

# Règlement Européen pédiatrique

*(Congrès de la Société  
Française de Toxicologie)*

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



**Dr S. Fornairon**

**Département de l'Évaluation thérapeutique des  
AMMs**

- **Eléments du Règlement Européen Pédiatrique** *(Entré en vigueur en janvier 2007)*
- **Concept du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)**
- **Aspects relatifs à la recherche in vivo sur l'animal**

# Objectifs du règlement européen pédiatrique



- Améliorer la santé de l'enfant
  - 1) Faciliter le développement de médicaments adaptés aux enfants et leur accessibilité
  - 2) S'assurer que ces médicaments sont l'objet d'essais cliniques de qualité et appropriés
  - 3) Fournir une information sur ces médicaments aux prescripteurs et patients (même si pas d'AMM accordée)
- Atteindre ces objectifs
  - Sans soumettre l'enfant à des études inutiles
  - Sans retarder les AMM pour les adultes

# Nécessité de soumission d'un PIP en amont de l'AMM

afssaps



- Médicaments en cours de développement  
→ *PIP à soumettre avant la phase II*
- Ceux déjà autorisés (AMM) et couverts par des droits de brevet  
→ *en cas de variation thérapeutique / voie d'administration/ formulation*
- Ceux plus couverts par droit de brevet → *PUMAs*  
→ **Exclusion :**
  - Génériques/ Biosimilaires
  - Produits avec usage médical bien établi
  - Homéopathie/ plantes

# Mesure Phare: Plan d'Investigation Pédiatriques afssaps

- Combinaison d'obligations et d'incitations pour les firmes:
  - visant à récompenser la mise en oeuvre d'études et pas uniquement la démonstration efficacité-sécurité
    - ↳ Prolongation de 6 mois du Certificat Complémentaire Protection (*24 mois pour les médicaments orphelins*)
    - récompense même si pas d'AMM accordée mais inclusion des données dans le RCP final (réalisation d'études « pertinentes »)
    - ↳ Si pas de PIP approuvé par l'EMA: pas de possibilité de déposer la demande d'AMM
- Dérogations possibles:
  - Conditions thérapeutiques exclues ou au cas par cas

# Impact sur les délais

d'AMMs (*Nature Reviews, June 2007*)<sup>afssaps</sup>

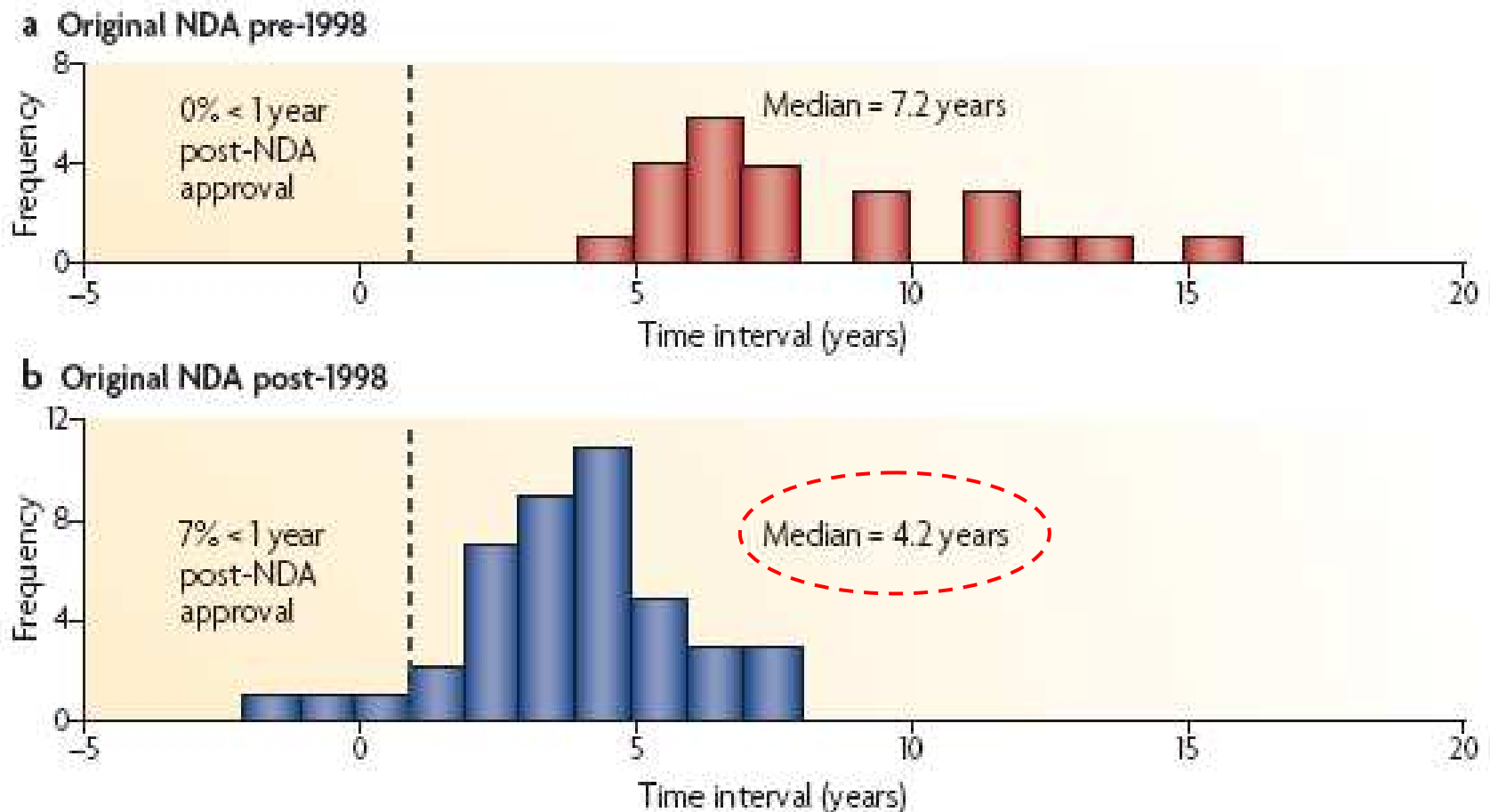


Figure 1 | Impact of legislation on the timeliness of supplemental paediatric NDA submissions. Distributions of original New Drug Application (NDA)-to-supplemental NDA time

# Financial Incentives : up to 250 M\$

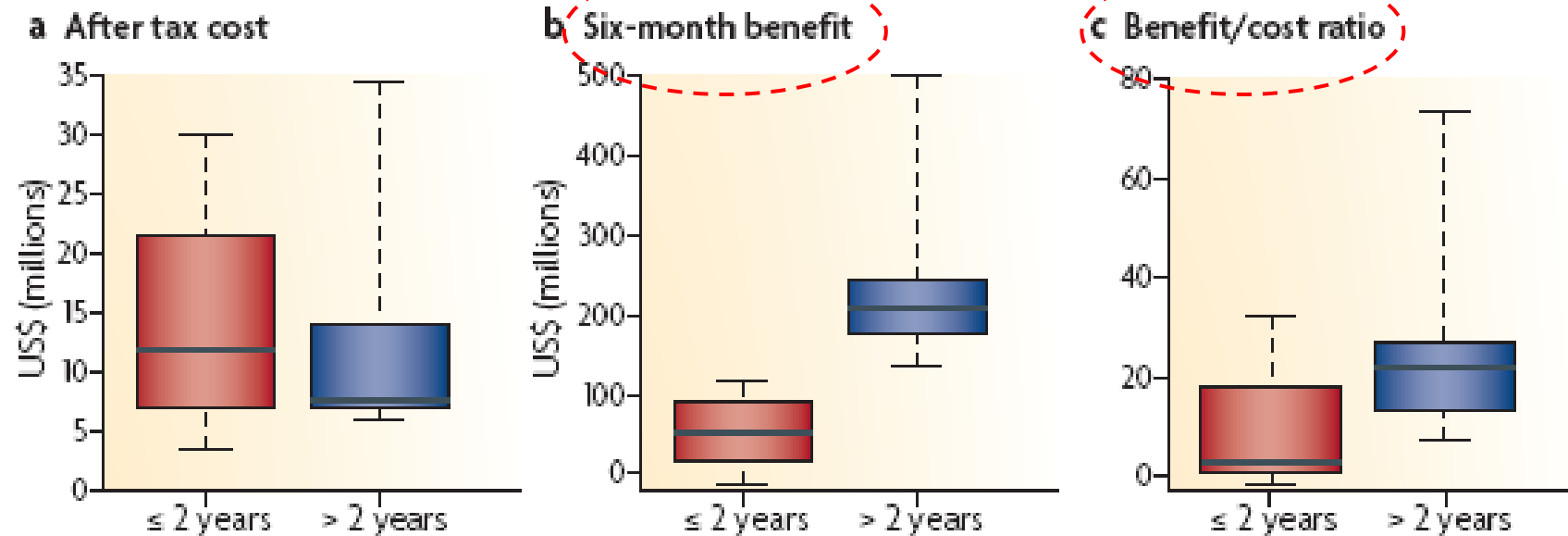


Figure 2 | Cost-benefit analysis of paediatric studies: financial benefits of performing paediatric trials earlier. Li and colleagues<sup>7</sup> reported the costs and financial benefits of paediatric studies, demonstrating significant advantages in most cases. The figure above shows these costs (a), benefits (b), and benefit/cost ratios (c) as a function of the number of years remaining until the end of the exclusivity period. Drugs that underwent paediatric studies within 2 years of the end of exclusivity demonstrate equivocal financial benefit, whereas drugs that underwent paediatric studies more than 2 years before the end of exclusivity generated substantially greater returns.

# Structure du PIP

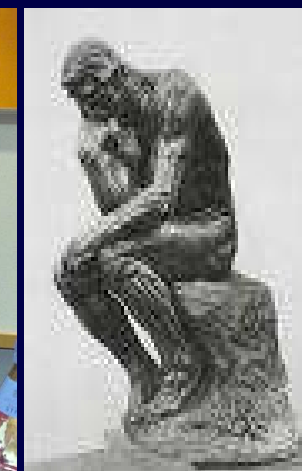
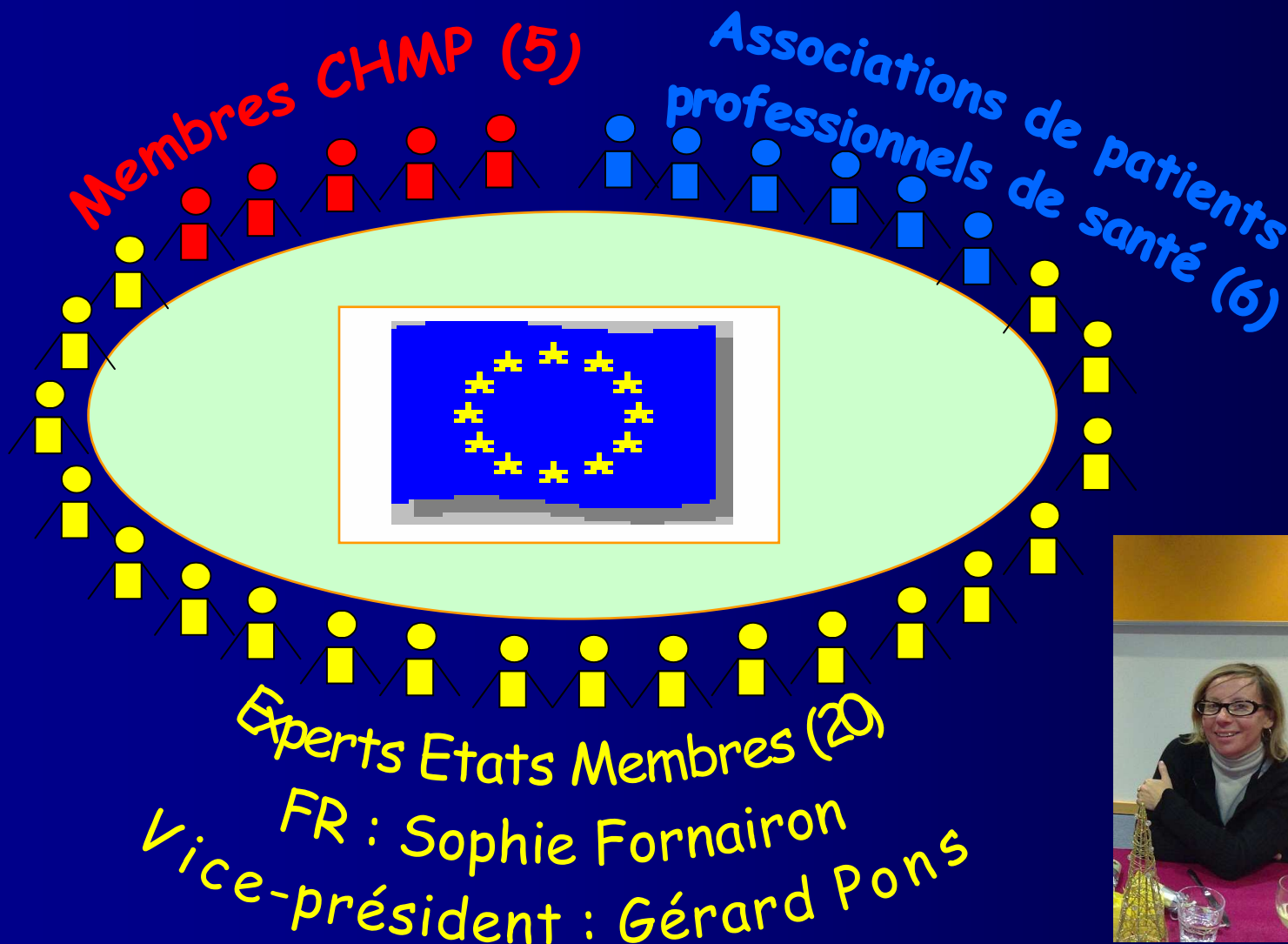


- A: **Regulatory** with claimed labelling
- B : **Pediatric needs**
  - Disease/ condition with pediatric specificities
  - Therapeutic needs by age groups
  - Benefit of the product versus alternatives

→ *Differences between adults and children*
- C : **Waiver request**
- D: **Development plan**
  - Quality
  - Non-clinical
  - clinical ( $\pm$ RMP)
  - Timelines (request for deferrals)

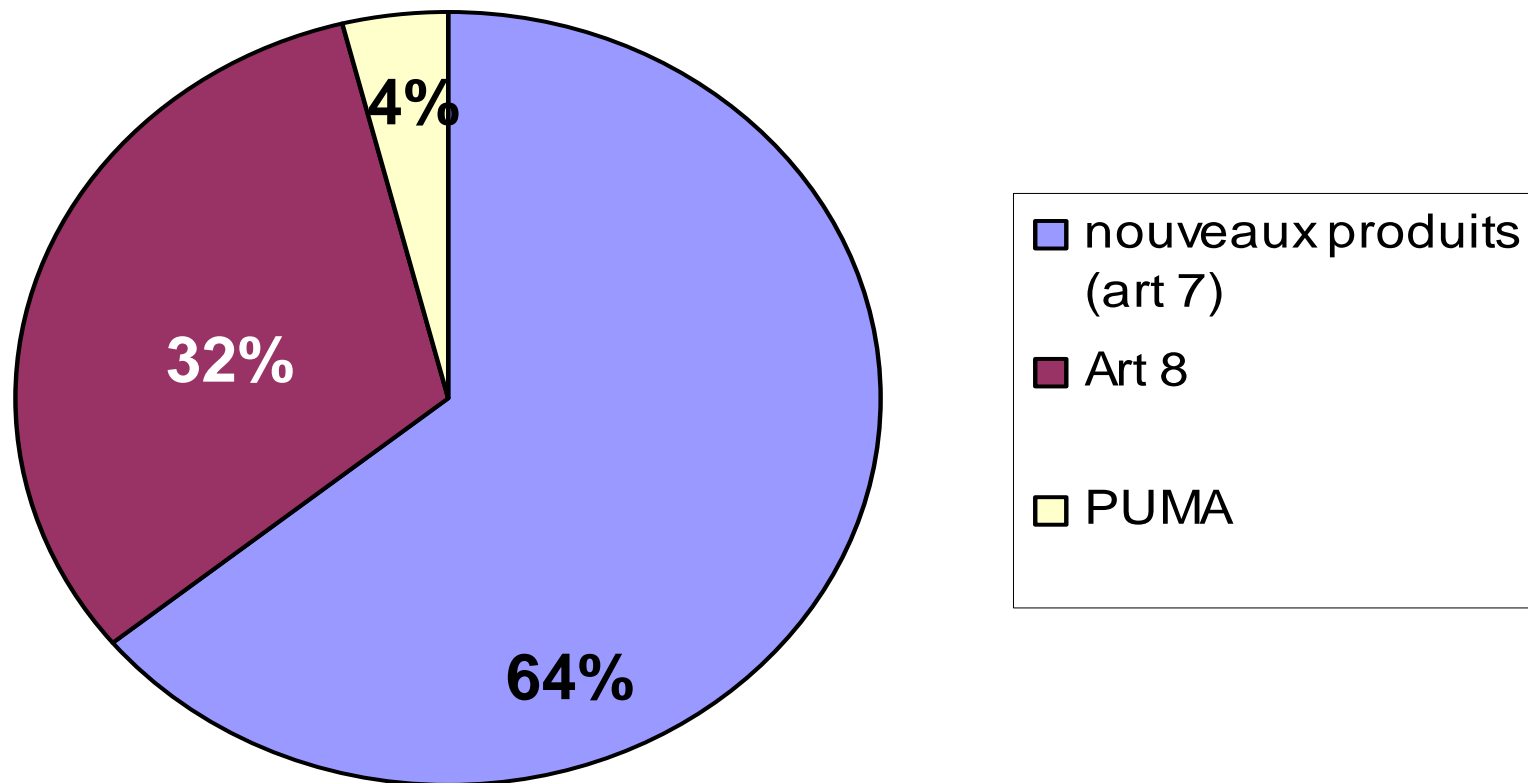


# European Pediatric Comitttee - EMEA



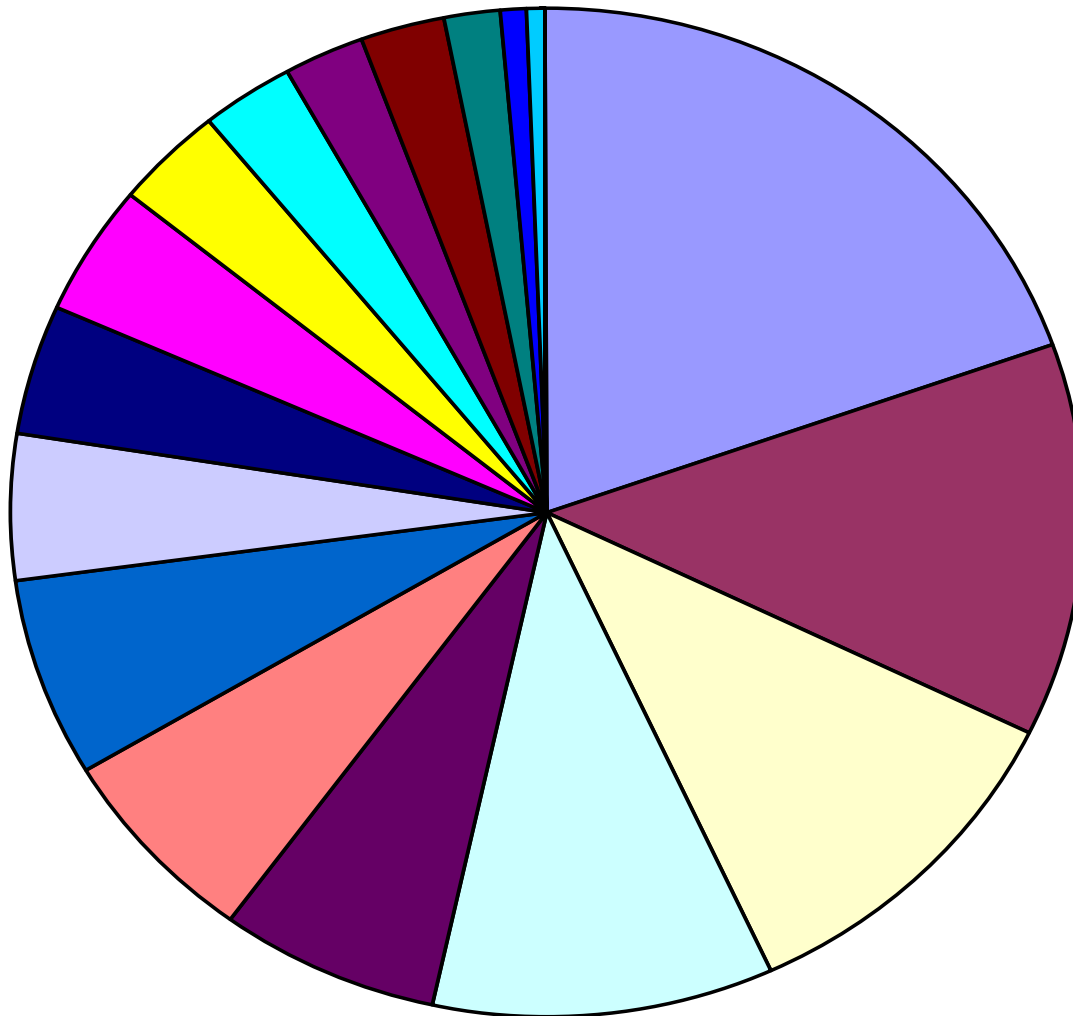
# Plus de 700 PIPs soumis en 2 ans

(Juillet 2007)



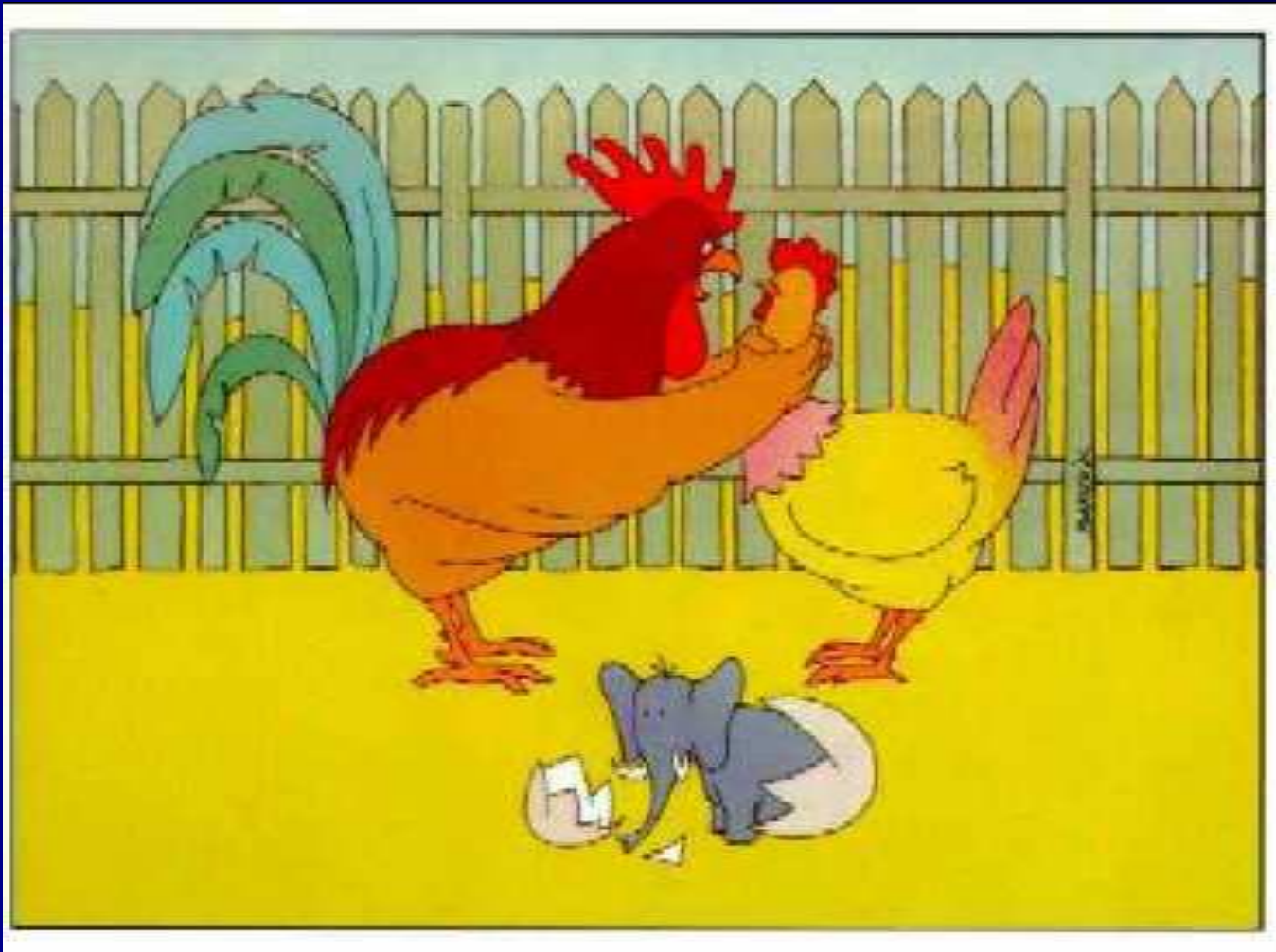
→ Environ 20-30 PIPs soumis par mois

# Aires thérapeutiques ciblées



- Endocrinology-gynaecology-fertility-metabolism
- Oncology
- Cardiovascular diseases
- Infectious diseases
- Neurology
- Immunology-rheumatology-transplantation
- Pneumology-allergology
- Gastroenterology-hepatology
- Haematology-haemostaseology
- Vaccines
- Psychiatry
- Dermatology
- Pain
- Uro-nephrology
- Ophthalmology
- Diagnostics

# PIP : aspects Non-Cliniques



# Eléments Requis pour l'évaluation (1) *(Guidelines de la CE)*



## Partie D: Rationnel et description:

- ⇒ “strategy for the non-clinical development needed in addition to classical non-clinical development or existing data”
- ⇒ If human safety data and previous animal studies are considered insufficient for reassurance on the likely safety profile in the paediatric age group, *juvenile animal studies should be considered on an individual basis*

### 1. Pharmacologie

- nécessité de “POC” pour les sous-groupes d’âge pédiatriques (*études non-cliniques in vitro and/or in vivo*)
- nécessité d’études de PD
- nécessité d’études de toxicité pharmacologique (*fonction spécifique du système physiologique*)

# Eléments Requis pour l'évaluation (2)



## 2. Pharmacocinétique :

- nécessité d'études dans le modèle d'animal juvenile le plus pertinent

## 3. Toxicologie :

- nécessité d'études de toxicité spécifiques, incluant des études de toxico-cinétiques chez l'animal juvenile
- nécessité d'études de toxicité visant à évaluer certaines cibles à un stade développement particulier de l'enfant (cerveau, système immunitaire, rein)
- nécessité d'études additionnelles de tolérance locale (pour les produits topiques)

# Problématiques soulevées par les industriels



- Besoin d'études animales juvéniles :
    - quand ? combien ? Durée?
    - âge des animaux au démarrage de l'étude?
    - pourquoi faire ?
  - Différences entre le guideline EMEA et celui de la FDA:
    - 2 espèces demandées par la FDA vs une en EU
    - délai nécessaire entre les résultats des études toxicité animales et la première dose chez l'enfant
  - Manque de cohérence /expertise
- Mise en place d'un sous-groupe de travail préclinique

# Perspective du PDCO: Etude chez l'animal Juvenile (1)



- Identification des sous-groupes d'âge ciblés
  - fonction de la condition thérapeutique ciblée
  - fonction des effets off-targets identifiés ou anticipés
- Identification des différences de toxicité chez l'enfant en comparaison avec l'adulte (*cinétique/dynamique, croissance et fonction de l'organe cible, expression des récepteurs, etc...*)
- Détecter les effets "off-target" sur la maturation des systèmes physiologiques
- Parapètres dépendants
  - données déjà existantes
  - "predictabilité" dans la population pédiatrique cible
  - ... ..

↳ **A considérer au cas par cas**



# Perspective du PDCO: Etudes tox chez l'animal Juvenile (2)



- Voie d'administration:
  - Idéalement celle ciblée chez l'Homme
  - Justification si autre voie utilisée
  - Différences dans exposition /distribution à considérer
- Durée d'exposition et âge des animaux dépendants de
  - organes cibles attendus
  - Âge de la population pédiatrique ciblée
- Analyse des systèmes physiologiques en développement chez l'enfant :
  - SNC, croissance, système immunitaire: jusqu'à la période adulte
  - Systèmes avec maturation courte (rein pumon, foie) : limitée à la période de maturation

# Problématiques rencontrées par le PDCO



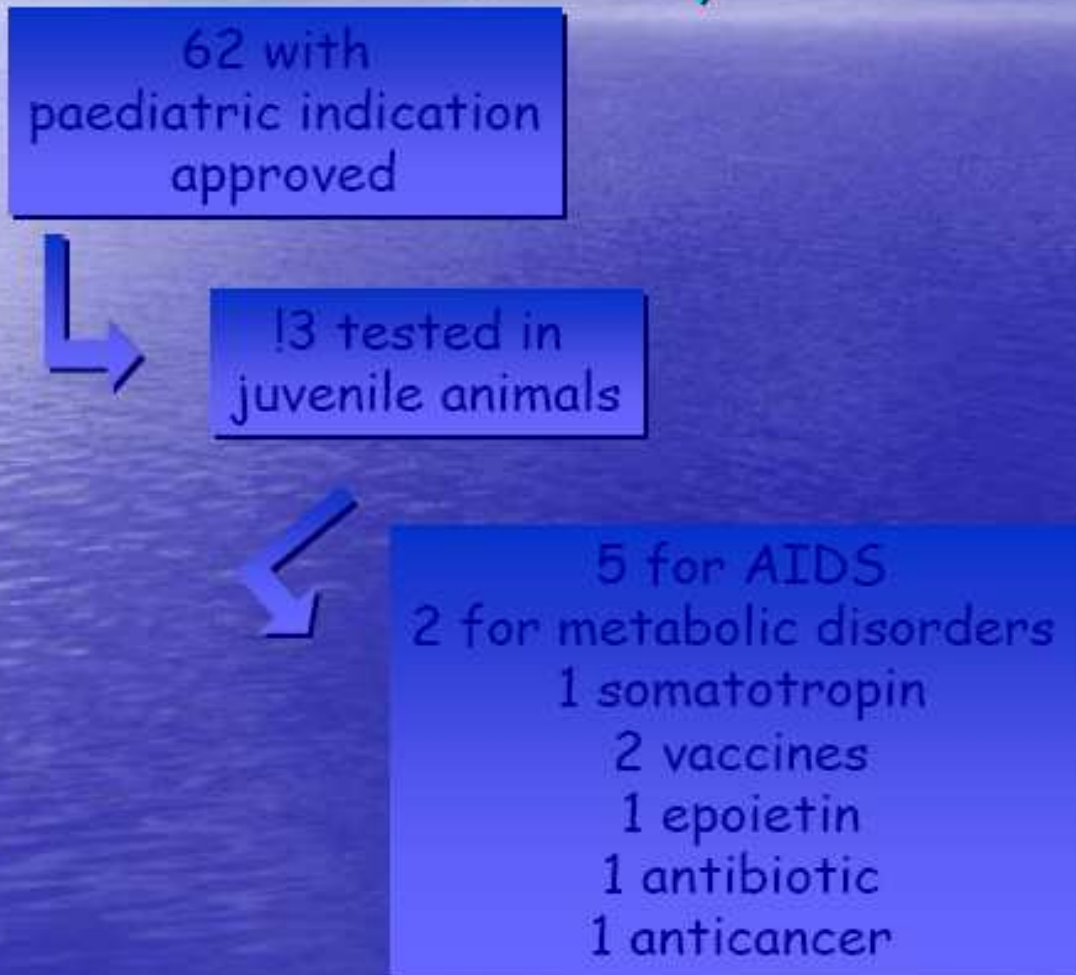
- Exclusion des enfants les plus jeunes (*nourrissons < 2 ans*) par difficulté de réalisation d'études
  - Désaccord scientifique sur la maturation des différents systèmes physiologiques (*ex: cerveau, système immunitaire*)
  - Connaissances limitées sur l'extrapolation entre modèles d'animaux juvéniles chez les jeunes enfants:
    - mode d'action des molécules
    - toxicité
  - Absence de modèles animaux pour les maladies pédiatriques:
    - maladies neurologiques (*ex: épilepsie, autisme*)
- ↪ **Sous-groupe ad-hoc préclinique mis en place (PDCO/CHMP)**



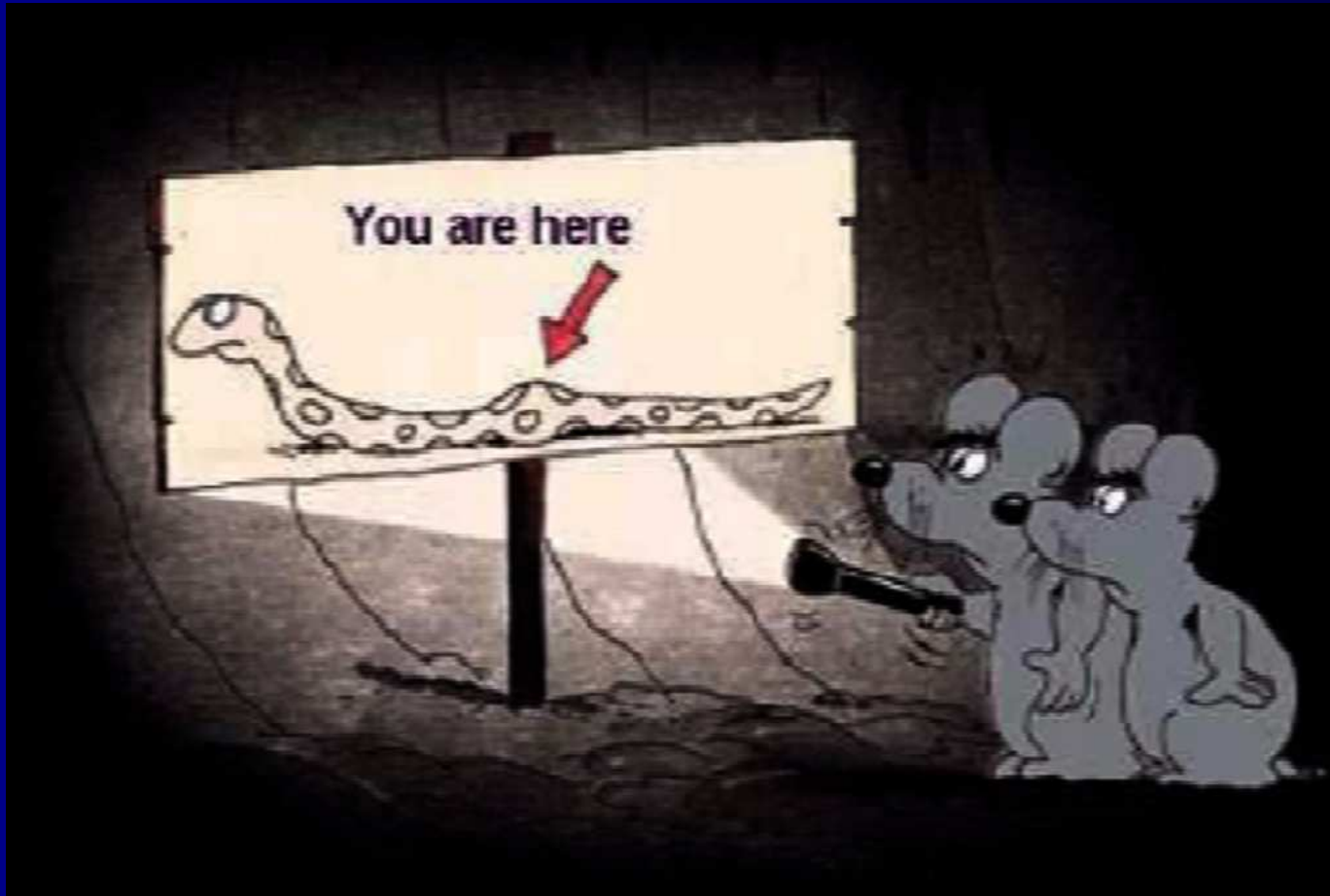
# Juvenile animal studies in Centrally Authorised Medicinal Products



*January 2003*



# Conclusion



# Futures perspectives



- ↪ Trop tôt pour savoir l'impact sur la prise en charge thérapeutique des enfants
  - *Seulement 10 AMMs en cours de revue CHMP*
- ↪ Pas d'utilisation des nouvelles techniques, telles que les recherches "omics"
  - *ni pour le MOA*
  - *ni pour la toxicité*
- ↪ Besoin de nouvelles approches pour explorer la toxicité chez les jeunes enfants
  - Exposition maternelle
  - Exposition via le lait maternel
  - méthodes plus calibrées et sans exposition de la mère
- ↪ Intérêt d'un consensus au sein de la communauté scientifique (plus que réglementaire ?)

# Remerciements



- Afssaps:
  - Fabien Lavergne
  - Vincent Gazin
  - Dominique Masset
  - Equipe PIP (S. Benchetrit)



- Externes externes:
  - Jérôme Bellegaud

# Rapporteurships des PIPs

