

II

(Communications)

COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS ET ORGANES DE
L'UNION EUROPÉENNE

COMMISSION

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

(2008/C 243/01)

1. INTRODUCTION

Le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ⁽¹⁾ (ci-après dénommé «le règlement pédiatrique») est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Le règlement pédiatrique a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

À cette fin, le règlement pédiatrique impose à l'industrie pharmaceutique un certain nombre d'obligations quant au développement des médicaments et prévoit l'octroi de récompenses lorsqu'elle satisfait en tout point aux exigences relatives aux études menées sur les enfants. Le règlement pédiatrique établit un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA), en tant que mesure d'incitation pour le développement de médicaments pédiatriques non protégés par un brevet. Il définit également un cadre de mise en œuvre, qui comprend notamment un comité pédiatrique, institué au sein de l'Agence européenne des médicaments (ci-après «l'Agence»).

En vertu de l'article 10 du règlement pédiatrique, les présentes lignes directrices arrêtent les modalités concernant le format et le contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un

plan d'investigation pédiatrique ainsi que des demandes de dérogation et de report. Les lignes directrices précisent également les dispositions régissant la mise en œuvre de la vérification de conformité visée à l'article 23 et à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique ⁽²⁾. Enfin, en vertu de l'article 45, paragraphe 4, du règlement pédiatrique, les lignes directrices établissent les critères d'évaluation concernant la pertinence des études commencées avant et achevées après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique ⁽³⁾.

Les définitions applicables dans le cadre des présentes lignes directrices figurent dans la directive 83/2001/CE, la directive 20/2001/CE, le règlement (CE) n° 141/2000 et le règlement pédiatrique. Par ailleurs, les termes et définitions suivants sont utilisés dans les présentes lignes directrices.

- a) **Affection:** toute(s) déviation(s) de la structure ou de la fonction normale du corps, se manifestant par un ensemble caractéristique de signes et de symptômes (généralement une maladie distincte reconnue ou un syndrome).
- b) **Indication retenue dans le plan d'investigation pédiatrique:** indication(s) proposée(s) au sein de la population pédiatrique aux fins d'un plan d'investigation pédiatrique, lors de la présentation de ce plan. Il y a lieu de préciser si le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection.

⁽²⁾ L'article 10 du règlement pédiatrique dispose que: «En concertation avec les États membres, l'Agence et les autres parties intéressées, la Commission arrête les modalités concernant le format et le contenu que doivent respecter les demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et les demandes de dérogation ou de report pour être jugées valables, et concernant la mise en œuvre de la vérification de conformité visée à l'article 23 et à l'article 28, paragraphe 3.»

⁽³⁾ L'article 45, paragraphe 4, du règlement pédiatrique dispose que: «En concertation avec l'Agence, la Commission élabore des lignes directrices afin d'établir des critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées, conformément au paragraphe 3.»

- c) **Indication thérapeutique proposée:** indication thérapeutique au sein des populations adulte et/ou pédiatrique, telle que proposée dans le plan d'investigation pédiatrique au moment de sa présentation.
- d) **Indication thérapeutique accordée:** indication thérapeutique au sein des populations adulte et/ou pédiatrique qui figure dans l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agira du résultat de l'évaluation des données relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité jointes à la demande d'autorisation de mise sur le marché.
- e) **Mesures:** au sens de l'article 15, paragraphe 2, du règlement pédiatrique, ce terme comprend les études, essais, données et développements pharmaceutiques proposés en vue de générer de nouvelles informations scientifiques 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, y compris le développement d'une formulation appropriée en fonction de l'âge dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique touchée par l'affection, tel que spécifié dans le plan d'investigation pédiatrique.

2. SECTION 1: FORMAT ET CONTENU DES DEMANDES D'APPROBATION OU DE MODIFICATION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE ET DES DEMANDES DE DÉROGATION ET DE REPORT

2.1. Principes généraux et format

Il est certain que la quantité d'informations disponibles dans le cadre des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique ainsi que des demandes de dérogation et de report diffère sensiblement, selon qu'il s'agisse d'un médicament à un stade de développement clinique précoce ou d'un médicament bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché et étudié en vue d'utilisations nouvelles ou élargies. Étant donné qu'un format identique est utilisé pour les demandes de plans d'investigation pédiatrique, de dérogation et de report, quel que soit le stade de développement du médicament, il n'est pas toujours possible de fournir des informations complètes dans certaines sections de la demande. Dans ce cas, il y a lieu de signaler dans la section adéquate l'absence de données ou d'informations. En revanche, lorsqu'elles sont disponibles, il convient d'inclure dans la demande toutes les informations utiles à l'évaluation du plan d'investigation pédiatrique ainsi qu'aux demandes de dérogation et de report, qu'elles soient favorables ou défavorables au médicament. Il y a également lieu de détailler tout test pharmaco-toxicologique ou encore toute étude ou tout essai clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament, et/ou tous les essais terminés concernant des indications non couvertes par la demande.

Il convient d'utiliser le même format de demande, que ce soit pour solliciter l'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique, une dérogation, un report ou pour présenter plusieurs requêtes simultanées. Les différentes parties prévues permettent de satisfaire aux différents types de demande:

- Partie A: Renseignements administratifs et informations sur le médicament
- Partie B: Développement général du médicament, y compris les informations sur les affections
- Partie C: Demandes de dérogation spécifique à un produit
- Partie D: Plan d'investigation pédiatrique

- Partie E: Demandes de report
- Partie F: Annexes

Étant donné qu'un format identique est utilisé pour toutes les demandes, certaines sections ne s'appliqueront pas à des types spécifiques de demande.

Comme l'exige l'article 7, paragraphe 2, du règlement pédiatrique, une seule demande doit couvrir tous les sous-ensembles de la population pédiatrique, dans le cas d'une dérogation ou d'un plan d'investigation pédiatrique (avec ou sans report). Les demandes relatives à des médicaments relevant du champ d'application de l'article 8 du règlement pédiatrique doivent couvrir les indications, formes pharmaceutiques et voies d'administration nouvelles et déjà existantes. Dans ce cas, il y a lieu d'inclure un plan d'investigation pédiatrique complet dans la demande. De même, lorsque le développement simultané de plusieurs indications est prévu, un seul plan d'investigation pédiatrique complet doit être inclus dans la demande.

La population pédiatrique est définie à l'article 2 du règlement pédiatrique comme «la partie de la population à partir de la naissance jusqu'à dix-huit ans», c'est-à-dire jusqu'à dix-huit ans non inclus. La population pédiatrique englobe plusieurs sous-ensembles définis, par exemple, dans les lignes directrices internationales⁽¹⁾: prématurés et nouveau-nés de 0 à 27 jours, nourrissons de 1 à 23 mois, enfants de 2 à 11 ans et adolescents de 12 à 18 ans. Le recours à des sous-ensembles différents est toutefois permis si le demandeur l'estime plus approprié, mais le choix des sous-ensembles doit alors être expliqué et justifié.

Lors de l'élaboration de plans d'investigation pédiatrique pour des autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, les personnes chargées de cette élaboration sont invitées à examiner l'existence éventuelle d'un besoin thérapeutique, en ce qui concerne le médicament, dans chaque sous-ensemble pédiatrique.

Afin de faciliter la présentation pratique des demandes, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié des formulaires en ligne qui respectent la structure des présentes lignes directrices (ces formulaires sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Partie A: renseignements administratifs et informations sur le médicament

Il est évident qu'il n'est pas forcément possible, à un stade précoce de développement d'un médicament, de fournir des réponses complètes à toutes les sections de la partie A de la demande. Toutes les sections de la partie A doivent cependant être remplies et, si aucune information n'est disponible, il convient de le signaler.

2.2.1. A1: Nom ou raison sociale et adresse du demandeur et de la personne de contact

Le nom et l'adresse du demandeur du plan d'investigation pédiatrique, de la dérogation ou du report doivent être fournis. Le demandeur peut être une personne physique ou morale ou une société établie dans l'Espace économique européen. Il y a également lieu d'indiquer le nom de la personne agréée pour communiquer avec l'Agence au nom du demandeur durant la procédure ainsi qu'après la décision de l'Agence (s'il s'agit d'une personne différente).

⁽¹⁾ Ligne directrice E11 de la CIH disponible sur le site www.ich.org.

Étant donné que les décisions prises par l'Agence seront rendues publiques, le demandeur est invité à fournir un point de contact (téléphone/télécopie/courriel) pour toute demande de renseignements émanant des parties intéressées. Ce point de contact sera rendu public par l'Agence, en même temps que les décisions prises.

Il convient d'indiquer si le demandeur remplit ou non les conditions visées par le règlement n° 2049/2005 ⁽¹⁾ de la Commission pour être considéré comme une micro, une petite ou une moyenne entreprise.

2.2.2. A2: Dénomination de la substance active

La substance active doit être signalée par sa dénomination commune internationale (DCI) recommandée, accompagnée, si nécessaire, de sa forme saline ou hydrate. Si la DCI «recommandée» n'est pas encore disponible, il convient de fournir la DCI «proposée». À défaut, il convient d'utiliser la dénomination de la Pharmacopée européenne ou, si la substance ne figure pas dans la Pharmacopée européenne, la dénomination commune usuelle. En l'absence d'une dénomination commune, il y a lieu de donner la désignation scientifique exacte. Les substances qui n'ont pas de désignation scientifique exacte doivent être décrites par une déclaration indiquant la manière dont elles ont été préparées et à partir de quoi, ces informations devront être accompagnées, le cas échéant, de tous les détails pertinents. L'utilisation d'un code de société ou de laboratoire, en tant qu'unique moyen d'identification de la substance active, n'est pas autorisée.

Eu égard au calendrier de présentation des demandes, il se peut que seules des dénominations provisoires de la substance active soient fournies. En cas de réintroduction de la demande (par exemple, pour la modification d'un plan d'investigation pédiatrique), il est alors souhaitable de faire figurer tous les changements de dénomination successifs dans le document.

2.2.3. A3: Type de produit

Il convient de spécifier le type de médicament pour lequel la demande est formulée (par exemple, une entité chimique, un produit biologique, un vaccin, un produit de thérapie génique, un médicament de thérapie des cellules somatiques, etc.). En outre, la cible pharmacologique et le mécanisme d'action doivent, dans la mesure du possible, être précisés. Lorsqu'un groupe pharmaco-thérapeutique et un code anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) ont été attribués, il convient de les inclure. En ce qui concerne les médicaments non encore autorisés dans la Communauté ou les médicaments autorisés pour lesquels il est proposé de développer une nouvelle indication, il convient de signaler, à l'aide d'un système de classification agréé, comme la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10), l'affection ou les affections, telle(s) qu'envisagée(s) au moment de la présentation de la demande, que le médicament a pour but de diagnostiquer, prévenir ou traiter.

2.2.4. A4: Informations sur le médicament

Les données précises à fournir dépendront de la question de savoir si la demande concerne:

- 1) l'article 7 du règlement pédiatrique [un médicament non encore autorisé dans la Communauté (l'EEE)];

⁽¹⁾ JOL 329 du 16.12.2005, p. 4.

- 2) l'article 8 du règlement pédiatrique [un médicament autorisé dans la Communauté (l'EEE) et couvert par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un certificat complémentaire de protection]; ou

- 3) l'article 30 du règlement pédiatrique (un médicament développé pour une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique).

En ce qui concerne les médicaments visés par l'article 7 ou l'article 8 du règlement pédiatrique, il y a lieu de fournir les informations relatives à l'ensemble des différentes formulations en cours de développement, indépendamment d'une utilisation future dans la population pédiatrique. En outre, pour les demandes concernant les médicaments visés par l'article 8, les informations relatives aux dosages, aux formes pharmaceutiques ou aux voies d'administration autorisés doivent figurer dans la section A.6. En ce qui concerne les médicaments développés pour une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, il convient de fournir les informations relatives aux dosages, aux formes thérapeutiques et aux voies d'administration proposés.

2.2.5. A5: Informations réglementaires sur les essais cliniques liés à l'affection et au développement dans la population pédiatrique

Dans cette section, les informations réglementaires sur les essais cliniques liés à l'affection et au développement dans la population pédiatrique doivent être fournies sous la forme de tableaux. En ce qui concerne les essais cliniques effectués au sein de l'EEE, veuillez fournir un tableau des essais cliniques concernant l'affection chez les enfants et également chez les adultes, si ces essais présentent un intérêt pour le développement dans la population pédiatrique. Pour les essais cliniques effectués en dehors de l'EEE, veuillez fournir un tableau des essais cliniques effectués seulement sur des enfants et concernant l'affection.

Les informations fournies, qu'elles concernent des études effectuées au sein de l'EEE ou en dehors de l'EEE, doivent inclure une déclaration attestant que chaque essai clinique a été réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

2.2.6. A6: Statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament

Les informations concernant le statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament doivent être fournies sous la forme de tableaux.

Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés et qui seront dès lors visés par les exigences de l'article 7 du règlement pédiatrique, il y a lieu de fournir le statut de l'autorisation de mise sur le marché en dehors de l'EEE.

Pour les médicaments déjà sur le marché et couverts par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un certificat complémentaire de protection et qui seront dès lors visés par l'article 8 du règlement pédiatrique, il y a lieu de fournir le statut de l'autorisation de mise sur le marché dans l'EEE. En ce qui concerne le statut de l'autorisation en dehors de l'EEE, seules des informations relatives aux autorisations chez les enfants doivent être fournies.

Pour les médicaments développés pour une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, il convient de fournir des informations sur les médicaments autorisés dans l'EEE qui contiennent la même substance active.

Il y a lieu de donner des informations précises sur toute mesure réglementaire limitant, pour des raisons de sécurité, l'usage du médicament en dehors de l'EEE. Ces informations incluent tout retrait du médicament, toute restriction de l'indication ou toute nouvelle contre-indication du médicament.

2.2.7. A7: Conseils formulés par toute autorité réglementaire concernant le développement dans la population pédiatrique

Il y a lieu de communiquer au comité pédiatrique l'ensemble des conseils (y compris des conseils scientifiques), avis et décisions émanant des autorités compétentes, notamment celles de pays tiers, et concernant le développement pédiatrique du médicament. Sont également concernées toutes les demandes écrites d'informations pédiatriques provenant d'un organe réglementaire. Une copie de tous les documents pertinents doit être incluse dans la partie A.10 de la demande.

2.2.8. A8: Statut de médicament orphelin dans l'EEE

Il convient de signaler clairement si le médicament a été désigné comme médicament orphelin dans la décision prise par la Commission européenne. Pour les médicaments désignés comme médicaments orphelins, il convient de fournir le numéro figurant dans le registre communautaire des médicaments orphelins. Lorsque la désignation d'un médicament comme médicament orphelin est recherchée, il y a lieu de le signaler et, en ce qui concerne les demandes en cours, de fournir le numéro de la procédure de désignation des médicaments orphelins de l'EMA.

2.2.9. A9: Demande prévue d'autorisation de mise sur le marché/d'extension de la gamme/de modification

Il convient de mentionner la date prévue pour la présentation de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, de modification, et de fournir des indications quant à la manière dont la demande sera formulée (selon la procédure centralisée ou de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée). Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés et qui seront dès lors visés par les exigences de l'article 7 du règlement pédiatrique, il y a lieu de préciser la date d'achèvement des études pharmacocinétiques chez les adultes.

2.2.10. A10: Documents à joindre, le cas échéant

Les documents suivants, s'ils sont disponibles, doivent être joints à cette section:

- une lettre d'autorisation pour la personne habilitée à communiquer au nom du demandeur,
- une copie de tout avis scientifique formulé par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (CHMP),
- une copie de tout avis scientifique formulé par une autorité nationale compétente de l'EEE,

- une copie de toute demande écrite de l'Office américain du contrôle pharmaceutique et alimentaire (US Food and Drug Administration) et/ou de tout conseil/avis/décision en rapport avec les informations pédiatriques adressé par un organe réglementaire en dehors de l'EEE,
- une copie de toute décision de la Commission sur la désignation des médicaments orphelins,
- une copie de toute décision antérieure de l'EMA sur des plans d'investigation pédiatrique ou de tout avis négatif du comité pédiatrique sur ces plans,
- une copie d'un résumé représentatif des caractéristiques du produit récemment approuvé dans l'EEE.

2.2.11. A.11: Tableau des traductions de la décision de l'EMA

Si la décision de l'EMA est requise dans une langue officielle de l'UE autre que l'anglais, il y a lieu d'indiquer dans cette langue la dénomination de la substance active, l'affection, la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

2.3. Partie B: développement général du médicament, y compris les informations sur les affections

Pour les médicaments développés en vue d'applications qui relèveront des exigences visées aux articles 7 et 8 du règlement pédiatrique, il convient de préciser dans la partie B, pour chaque indication et chaque sous-ensemble de la population pédiatrique, la manière dont ces exigences seront satisfaites. Il y a également lieu, dans cette partie, de fournir des précisions sur les maladies/affections au sein de la population pédiatrique, notamment en ce qui concerne les similitudes existant entre populations adulte et pédiatrique ainsi qu'au sein des différents sous-ensembles pédiatriques, la prévalence, l'incidence, le diagnostic, les méthodes de traitement et les traitements de substitution.

Si le médicament est développé en vue d'une utilisation chez les enfants seulement, il est possible que certaines informations requises à la partie B ne soient pas disponibles, auquel cas il convient de l'indiquer clairement.

2.3.1. B.1: Examen des similitudes et des différences présentées par la maladie/l'affection au sein des différentes populations

Pour chaque maladie ou affection faisant déjà l'objet d'une indication autorisée, de même que pour chaque maladie ou affection faisant l'objet d'un développement nouveau (c'est-à-dire pour de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications pour des médicaments autorisés), la demande doit indiquer si la population pédiatrique est concernée. Il convient de fournir une description des maladies ou affections afin de permettre l'examen des différences ou similitudes éventuelles entre:

- les populations adulte et pédiatrique,
- les différents sous-ensembles pédiatriques.

Il convient de mettre l'accent sur la gravité de la maladie, l'étiologie, l'épidémiologie, les manifestations cliniques et le pronostic, ainsi que sur la pathophysiologie dans les sous-ensembles pédiatriques. Ces données peuvent être issues de publications ou de manuels.

Il y a lieu de fournir des informations sur l'âge minimal du déclenchement des maladies/affections ou sur la tranche d'âge concernée ainsi que, dans la mesure du possible, sur l'incidence et/ou la prévalence dans la Communauté, en particulier s'il s'agit d'une demande de dérogation spécifique pour un médicament couvrant des sous-ensembles pédiatriques spécifiques. Ces données peuvent être issues de publications, le cas échéant.

Une brève description des propriétés pharmacologiques et du mécanisme d'action doit être fournie. Il y a lieu de décrire toute différence ou similitude prévue du profil de sécurité et d'efficacité (connu ou escompté) du médicament, en mettant l'accent sur une comparaison entre:

- les populations adulte et pédiatrique,
- les différents sous-ensembles pédiatriques.

2.3.2. B.2: Méthodes actuelles de diagnostic, de prévention ou de traitement dans les populations pédiatriques

Pour chaque maladie ou affection déjà autorisée ainsi que pour chaque maladie ou affection faisant l'objet d'un nouveau développement (c'est-à-dire pour de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications pour des médicaments autorisés), les moyens de diagnostic, de prévention et de traitement disponibles au sein de la Communauté doivent être mis en évidence, sur la base de documents scientifiques et médicaux ou de toute autre information pertinente. Ces données doivent inclure les méthodes de traitement non autorisées, si elles représentent la norme de soin (par exemple, si elles sont mentionnées dans des lignes directrices internationalement reconnues en matière de traitement). Pour une consultation plus aisée, elles devront être présentées sous la forme de tableaux.

Dans le cas de médicaments autorisés, parmi les traitements disponibles mis en évidence, la liste doit inclure, lorsque les informations sont accessibles, ceux qui sont autorisés par les autorités nationales dans au moins un État membre et ceux qui sont autorisés dans le cadre de la procédure centralisée conformément au règlement (CE) n° 726/2004. Cette liste peut être présentée sous forme de tableau synoptique. Afin de permettre au comité pédiatrique d'avoir une vue d'ensemble des moyens de diagnostic, de prévention ou de traitement existants de l'affection, il y a lieu d'indiquer, dans la mesure du possible, d'autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie ou de l'affection en question, telles que des interventions chirurgicales, des techniques radiologiques, des régimes et des moyens physiques utilisés dans la Communauté. Dans ce contexte, pour les dispositifs médicaux, le(s) nom(s) de fantaisie et l'/les utilisation(s) approuvée(s) doivent être fournis. Pour les dispositifs médicaux qui relèvent du champ d'application de la directive 93/42/CEE, la liste doit inclure tous les dispositifs mis sur le marché en vertu de cette directive et, dans le cas de dispositifs implantables actifs qui relèvent du champ d'application de la directive 90/385/CEE, les dispositifs mis sur le marché ou mis en service conformément à cette directive.

Si des méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection en question figurent dans l'inventaire des besoins thérapeutiques établi en vertu de l'article 43 du règlement pédiatrique, ces informations doivent ressortir clairement.

2.3.3. B.3: Bénéfice thérapeutique important et/ou réponse à un besoin thérapeutique

Sur la base de l'article 6, paragraphe 2 ⁽¹⁾, de l'article 11, paragraphe 1, point c) ⁽²⁾, et de l'article 17, paragraphe 1 ⁽³⁾, du règlement pédiatrique, le comité pédiatrique examine si l'usage du médicament, soit sous la forme de médicament autorisé, soit au moyen d'essais cliniques chez des enfants, permet d'escompter un bénéfice thérapeutique important pour les enfants et/ou de répondre à un besoin thérapeutique chez les enfants. Cette évaluation joue un rôle capital pour déterminer si un plan d'investigation pédiatrique reçoit un avis favorable ou si une dérogation est accordée.

Afin de permettre au comité pédiatrique de procéder à son évaluation, la demande doit inclure une comparaison entre le médicament concerné par la demande et les méthodes actuelles de diagnostic, de prévention ou de traitement des maladies/affections faisant l'objet des indications prévues chez les enfants, telles que visées dans la section B.2.

Dans le cadre de son examen de l'importance du bénéfice thérapeutique, le comité pédiatrique prendra en considération la nature de l'affection à traiter (diagnostiquer ou prévenir) ainsi que les données disponibles sur le médicament concerné.

Sur cette base, un bénéfice thérapeutique important pourrait reposer sur un ou plusieurs des éléments suivants:

- a) un espoir raisonnable qu'un médicament nouveau ou déjà commercialisé soit suffisamment sûr et efficace pour permettre de traiter une affection pédiatrique, lorsqu'aucun médicament pédiatrique autorisé n'existe sur le marché;
- b) une amélioration escomptée de l'efficacité dans une population pédiatrique par rapport à la norme de soin actuelle pour le traitement, le diagnostic ou la prévention de l'affection concernée;
- c) une amélioration escomptée de la sécurité, en ce qui concerne les effets indésirables ou les erreurs de médication éventuelles dans une population pédiatrique, par rapport à la norme de soin actuelle pour le traitement, le diagnostic ou la prévention de l'affection concernée;
- d) une amélioration du programme de dosage ou de la méthode d'administration (nombre de doses par jour, administration orale ou intraveineuse, durée réduite du traitement) se traduisant par une amélioration de la sécurité, de l'efficacité ou de la conformité;
- e) la disponibilité d'une nouvelle formulation cliniquement appropriée pour une certaine tranche d'âge;

⁽¹⁾ L'article 6, paragraphe 2, du règlement pédiatrique dispose que «Dans l'exercice de ses fonctions, le comité pédiatrique examine si les études proposées permettent d'escompter un bénéfice thérapeutique important et/ou de répondre à un besoin thérapeutique de la population pédiatrique».

⁽²⁾ L'article 11, paragraphe 1, point c), justifie l'octroi d'une dérogation par le fait que «le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques».

⁽³⁾ L'article 17, paragraphe 1, dispose que le comité pédiatrique peut donner un avis à propos d'un plan d'investigation pédiatrique «[...] sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient les études envisagées».

- f) la disponibilité de connaissances thérapeutiques nouvelles et cliniquement appropriées en vue de l'usage du médicament dans la population pédiatrique, permettant une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité du médicament dans la population pédiatrique;
- g) un mécanisme d'action différent présentant un avantage potentiel pour la/les population(s) pédiatrique(s) en termes d'amélioration de l'efficacité ou de la sécurité;
- h) des traitements existants non satisfaisants, de sorte que des méthodes de substitution présentant un meilleur équilibre escompté entre les bénéfices et les risques s'avèrent nécessaires;
- i) une amélioration escomptée de la qualité de vie de l'enfant.

L'expérience de l'utilisation du médicament dans la population pédiatrique pouvant être inexistante ou très limitée à un stade précoce du développement d'un médicament, un bénéfice thérapeutique important peut également reposer sur des hypothèses plausibles et argumentées. Afin de permettre au comité pédiatrique d'effectuer son évaluation, il importe que les hypothèses présentées dans la demande reposent sur des arguments raisonnés et des publications pertinentes. Si un bénéfice thérapeutique important ne peut être justifié à ce stade précoce du développement d'un médicament, le comité pédiatrique étudiera, le cas échéant, la possibilité d'octroyer une dérogation ou un report.

Si le besoin thérapeutique est inclus dans l'inventaire des besoins thérapeutiques établi par le comité pédiatrique en vertu de l'article 43 du règlement pédiatrique, la demande doit faire référence à l'inventaire ⁽¹⁾. Si le demandeur estime que le développement pédiatrique proposé répond à un besoin thérapeutique et que ce besoin thérapeutique n'est pas encore inclus dans l'inventaire tel qu'établi par le comité pédiatrique, il lui appartient de fournir des informations suffisantes pour étayer cette affirmation.

2.4. Partie C: Demandes de dérogation spécifique à un produit

Lors de l'octroi d'une dérogation, il peut être fait référence soit à un ou plusieurs sous-ensembles précis de la population pédiatrique, soit à une ou plusieurs indications thérapeutiques précises ou à une combinaison des deux (article 11, paragraphe 2, du règlement pédiatrique). Les demandes de dérogation spécifique à un produit doivent indiquer clairement les sous-ensembles pédiatriques et indications auxquelles elles s'appliquent.

Étant donné que les dérogations pourront ultérieurement être utilisées en vue de répondre en partie ou en totalité aux exigences émises au deuxième alinéa de l'article 8 du règlement pédiatrique, il y a lieu de préciser la voie d'administration et la forme pharmaceutique.

2.4.1. C.1: Dérogation par classe

Il se peut qu'une dérogation spécifique à un produit ne soit pas nécessaire pour remplir les exigences des articles 7 et 8 du

règlement pédiatrique, si l'indication thérapeutique et le sous-ensemble de la population pédiatrique sont déjà couverts par une dérogation par classe ⁽²⁾. Si les exigences des articles 7 et 8 du règlement pédiatrique sont partiellement couvertes par une dérogation par classe, mais qu'une dérogation spécifique à un produit est nécessaire pour répondre aux exigences, il convient de mentionner les dérogations par classe lors de la délimitation de la portée de la dérogation spécifique à un produit.

Les entreprises sont invitées à informer le comité pédiatrique lorsqu'elles disposent de nouvelles informations suggérant qu'une dérogation par classe ou qu'une dérogation spécifique à un produit devrait faire l'objet d'une révision, conformément à l'article 14, paragraphe 2, du règlement pédiatrique.

2.4.2. C.2: Motifs d'octroi d'une dérogation spécifique à un produit

Les motifs justifiant l'octroi d'une dérogation sont définis à l'article 11 du règlement pédiatrique.

2.4.2.1. C.2.1: Le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique

L'article 11, paragraphe 1, point a), du règlement pédiatrique prévoit un motif précis d'octroi d'une dérogation s'il est établi que «le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique». Cette disposition permet de présenter une demande de dérogation basée sur la preuve d'un manque d'efficacité dans la/les population(s) pédiatrique(s). La demande doit tenir compte, pour les différents sous-ensembles pédiatriques, de la gravité de l'affection/la maladie et de la disponibilité d'autres méthodes, comme énoncé dans la partie B. Il convient de fournir toutes les preuves disponibles (avec renvoi aux informations contenues dans la partie B) décrivant le manque d'efficacité dans la population pédiatrique dans sa totalité ou, le cas échéant, dans certains de ses sous-ensembles. L'argumentation doit reposer sur les effets observés, lorsqu'ils sont disponibles, dans des modèles, études et essais non cliniques.

Les éléments invoqués à l'appui d'une demande de dérogation fondée sur le fait que le médicament n'est pas sûr peuvent varier en fonction de l'expérience acquise dans l'utilisation de ce médicament, dans la mesure où la caractérisation complète du profil de sécurité d'un médicament n'intervient généralement qu'après sa mise sur le marché. Une demande de dérogation présentée à ce titre peut se baser sur les propriétés pharmacologiques du médicament ou de la classe de médicaments, les résultats d'études non cliniques, des essais cliniques ou des données acquises après la mise sur le marché. Le demandeur est tenu de préciser si un problème spécifique en matière de sécurité est connu ou pressenti.

À un stade précoce de développement, l'absence de données disponibles sur la sécurité ou l'efficacité dans la population pédiatrique ne sera pas considérée comme suffisante pour étayer la demande de dérogation.

⁽¹⁾ L'article 43 du règlement pédiatrique dispose que l'inventaire devra être publié par l'EMEA pour le 26 janvier 2010 au plus tard.

⁽²⁾ Les dérogations par classe seront rendues publiques sur le site internet de l'EMEA, conformément à l'article 12 et à l'article 25, paragraphe 7, du règlement pédiatrique.

2.4.2.2. C.2.2: La maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments concerné est destiné n'existe que chez les populations adultes

L'article 11, paragraphe 1, point b), du règlement pédiatrique prévoit un motif précis d'octroi d'une dérogation s'il est établi que «la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments concerné est destiné n'existe que chez les populations adultes». Cette disposition permet de fonder la demande de dérogation sur une argumentation détaillée concernant l'incidence ou la prévalence de la maladie dans différentes populations. Pour les dérogations couvrant la totalité de la population pédiatrique, l'argumentation doit être particulièrement axée sur l'âge minimal du déclenchement de l'affection/la maladie. Pour des dérogations concernant des sous-ensembles spécifiques, l'argumentation doit être axée sur l'incidence ou la prévalence dans les différents sous-ensembles pédiatriques décrits dans la partie B.

2.4.2.3. C.2.3: Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques

L'article 11, paragraphe 1, point c), du règlement pédiatrique prévoit un motif précis d'octroi d'une dérogation s'il est établi que «le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques». Cette disposition permet de fonder une demande de dérogation sur l'absence de bénéfices thérapeutiques importants.

Lorsqu'une dérogation basée sur l'absence de bénéfices thérapeutiques importants est sollicitée, en particulier si les demandes sont déposées avant que les résultats d'essais cliniques ne soient disponibles, les arguments invoqués peuvent se fonder sur un examen détaillé des méthodes de traitement existantes, ainsi que sur des extrapolations à partir de données non cliniques ou de données cliniques concernant des sujets adultes, si elles sont disponibles.

2.5. Partie D: Plan d'investigation pédiatrique

2.5.1. D.1: Stratégie générale proposée pour le développement pédiatrique

Alors que la partie B concerne le développement général du médicament, y compris les travaux de développement liés à la population adulte ainsi que les informations sur les affections médicales, la partie D est plus particulièrement axée sur le développement du médicament à l'intention de la population pédiatrique.

2.5.1.1. D.1.1: Indication retenue dans le plan d'investigation pédiatrique

Il convient d'énoncer l'indication ou les indications proposée(s) dans la population pédiatrique aux fins d'un plan d'investigation pédiatrique couvrant une partie ou, le cas échéant, la totalité des sous-ensembles. Il y a lieu de préciser dans cette section si le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies/affections en question.

2.5.1.2. D.1.2: Tranche(s) d'âge sélectionnée(s)

Le plan d'investigation pédiatrique doit couvrir tous les sous-ensembles de la population pédiatrique qui ne sont pas couverts par une dérogation. Il convient de justifier le choix des tranches d'âge à étudier, qui pourront varier en fonction de la pharmacologie du médicament, de la manifestation de l'affection au sein de différentes tranches d'âge et d'autres facteurs. Sauf exception dûment justifiée, la demande devra se rapporter à la classification par âge de la ligne directrice E11 de la CIH/du CHMP. Ces tranches d'âge sont toutefois larges et peuvent inclure différents niveaux de maturation. Outre l'âge, la classification de la population pédiatrique pourra être basée sur d'autres variables comme l'âge de gestation, le/les stade(s) de puberté et la fonction rénale.

2.5.1.3. D.1.3: Informations sur la qualité, les données cliniques et non cliniques

La demande doit donner une brève description du développement du médicament, y compris le développement pharmaceutique intéressant le développement pédiatrique, et de ses résultats s'ils sont disponibles. Un résumé des études prévues chez les adultes doit aussi être fourni, éventuellement sous la forme d'une synthèse du style «brochure d'investigation». Il n'est pas nécessaire de fournir les rapports complets des études cliniques et non cliniques menées, qui doivent néanmoins être disponibles sur demande. La demande doit tenir compte de l'ensemble des conseils et orientations scientifiques existants et expliquer tout écart en ce qui concerne le développement.

En outre, la demande doit inclure un inventaire de toutes les données relatives au médicament dans la population pédiatrique, qui fera référence à des publications scientifiques et médicales ou à toute autre information pertinente concernant, notamment, une utilisation hors RCP ou non autorisée, les expositions accidentelles ou les effets de classe connus.

2.5.2. D.2: Stratégie relative aux aspects qualitatifs

Cette section concerne les aspects chimiques, pharmaceutiques, biologiques et biopharmaceutiques liés à l'administration du médicament aux sous-ensembles pédiatriques concernés. L'examen prendra en considération le développement pharmaceutique du médicament et, outre les exigences normales du développement pharmaceutique, il abordera des problèmes essentiels tels que:

- la nécessité de formulations ou de formes de dosage spécifiques par rapport à la/aux tranche(s) d'âge choisie(s) et l'examen des avantages qu'offre la formulation ou la forme de dosage choisie,
- la composition qualitative et quantitative, le cas échéant,
- la disponibilité/le calendrier pour le développement d'une forme de dosage adaptée à l'âge,
- les problèmes susceptibles de se manifester par rapport à la formulation (par exemple, le caractère approprié des excipients pour la population pédiatrique),
- l'administration du médicament aux sous-ensembles pédiatriques (par exemple, l'utilisation de dispositifs d'administration spécifiques, la possibilité de mélanger le médicament à de la nourriture, les systèmes de fermeture de contenant prévus, etc.),

— l'acceptabilité de la formulation (y compris la sapidité) — c'est-à-dire son «adaptation au but recherché», justifiée d'un point de vue biologique, physiologique et physico-chimique. En cas d'impossibilité de développer une formulation adéquate et acceptable pour un usage pédiatrique à une échelle industrielle, le demandeur doit préciser la manière dont il entend faciliter la préparation magistrale extemporanée d'une formulation pédiatrique individuelle prête à l'emploi.

L'ajout d'une indication pédiatrique peut conduire à la nécessité de trouver une nouvelle forme pharmaceutique ou un nouveau dosage, par exemple un liquide plutôt qu'un comprimé ou un comprimé d'un dosage nouveau, étant donné que la forme pharmaceutique existante ou le dosage existant peut ne pas convenir à une partie ou à la totalité des populations pédiatriques concernées. Cela signifie que le caractère adéquat des formes pharmaceutiques/des dosages existants devra toujours être examiné dans le plan d'investigation pédiatrique. Il y a également lieu de tenir compte de toute différence ethnique ou culturelle dans la voie d'administration, des formes de dosage acceptables et des excipients.

2.5.3. D.3: Stratégie relative aux aspects non cliniques

Cette section est consacrée à la stratégie de développement non clinique, nécessaire en plus du développement non clinique classique ou des données déjà existantes. Si les données concernant la sécurité humaine et si les études précédemment effectuées sur des animaux sont jugées insuffisantes pour garantir un profil de sécurité adéquat dans la tranche d'âge pédiatrique voulue, des études sur de jeunes animaux doivent être envisagées au cas par cas. Il convient de prendre en considération les éléments suivants, sans oublier les orientations scientifiques existantes:

- pharmacologie:
 - la nécessité d'une validation du concept d'utilisation au sein des populations pédiatriques, par exemple via l'utilisation de modèles non cliniques *in vitro* et/ou *in vivo*,
 - la nécessité de disposer d'études pharmacodynamiques (par exemple, pour établir une relation de dose pour un critère pharmacodynamique, s'il existe un modèle animal fiable pour justifier le choix des espèces les plus appropriées aux fins d'éventuelles études sur de jeunes animaux),
 - la nécessité de disposer d'une pharmacologie de sécurité (études utilisant des modèles non cliniques *in vitro* et/ou *in vivo* en vue d'étudier une fonction spécifique du système physiologique),
- pharmacocinétique:
 - la nécessité de mener des études spécifiques, permettant de justifier le choix des espèces les plus appropriées aux fins d'éventuelles études sur de jeunes animaux,
- toxicologie:
 - la nécessité de mener des études spécifiques sur la toxicité, notamment de toxicocinétique chez les jeunes animaux,
 - la nécessité de mener des études sur la toxicité en vue de traiter des critères spécifiques, par exemple, la neurotoxicité, l'immunotoxicité et la nephrotoxicité à un stade particulier du développement,

- la nécessité de mener des études complémentaires sur la tolérance locale, par exemple pour des formes de dosage destinées à des applications topiques.

2.5.4. D.4: Stratégie relative aux aspects cliniques

Cette section analyse et motive la stratégie suivie en matière de développement pédiatrique clinique par rapport au développement standard (y compris chez les adultes et par rapport aux données existantes).

Cette section doit présenter la démarche clinique générale visant à soutenir le développement du médicament, pour les indications et la/les tranche(s) d'âge couvertes par le plan d'investigation pédiatrique. Il convient d'inclure les aspects déterminants du plan d'étude et de présenter les points forts et les limitations du développement clinique proposé. La pertinence des critères en fonction de l'âge doit être examinée (le plan de chaque étude individuelle doit être décrit dans la section D.5). Il y a lieu de donner des détails sur la formulation qui sera utilisée et de prévoir l'établissement d'un lien entre les différentes formulations.

Dans sa stratégie, la demande doit envisager les extrapolations possibles des données adultes à des patients pédiatriques ainsi que de groupes âgés à des groupes plus jeunes. Il convient d'expliquer la corrélation (en termes d'études communes, de données et de calendrier) entre le développement chez les adultes et dans les populations pédiatriques.

La demande doit expliquer le choix du dosage, des formulations et des voies d'administration. Il y a lieu d'indiquer les données qui sont nécessaires à la réalisation des études, afin d'établir un lien avec le calendrier des études prévu dans le plan général de développement.

La demande doit démontrer que les sujets destinés à être inclus dans les essais sont représentatifs de la population dans laquelle le médicament sera utilisé. Dans la mesure du possible, les essais seront réalisés au sein des groupes les moins vulnérables (c'est-à-dire les adultes plutôt que les enfants, les enfants plus âgés plutôt que les plus jeunes). S'il n'est pas possible d'extrapoler les résultats à des groupes plus jeunes, cette impossibilité devra être justifiée.

Les aspects suivants devront, le cas échéant, être pris en considération:

- études pharmacodynamiques:
 - les différences pharmacodynamiques entre les populations adulte et pédiatrique (par exemple, influence de la maturation des récepteurs et/ou des systèmes),
 - l'extrapolation à partir de différentes populations (à partir de groupes adultes et/ou de groupes pédiatriques plus âgés), y compris, le cas échéant, l'utilisation d'un modèle pharmacodynamique,
 - la nécessité de mener des études spécifiques dans certaines tranches d'âge,
 - l'examen de marqueurs biologiques pour la pharmacocinétique/la pharmacodynamique,
 - l'utilisation de l'approche pharmacodynamique, en particulier lorsque la pharmacocinétique ne peut être mesurée,

- études pharmacocinétiques:
 - la possibilité d'extrapoler les données sur l'efficacité et la sécurité à partir de groupes adultes ou plus âgés sur la base de la pharmacocinétique,
 - la possibilité d'utiliser un échantillonnage pharmacocinétique éparés,
 - l'utilisation d'études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques en vue d'extrapoler les données sur l'efficacité et la sécurité obtenues chez les adultes ou les enfants plus âgés,
 - la possibilité de soutenir la pharmacocinétique dans certaines tranches d'âge au moyen d'informations, ou d'extrapoler la pharmacocinétique à partir d'autres populations,
 - l'examen des tranches d'âge pour lesquelles des études plus complètes sont nécessaires, par exemple si l'on s'attend à une variabilité cinétique élevée,
 - l'utilisation de la pharmacocinétique des populations,
 - la possibilité d'extrapoler des interactions, des troubles du fonctionnement des organes et les effets de la pharmacogénétique, ainsi que la nécessité de mener des études spécifiques,
- études sur l'efficacité et la sécurité:
 - l'examen de la nécessité de mener des études spécifiques sur les dosages,
 - l'examen des questions pertinentes pour toutes les études proposées, comme l'utilisation de placebos ou d'un contrôle actif, le caractère adéquat des critères pour l'âge en question, l'utilisation de marqueurs de substitution, le recours à des analyses et à des plans d'études alternatifs, le besoin potentiel de sécurité à court et à long termes ainsi que les risques potentiels par tranche d'âge,
 - s'il existe un plan de gestion des risques approuvé par l'UE pour un médicament dont l'utilisation est déjà autorisée dans la population adulte, toutes les activités de réduction des risques appropriées pour la population pédiatrique devront être prises en compte dans le développement du plan d'investigation pédiatrique. Si ce plan de gestion des risques comprend des études de pharmacovigilance portant sur une population pédiatrique, il y a lieu d'y faire renvoi dans le plan d'investigation pédiatrique.

La nécessité de mener des études sur la sécurité à long terme dans la population pédiatrique doit toujours être examinée dans le plan d'investigation pédiatrique. Si de telles études sont jugées nécessaires, il convient d'en fournir les détails dans le plan de gestion des risques de l'UE (ou dans sa mise à jour) présenté au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché, mais ces informations ne devront en principe pas faire partie du plan d'investigation pédiatrique approuvé.

Enfin, il y a lieu d'examiner les mesures proposées en vue de protéger la population pédiatrique au cours du développement, telles que l'utilisation de méthodes moins invasives ou le recours à un comité de contrôle de la sécurité et des données pour certaines études, ainsi que les questions liées à la faisabilité des études proposées (par exemple, le recrutement ou la quantité du prélèvement sanguin par rapport au volume sanguin).

2.5.5. D.5: Mesures pour le développement dans la population pédiatrique

Il convient de noter que cette section, de même que la section D.5.1 et la partie E, joue un rôle capital dans la détermination de l'avis que rendra le comité pédiatrique et, dès lors, de la décision que prendra l'EMA à propos du plan d'investigation pédiatrique.

2.5.5.1. D.5.1: Tableau récapitulatif général de toutes les études cliniques et non cliniques envisagées et/ou en cours

S'il est établi que le calendrier de mesures proposé dans le plan d'investigation pédiatrique repose sur des estimations, surtout pour les médicaments à un stade précoce de développement, il n'en demeure pas moins que cette section joue un rôle capital dans la détermination de l'avis que rendra le comité pédiatrique et, par la suite, de la décision que prendra l'EMA à propos du plan d'investigation pédiatrique.

La demande doit inclure un tableau présentant un aperçu de l'ensemble des mesures envisagées et/ou en cours dans la population pédiatrique.

Ce tableau doit présenter le calendrier des mesures incluses dans le plan d'investigation pédiatrique. L'accent doit être mis sur le calendrier des mesures dans le plan d'investigation pédiatrique par rapport au développement chez les adultes, conformément, par exemple, à la ligne directrice de la CIH/du CHMP (E11). Le calendrier prévu pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché qui relèvent des dispositions des articles 7, 8 et 30 du règlement pédiatrique doit être fourni et le calendrier des mesures dans le plan d'investigation pédiatrique doit mentionner ces demandes. La demande doit proposer un calendrier pour le début et la fin de chaque mesure, y compris des dates spécifiques. La proposition doit inclure un délai raisonnable permettant de tenir compte de circonstances imprévisibles pour achever, analyser et présenter les études à inclure dans la demande.

2.5.5.2. D.5.2: Aperçu de chacune des études envisagées et/ou en cours, ainsi que des étapes du développement pharmaceutique

Les études, qui doivent être brièvement décrites dans cette section, dépendent beaucoup de la stratégie proposée dont il est fait mention dans la section D.2. Les exemples présentés ci-dessous ne sont donc pas exhaustifs.

Si la base du médicament pédiatrique est un médicament autorisé pour les adultes avec une simple réduction de la teneur de la substance active ou s'il est administré avec un dosage réduit, les études de développement pharmaceutique pourront être minimales dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique. En revanche, si la stratégie consiste à élaborer une nouvelle forme pharmaceutique (par exemple, une nouvelle forme de dosage ou une nouvelle voie d'administration), il conviendra peut-être de mener des études de développement pharmaceutique plus larges. Quoi qu'il en soit, la totalité des études de développement pharmaceutique visant à confirmer l'uniformité et la stabilité du médicament et du processus sera exigée au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les lignes directrices élaborées par l'Agence dans ce domaine sont disponibles et doivent être consultées en vue de déterminer les études qui pourraient être pertinentes dans le cadre de la stratégie proposée dans la section D.2.

Les études proposées qui pourraient être particulièrement pertinentes pour le développement de médicaments pédiatriques peuvent notamment porter sur les aspects suivants:

- la compatibilité et la stabilité en présence de denrées alimentaires et de boissons ordinaires, en particulier si la nourriture est utilisée en vue de faciliter l'administration de la forme de dosage,
- la compatibilité avec les systèmes d'administration, par exemple les dispositifs médicaux,
- le masquage du goût ou la sapidité.

2.5.5.3. D.5.3: Synopsis/aperçu du protocole de chacune des études envisagées et/ou en cours

Il convient de donner des informations suffisamment détaillées pour permettre une description correcte de l'étude, par exemple:

- le type d'étude,
- l'/les objectif(s),
- le système/les espèces d'essai,
- la méthode d'administration,
- la durée du dosage.

2.5.5.4. D.5.4: Résumé/aperçu du protocole de chacun des essais ou études cliniques envisagés et/ou en cours

Les éléments suivants devront être détaillés, le cas échéant, en fonction de l'étude et du stade de développement du médicament:

- le type d'étude,
- le plan d'étude,
- le type de contrôle (placebo ou contrôle actif avec la dose à utiliser) et la justification,
- l'endroit (régions),
- les médicaments d'essai(s), la posologie, la voie d'administration,
- l'/les objectif(s) de l'étude,
- le nombre de sujets (H/F), les âges, le nombre par tranches d'âge CIH ou autres tranches d'âge pertinentes,
- la durée du traitement, y compris la durée de l'observation post-traitement,
- les principaux critères d'inclusion/d'exclusion,
- les paramètres ou les critères (principaux, secondaires),
- la taille de l'échantillon (plus ou moins détaillée, selon le cas),
- le calcul de puissance: description de la taille d'effet escomptée,
- les options en cas de problèmes de recrutement, d'analyses intermédiaires et de règles d'arrêt,
- les méthodes statistiques (les méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes pour le critère d'évaluation principal et, le cas échéant, pour des analyses supplémentaires).

2.6. Partie E: Demandes de report

En vertu de l'article 20, paragraphe 1, du règlement pédiatrique, au moment de présenter le plan d'investigation pédiatrique, le demandeur peut solliciter le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans ce plan.

En ce qui concerne le calendrier mentionné dans la section D.5.1, toute demande de report du commencement ou de l'achèvement des mesures doit préciser à quelle indication, voie d'administration et forme pharmaceutique le report de calendrier se rapporte. Toute demande de report doit préciser la tranche d'âge à laquelle le report s'applique. S'agissant du calendrier, il convient d'indiquer précisément le nombre de mois et d'années prévu, et il est également possible de décrire les étapes par rapport au développement chez les adultes.

Les demandes de report doivent être justifiées par des motifs scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique, et le règlement pédiatrique exige qu'un report soit accordé:

- lorsqu'il est approprié de mener des études sur des adultes avant d'entamer des études sur la population pédiatrique,
- lorsque la réalisation d'études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite d'études sur des adultes.

Le report peut être fondé sur d'autres motifs scientifiques et techniques: lorsque des données non cliniques supplémentaires sont jugées nécessaires, ou lorsque de graves problèmes de qualité empêchent actuellement le développement de la/des formulation(s) pertinente(s).

2.7. Partie F: Annexes

Les annexes à la demande devront inclure, s'ils sont disponibles, les documents suivants:

- des références (c'est-à-dire des publications),
- une brochure d'investigation,
- le dernier plan de gestion des risques de l'UE approuvé pour un médicament déjà autorisé.

2.8. Modification d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé

Les plans d'investigation pédiatrique doivent être présentés à un stade précoce de développement du médicament, à temps pour que des études puissent être menées sur la population pédiatrique, le cas échéant, avant la présentation de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette présentation du plan d'investigation pédiatrique dès les premières phases du développement garantit un dialogue précoce entre le demandeur et le comité pédiatrique. Étant donné que le développement de médicaments constitue un processus dynamique qui dépend des résultats des études en cours, l'article 22 du règlement pédiatrique prévoit une disposition permettant de modifier, le cas échéant, un plan approuvé ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ L'article 22 du règlement pédiatrique dispose que «Si, à la suite de la décision approuvant le plan d'investigation pédiatrique, le demandeur éprouve des difficultés telles à mettre en œuvre ce plan, que celui-ci devient irréalisable ou n'est plus approprié, il peut proposer au comité pédiatrique des modifications ou solliciter un report ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée [].»

La présentation d'une demande de modification du plan d'investigation pédiatrique, de report ou de dérogation sera particulièrement importante si les nouvelles informations sont susceptibles d'avoir un impact sur la nature ou le calendrier de l'une des mesures clés explicitement mises en évidence dans la décision prise par l'EMA à propos du plan d'investigation pédiatrique.

Dans le cas d'une demande de modification d'un plan d'investigation pédiatrique, le contenu de la demande doit respecter la même structure que dans le cas d'une demande initiale d'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique; seules les sections concernées par la modification devant être remplies. La demande doit faire référence à la précédente décision relative au plan d'investigation pédiatrique.

3. SECTION 2: MISE EN ŒUVRE DE LA VÉRIFICATION DE CONFORMITÉ

Les exigences des articles 7 et 8 du règlement pédiatrique, de même que les demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (prévues à l'article 30 du règlement pédiatrique) font l'objet de vérifications de conformité par les autorités compétentes. Ces vérifications de conformité sont décrites aux articles 23 et 24 du règlement pédiatrique. L'article 23 prévoit le calendrier de vérification de la conformité, ouvre la possibilité au comité pédiatrique de rendre un avis sur la conformité, et précise quand et par qui cet avis peut être demandé. En vertu de l'article 23, paragraphe 3, deuxième alinéa, les États membres doivent tenir compte de l'avis rendu par le comité pédiatrique. L'article 23 ne prévoit pas de réexamen de l'avis rendu par le comité pédiatrique sur la conformité.

Une norme de conformité est vérifiée par les autorités compétentes dans le cadre d'un processus en deux étapes:

- étape 1, en vertu de l'article 23, la conformité est vérifiée lors de la validation des demandes introduites conformément aux articles 7, 8 et 30 du règlement pédiatrique. Une non-conformité de ces demandes entraînera la non-validation de la demande,
- étape 2: en vertu de l'article 24 du règlement pédiatrique, la détection d'une non-conformité lors de l'évaluation scientifique d'une demande valable entraînera un refus d'inclure la déclaration de conformité mentionnée à l'article 28, paragraphe 3, dans l'autorisation de mise sur le marché, et le médicament ne pourra prétendre aux récompenses et incitations prévues aux articles 36, 37 et 38 du règlement pédiatrique.

Lors de la vérification de la conformité selon les deux étapes décrites précédemment, il conviendra d'examiner:

- si les documents présentés conformément à l'article 7, paragraphe 1, du règlement pédiatrique couvrent la totalité des sous-ensembles de la population pédiatrique,
- pour les demandes relevant du champ d'application de l'article 8 du règlement pédiatrique, si les documents présentés en vertu de l'article 7, paragraphe 1, couvrent les indications, formes pharmaceutiques et voies d'administration nouvelles ainsi que celles qui existent déjà, et
- pour les médicaments qui font l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé, si toutes les mesures (études, essais et calendrier) proposées dans le plan en vue d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans la

totalité des sous-ensembles de la population pédiatrique concernée, y compris toutes les mesures visant à adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique, ont été exécutées conformément à la décision relative au plan d'investigation pédiatrique.

Lorsque le développement pédiatrique doit être interrompu, par exemple pour des raisons de sécurité, il convient de solliciter une modification du plan d'investigation pédiatrique ou une dérogation. Toute modification du plan d'investigation pédiatrique doit être effectuée avant la présentation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Si, au moment de l'évaluation des données générées à la suite d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé, il s'avère que les études n'ont pas été menées conformément à la décision prise à propos du plan d'investigation pédiatrique, la conformité ne sera pas confirmée et la déclaration de conformité mentionnée à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique ne sera pas incluse dans l'autorisation de mise sur le marché.

La conformité ne peut être évaluée que si des rapports d'étude complets sont fournis. Pour permettre aux autorités compétentes et, le cas échéant, au comité pédiatrique de se prononcer plus facilement sur la conformité, le candidat est invité à soumettre un rapport de conformité au moment de la présentation de la demande. Si le demandeur sollicite l'avis du comité pédiatrique pour une autorisation de mise sur le marché ou pour une modification au titre de l'article 23, paragraphe 2, point a), une copie de cet avis devra être jointe à la demande, comme le prévoit l'article 23, paragraphe 2, dernier alinéa.

Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application des articles 7 et 8, le rapport de conformité doit indiquer, sous la forme d'un tableau, la manière dont chaque sous-ensemble de la population pédiatrique a été couvert par les documents visés à l'article 7, paragraphe 1, du règlement pédiatrique. En ce qui concerne les demandes relevant de l'article 8 du règlement pédiatrique, les mêmes informations doivent être fournies pour chacune des indications, formes pharmaceutiques et voies d'administration nouvelles et déjà existantes. Il convient d'inclure un tableau distinct couvrant la décision relative au plan d'investigation pédiatrique ainsi que le point de vue du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou de la modification sur la conformité avec les éléments clés. De plus, lorsque ce rapport de conformité est présenté avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, il y a lieu d'effectuer un renvoi pour chaque élément clé du plan d'investigation pédiatrique vers sa position dans le module concerné de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Dans le cas de modifications apportées au plan d'investigation pédiatrique, le tableau doit être basé sur la dernière décision prise par l'Agence.

Il convient de prendre note des points suivants:

- l'autorité compétente ou l'Agence effectuera une vérification détaillée de chaque élément clé de la décision de l'EMA relative au plan d'investigation pédiatrique par rapport aux éléments effectivement présentés,
- étant donné que la décision relative au plan d'investigation pédiatrique inclura les éléments essentiels minimaux pour chacune des mesures, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou de la modification devra se conformer à chaque point,

- si la décision de l'EMA relative au plan d'investigation pédiatrique inclut des mesures utilisant des termes conditionnels comme «pourrait» ou «tel que», la conformité pourra être confirmée même si les mesures suggérées n'ont pas été suivies,
- dans le cas d'un avis rendu par le comité pédiatrique sur la conformité au titre de l'article 23 du règlement pédiatrique, les motifs à la base de l'acceptation ou du refus de la conformité devront être clairement énoncés dans l'avis.

Lorsqu'un plan pédiatrique ne contient aucune étude achevée avant l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1901/2006, la déclaration de conformité prévue à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique sera la suivante: «Le développement de ce produit est conforme à toutes les mesures du plan d'investigation pédiatrique approuvé [numéro de référence]. Aux fins de l'application de l'article 45, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006, toutes les études mentionnées dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé [numéro de référence] ont été achevées après l'entrée en vigueur dudit règlement.»

Lorsqu'un plan pédiatrique contient certaines études achevées avant l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1901/2006, la déclaration de conformité prévue à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique sera la suivante: «Le développement de ce produit est conforme à toutes les mesures du plan d'investigation pédiatrique approuvé [numéro de référence]. Aux fins de l'application de l'article 45, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1901/2006, des études importantes mentionnées dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé ont été achevées après l'entrée en vigueur dudit règlement.»

4. SECTION 3: CRITÈRES D'ÉVALUATION CONCERNANT LA PERTINENCE DES ÉTUDES COMMENCÉES AVANT ET ACHÉVÉES APRÈS L'ENTRÉE EN VIGUEUR DU RÈGLEMENT PÉDIATRIQUE

4.1. Historique

Les études commencées avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique ⁽¹⁾ ne pourront donner lieu à l'octroi des récompenses et des incitations prévues aux articles 36, 37 et 38 du règlement pédiatrique que si elles sont achevées après l'entrée en vigueur dudit règlement et si elles sont jugées significatives (article 45, paragraphe 3, du règlement pédiatrique).

La déclaration de conformité visée à l'article 28, paragraphe 3, du règlement pédiatrique indiquera si les études incluses dans le plan d'investigation pédiatrique qui ont été entamées avant et achevées après l'entrée en vigueur du règlement sont considérées comme significatives au sens de l'article 45, paragraphe 3, du règlement pédiatrique.

4.2. Critères d'évaluation

En général, la pertinence des études est déterminée par l'intérêt clinique des données générées pour la population pédiatrique, et non par le nombre d'études. Dans des cas exceptionnels, un ensemble d'études non significatives peut être considéré comme significatif si les résultats, pris dans leur globalité, sont censés

fournir des informations importantes et cliniquement intéressantes.

Pour répondre aux conditions d'octroi des récompenses et des incitations visées aux articles 36, 37 et 38, les études significatives doivent avoir été achevées après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique. Une étude sera considérée comme achevée à l'issue de la dernière visite du dernier patient, telle que prévue dans la dernière version du protocole (présentée aux autorités compétentes), pour autant que cette visite ait lieu après la date d'entrée en vigueur du règlement pédiatrique. La prolongation ouverte des études, fondée sur le maintien du traitement des patients inclus, ne permettra pas de considérer qu'il y a eu poursuite de ces études après l'entrée en vigueur du règlement, si ce point ne faisait pas partie du protocole présenté aux autorités compétentes concernées.

L'Agence ou les autorités compétentes évalueront au cas par cas la pertinence de chaque étude proposée dans un plan d'investigation pédiatrique. Les exemples ci-dessous constituent toutefois une indication de la pertinence des études.

Les types d'études suivants seront généralement considérés comme significatifs:

- 1) études d'efficacité comparatives (randomisées/contrôle actif ou placebo);
- 2) études sur les dosages;
- 3) études prospectives sur la sécurité clinique, si l'on s'attend à ce que les résultats apportent une contribution importante à l'utilisation sûre du médicament dans la population pédiatrique (y compris des études sur la croissance et le développement);
- 4) études visant à obtenir une nouvelle formulation mieux appropriée en fonction de l'âge, si l'on s'attend à ce que la formulation soit cliniquement pertinente pour la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique;
- 5) études de pharmacocinétique/pharmacodynamique: études cliniques fondées en matière de pharmacocinétique/pharmacodynamique, si elles sont susceptibles de fournir des données importantes qui éviteraient de recourir à une étude d'efficacité clinique et donc de soumettre un nombre important d'enfants à un essai à plus grande échelle.

Pour être considérées comme significatives, les études doivent normalement couvrir la totalité des sous-ensembles pédiatriques concernés par l'affection lorsque des données suffisantes ne sont pas disponibles, à moins qu'une dérogation n'ait été accordée. Toutefois, au cas par cas, les études menées sur un seul sous-ensemble de la population pédiatrique pourraient être considérées comme significatives si elles sont suffisamment étendues ou si elles apportent une contribution importante au traitement des enfants, ou encore si elles sont effectuées sur un sous-ensemble considéré comme particulièrement difficile à étudier (par exemple les nouveau-nés). Si des données suffisantes pour un ou plusieurs sous-ensembles pédiatriques sont déjà disponibles, il convient d'éviter les études faisant double emploi, de sorte que les études inutiles ne seront pas considérées comme significatives.

⁽¹⁾ Le 26 janvier 2007.