

# CNCP Pédiatrie

Essais Cliniques chez l'enfant : besoins,  
plans d'investigation pédiatrique,  
spécificités

**Benchetrit Sylvie**


Référent pédiatrie DPAI – ansm  
PDCO France Delegate – EMA

20/06/2018 \_ Lille

# Règlement européen pédiatrique (2006)

**CO**mité **PÉ**Diatrique  
à l'agence européenne  
**(PDCO - EMA)**

# Objectifs du règlement pédiatrique

- ◆ Informer sur les médicaments en pédiatrie  
(cf. hors-AMM, enjeux économiques et de sécurité)
- ◆ Nouveaux outils **PDCO**  **PIP**
  - Obligatoire **avant toute demande d'AMM**
    - ❖ Médicaments nouveaux, déjà autorisés (hors génériques)
  - Rallonge la durée de protection (6 mois), à soumettre dès PK adulte/fin Ph1
  - Réalisation d'un **Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)**, évalué par le PDCO / EMA
    - 👉 Formulation(s), études juvéniles animales, synopsis des essais cliniques, dérogations de développement pédiatrique / âges, reports / AMM adulte
- ◆ **Essais cliniques de qualité**
  - Sans études inutiles

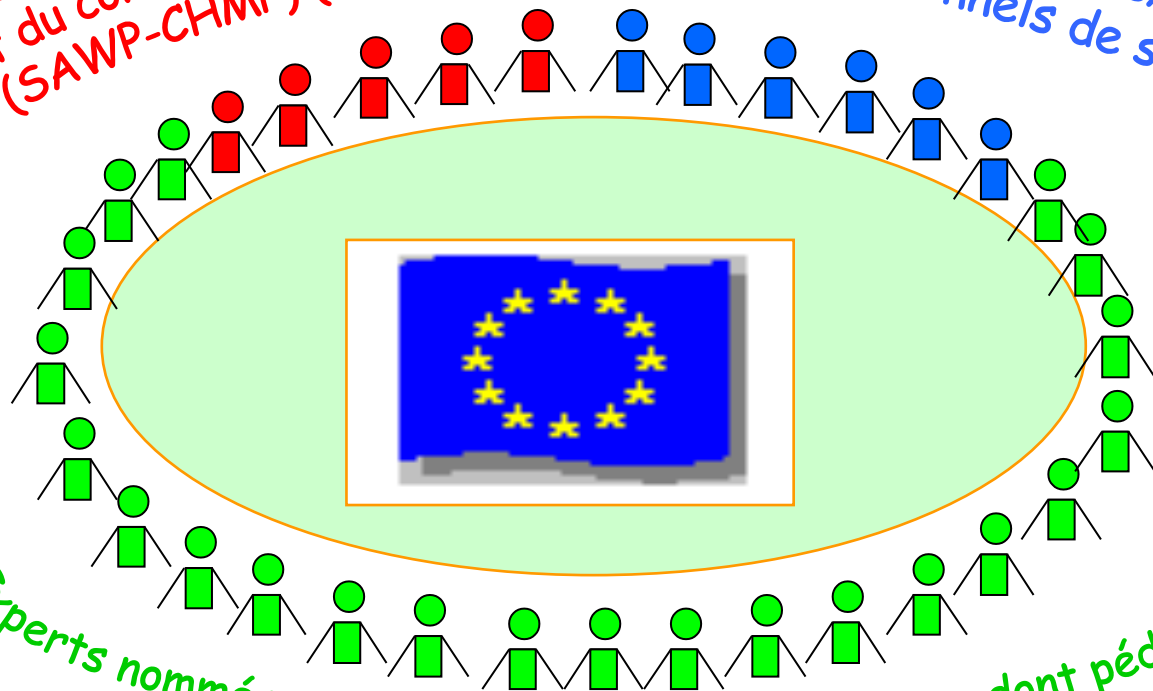
# Comité Pédiatrique (PDCO)

Délégués de l'Union Européenne (incluant pédiatres) + Patients/familles et professionnels de santé + EMA ("coordinateurs")

Membres des avis scientifiques et du comité d'AMM (SAWP-CHMP) (5)

Associations Patients/familles et professionnels de santé (6)

Experts nommés par les Autorités réglementaires, dont pédiatres, etc (22 Délégués et alternates) + EEA



# Autres groupes travaillant avec le comité pédiatrique (PDCO) pour évaluer les PIPs

- ◆ Formulation (FWG)
- ◆ Préclinique (Non Clinical WG)
- ◆ Modélisation (Modeling and Simulation WP)
- ◆ Extrapolation (EWG)

# Règlement pédiatrique : des acquis

- ◆ Encadrement du développement PEDIATRIQUE en qualité, préclinique et clinique, avec prise en compte progressive des besoins et spécificités pédiatriques
- ◆ Elaboration de recommandations EMA (FDA/CE)
  - Guidelines Ethique, clinique, PK-PD, M&S, qualité, préclinique
  - Experts meetings, workshops, concept papers
- ◆ Amélioration de la recherche en pédiatrie
  - Réseau d'investigateurs Empr-EMA, C4C

# Impact de la réglementation pédiatrique

## Distribution / classes d'âge des enfants inclus

(source: rapport Commission EU, 2013)

règlement pédiatrique EU



Number of subjects in clinical trials in Europe	2007 7% of CT	2010	2011	2012 9% of CT
Preterm newborns (< 0 d.)	0	82	2 281	1 712
Newborns (0-27d.)	0	169	1 105	1 172
Infants and toddlers (1m - < 2 y.)	21	351	2 788	3 14 1
Children (2 y. - <12 y.)	181	2 055	10 325	20 677
Adolescents (12 y. - <18 y.)	111	2 861	9 054	13 193
<b>Total pediatric population</b>	<b>313</b>	<b>5 518</b>	<b>25 553</b>	<b>39 895</b>
Number of pediatric trials	355	379	334	332

# Comparaison avec d'autres régions

- ◆ Plus de médicaments et d'essais cliniques dans les régions où des obligations réglementaires pédiatriques existent (EU & US)

**Nouveaux médicaments européens et indications par région (2007-2015)**

<b>Region</b>	<b>EU</b>	<b>US</b>	<b>Japan</b>	<b>Canada</b>
New paediatric medicines	80	76	12	38
New paediatric indications	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

Rapport à 10 ans du règlement européen à 10 ans (commission européenne)



# Réglementation USA (FDA) en relation avec l'EU (études globalisées) !

◆ **La précède** (Best Pharmaceutical for Children Act 1997)

◆ **En coordination** (Pediatric Research Equity Act 2003, bien que soumis en Ph2: Pediatric Study Plans, 2012/13)

◆ **Obligation récente** (Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act (RACE) 2017: médicaments en oncologie: développements par biologie, Enfants et Adultes)



# **Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)**

# Structure du PIP, document d'évaluation

A: Administrative, réglementaire

B: Clinique

- Pathologie ciblée, spécificités enfants vs adultes
- Informations produit (mode d'action) et thérapeutiques
- Discussions **besoins thérapeutiques / intérêt du produit**

C: Demande de(s) **dérogation(s)** complète / partielles (“**waiver**”)

D: Stratégie de développement chez l'enfant

- Données existantes (adultes et enfants) et stratégie de développement (classes d'âges, modelisations, timelines)
- **Synopsis des essais cliniques, précliniques**

E: Demande de **report (deferral)**

☞ « **Summary report PIP** » = **PIP + comments Rapp, Peer-R (coRapp), EMA coordinator** ☞ *minutes D30, D60, D90, D120*

# PIP « opinion » inclut les synopsis des essais

**Obligatoire à réaliser,** vérifié avant la demande d'AMM par les autorités

## opinion de PIP, modèle

1. Dérogation / âges (“waiver”): maladie

## 2. **Plan d’investigation pédiatrique**

2.1 condition – indication

Classe d’âge

Formulation

Mesures

Etudes / Qualité

Essais précliniques

Essais cliniques

Extrapolation, études de modélisation et simulation

Autres études (ex métaanalyses ...)

Autres mesures

3. Suivi, dates de fin d’essai et report après l’AMM (“deferral”)

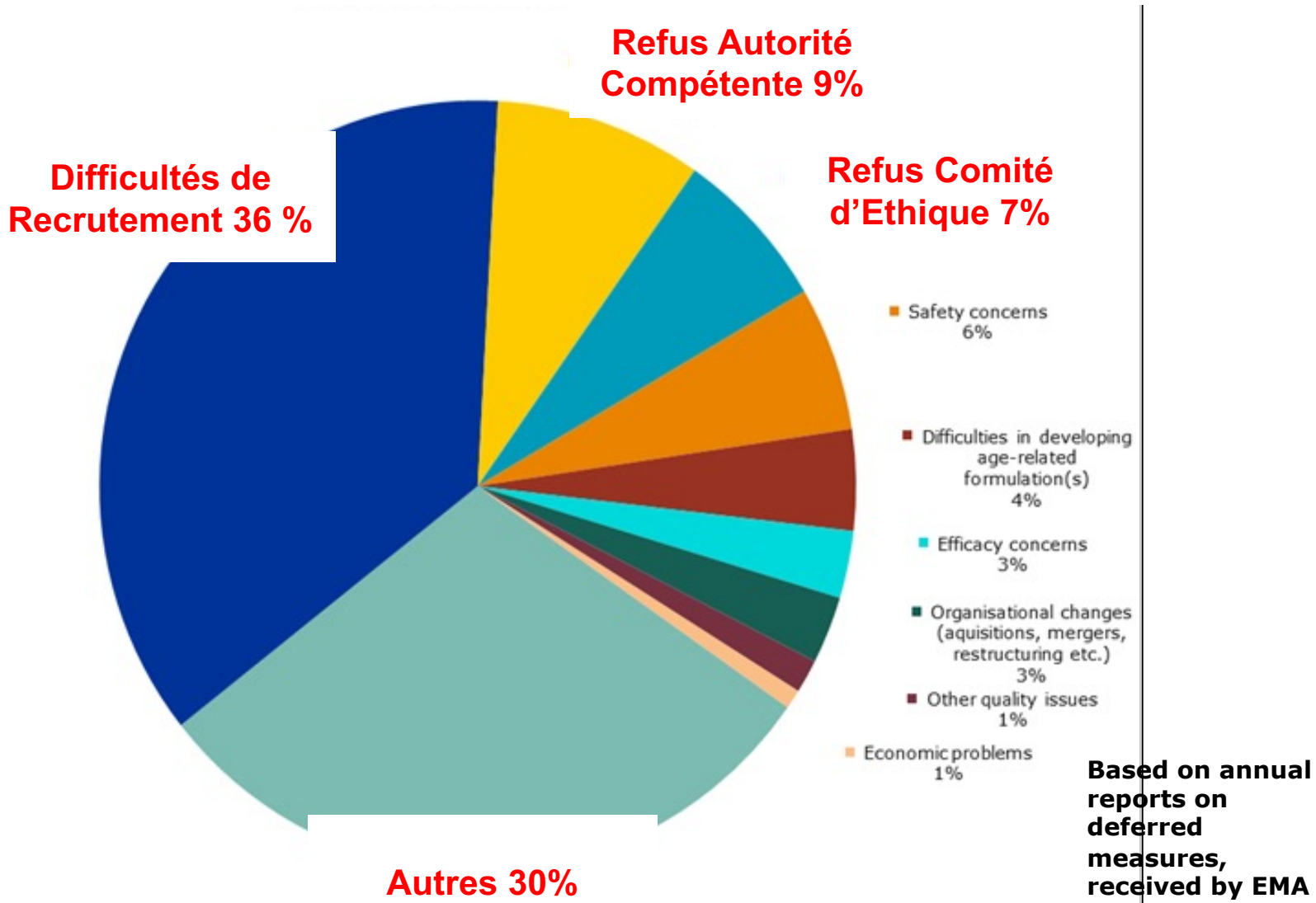
4. Description des mesures

5. Risques Potentiels à long-terme de sécurité ou d’efficacité (plan de gestion de risque)/PharmacoVigilance

# PIP « opinion » inclut les synopsis des essais

Etudes cliniques – Identifications des études	<Study number> <Text>
Caractéristiques du plan expérimental et critères principaux	
Définition de la population et définition des classes d'âges	
Nombre de participants par sous-groupe (e.g. âge, sexe, sévérité ou stade)	
Durée de l'étude pour les participants	
Posologie, dose, voie d'administration	
Contrôle(s)	
Critère de jugement primaire avec les temps de mesure	
Critères secondaires principaux, avec les temps de mesure	
Plan d'analyse statistique, conduite d'étude	
Autres	
Suivi particulier	
Constitution d'un Comité de surveillance indépendant	
Date de début	
Date de fin	

# Difficultés rencontrées pour la mise en oeuvre des PIP



**Based on annual reports on deferred measures, received by EMA**

# PK: méthodes pour diminuer les contraintes

## ◆ Recommandations sur les volumes de prélèvements sanguins :

*guideline EC 2008 "ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population"*

- Volumes sanguins maximaux

- 3 % du volume total durant une période de 4 semaines

- 1 % volume total par prélèvement

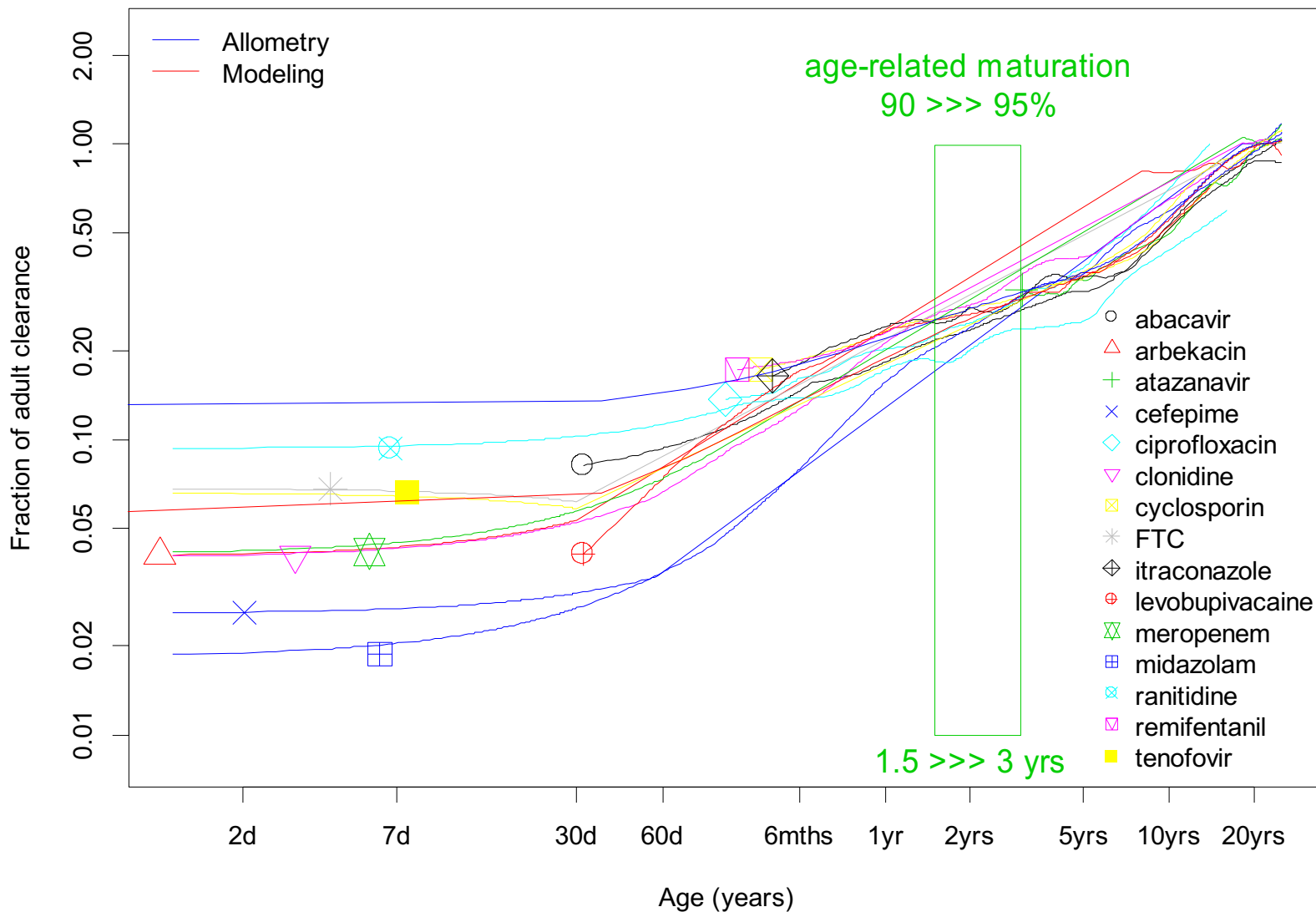
- V ~ 80 à 90 ml/kg poids corporel ➡ 3% ~ 2,4 ml/kg

Nb: d'autres guidelines sont moins restrictives ( $\leq 5\%$  / 24h)

- ➡ Echantillons éparts / Pharmacocinétique de Population

- ➡ Méthodes dosages « sensibles » / micro-prélèvements (<0.5 - 1 ml)

# Méthodes pour diminuer les contraintes: modélisation





# Conclusion

- ◆ De grands progrès pour l'évaluation chez l'enfant : plus d'études, meilleure connaissance du médicament
- ◆ L'évaluation va vers les tout-petits (néonats, prématurés), où sont les besoins (plus grande différence avec les adultes)
- ◆ Peut mieux faire: grandes difficultés pour la mise en œuvre des PIP
- ◆ Pour les CPP:
  - Essais médicaments: vérifier qu'ils sont dans un PIP (demander les avis du PDCO)
  - Utiliser les guidelines pour minimiser les contraintes (PK Pop ...)



# Merci

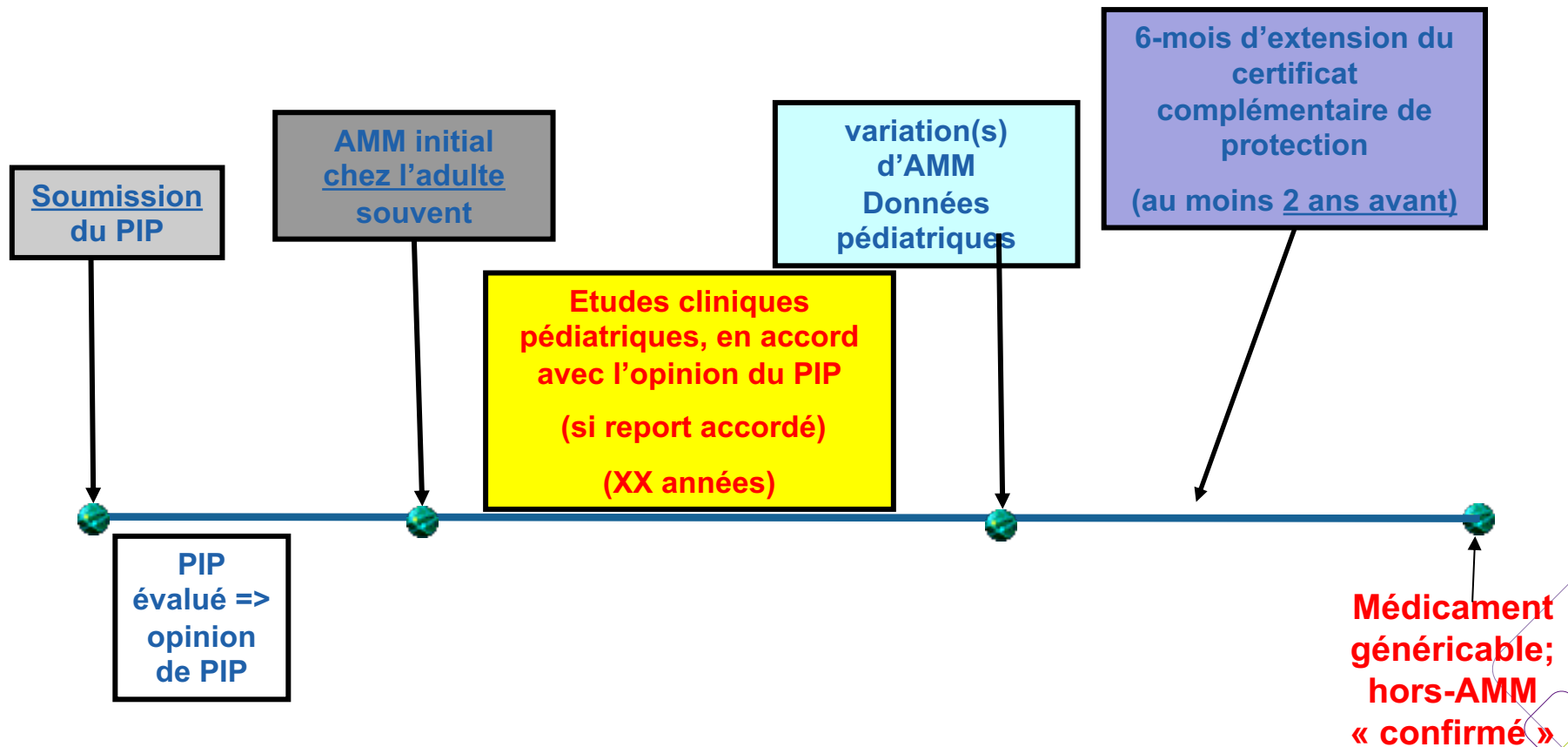
### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

# Temps nécessaire de développement des médicaments à optimiser en pédiatrie (limité par la durée de protection avec risque de hors AMM)



# Formulation

## ◆ Formulation Working Group (FWG) du PDCO

☞ Guideline Européenne sur les Excipients à effets notoires

« *Excipients in the label and package leaflets of medicinal products for human use* »  
(CPMP/463/00)

☞ *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 2014 rev.*

## ◆ Pour chaque excipient: étiquetage révisé et Q&A

- Aspartame, benzyl alcohol, benzoic acid & benzoates, benzalkonium chloride, gluten, boric acid, cyclodextrins, ethanol, fragrance allergens, fructose and sorbitol, phosphates, propylene glycol & esters, sodium laurylsulfate & sodium

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000387.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000387.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6)

## ◆ Expérience universitaire: **mini-cpés** / solutions orales

- 517 patients âgés de 6 mois à 6 ans, Mini-comprimés de 2 mm (pelliculés ou pas) vs sirop
  - ❖ mini-comprimés sont mieux acceptés que le sirop et très bien tolérés

# Pré-clinique

- ◆ Cf. données non-cliniques générées pour le développement adulte, ± disponibles /
  - Pharmacologie: mode d'action, de sécurité
  - Pharmacocinétique
  - Toxicologie: doses unique et répétées, génotoxicité, cancérogénicité, reprotoxicité (fertilité, développement embryofœtal, développement pre-post-natal)...

→ études spécifiques chez l'animal immature ?

- ☞ Non Clinical Working Group (NcWG) du PDCO
- ☞ *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications (EMA/CHMP/SWP/169215/2005)*

## Informations disponibles médicaments pédiatriques : liens EMA, ANSM

### ◆ **Résumé des Opinions des PIPs actualisés**

“Opinions and decisions on paediatric investigation plans”

- **classements par domaine thérapeutique et par substance active – nom de marque**

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fpip\\_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=Invented+name&taxonomyPath=Pain&treeNumber=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fpip_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=Invented+name&taxonomyPath=Pain&treeNumber=)

### ◆ **Points d'information mensuels du PDCO publiés en français par l'ANSM**

### ◆ **Dernières publications EMA, Eu Commission des documents réglementaires, guidelines thérapeutiques et workshops – experts meetings**

# Recommandations européennes EMA (page médicaments pédiatriques)

## ◆ Scientifiques pédiatriques

### → **Quality, Non-clinical, Clinical efficacy and safety Guidelines**

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000404.jsp&mid=WC0b01ac0580029572](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000404.jsp&mid=WC0b01ac0580029572)

- [ICH E11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population](#)
- [Pharmaceutical development of medicines for paediatric use](#)
- [Role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population](#)
- [Investigation of medicinal products in the term and preterm neonate](#)
- [Conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population](#)
- EMA/CHMP/458101/2016 Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/clinical\\_pharmacology\\_pharmacokinetics/general\\_content\\_001729.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/clinical_pharmacology_pharmacokinetics/general_content_001729.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5)

→ et par domaines thérapeutiques (oncology paed. Addendum, etc)

### → **Reflection papers, concept papers, etc**

- [Extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development](#)

## ◆ Réunions

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000416.jsp&mid=WC0b01ac0580925cc6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000416.jsp&mid=WC0b01ac0580925cc6)



# Autres sources d'information

## ◆ Autres recommandation:

- EC 2008 "**ethical considerations** for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population" (**volumes de prélèvements**)

[http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2016\\_06\\_pc\\_guidelines/gl\\_1\\_consult.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2016_06_pc_guidelines/gl_1_consult.pdf)

## ◆ Besoins

- Report on the survey of all paediatric uses & **Inventory of paediatric medicines by therapeutic area**
- Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000096.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1e)

## ◆ Overview médicaments pédiatriques

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000023.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cd](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000023.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cd)

## ◆ USA – FDA

- clinicaltrials.gov (études multicentriques) <https://clinicaltrials.gov/ct2/search>