les études. Les chiffres les plus élevés sont retrouvés en néonatalogie.

La reconnaissance du hors AMM et son encadrement strict par loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé seront présentés avec leurs points positifs et leurs incertitudes.

Le problème de responsabilité légale sera analysé et surtout la question de la gouvernance du hors AMM à l'hôpital est dans les territoires de santé seront abordés en prenant en compte le parcours thérapeutique du patient.

15 h 55     **Table ronde**

**Modérateur Pr Françoise BRION, Sciences pharmaceutiques au laboratoire de pharmacie clinique/pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie Université Paris Descartes, membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

Participation de

- Pr Hugo DEVLEGER, Pédiatre - Université catholique de Louvain (KU Leuven)
- Dr Hugues BIENAYME, Président de la société TARGEON (France)
- Martial FRAYSSE, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Fontenay sous Bois, membre de la Section A du Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens
- Pr Jean-Yves FAGON, Directeur adjoint du Comité Économique des Produits de santé (HAS)
- Anne CARPENTIER, Docteur en Pharmacie, Directeur des Affaires Pharmaceutiques du Leem, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

16 h 45     **Conclusion et perspectives :**

**Pr Françoise BRION, Sciences pharmaceutiques au laboratoire de pharmacie clinique/pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie Université Paris Descartes, membre de l'Académie nationale de Pharmacie**

17 h 00     **Clôture par Jean-Paul CHIRON, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**