

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

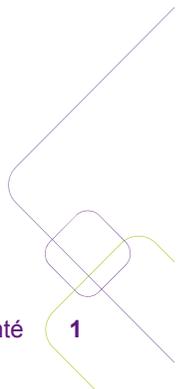
# Développement des médicaments en pédiatrie

**Benchetrit Sylvie**  
Référent pédiatrie  
Direction Evaluation

Rencontres ANSM/Associations de patients  
Cercle national des Armées, Paris  
*12 mars 2015*



- **Règlement pédiatrique**
- **Comité Pédiatrique (PDCO)**
- **Plan d'investigation Pédiatrique (PIP)**
  
- **Besoins thérapeutiques**
- **Questionnaires patients**



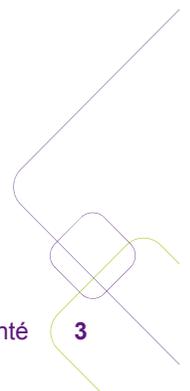
## Objectifs ?

- ◆ Informations sur les médicaments en pédiatrie (même si pas d'AMM accordée / RCP)
  - ☞ Soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)
  - ☞ Avant la demande d'AMM
  
- ◆ Essais cliniques de qualité
  - Sans études inutiles
  - Sans retarder les AMM adultes

# ▶ Contenu ?

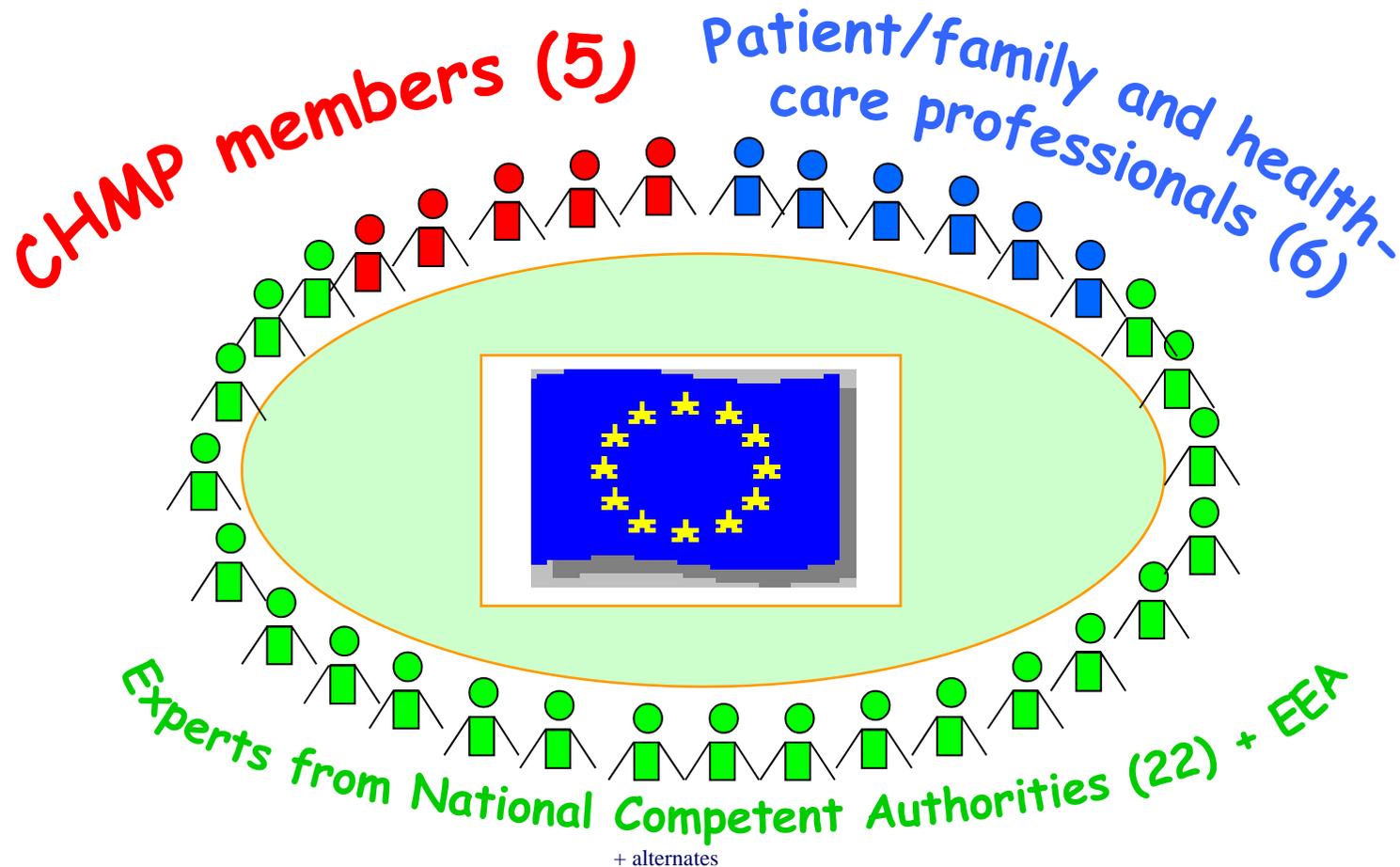
## ◆ Nouveaux outils : **PDCO** **PIP**

- Demandes d'AMM, PUMA
- Procédures nationale, DC-RMP, centralisée
- Notions de besoin médical, dérogations (« waiver »), reports (« deferral »)



# Paediatric Committee (PDCO)

Delegates from European Union states (+ EMA / paed. coordinators)



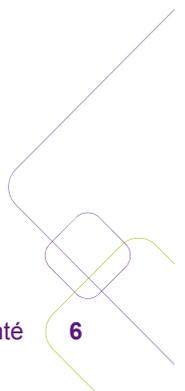
## Modalités de soumission d'un PIP ?

- ◆ Demande obligatoire, avant AMM : médicaments
  - Nouveaux
  - Déjà autorisés / variation type 2 :
    - ❖ Indication / forme pharmaceutique / voie d'administration
- ◆ Demandes non soumises à un PIP
  - Générique, médicament homéopathique, plante, biosimilaire, usage bien établi, hybride



## Règlement pédiatrique : des acquis

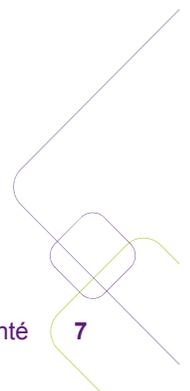
- ◆ Encadrement du développement en qualité, préclinique et clinique
- ◆ Réactualisation à l'EMA de recommandations
  - **Ethique**, cliniques / orphans, PK-PD / M&S, qualité...
- ◆ Amélioration de la recherche en pédiatrie
  - **Réseau Empr-EMA**, funding CE
- ◆ Collaboration entre autorités réglementaires
  - Comités-WG EMA, FDA, ...





# Règlement pédiatrique : à améliorer

- ◆ Type et détail de SR PIP + opinions de PIPs
  - ☞ Simplification & résumé PIP, version PUMA
  
- ◆ Conditions ciblées vs besoins pédiatriques
  - Besoin médical : pathologies exclusivement pédiatriques sous-représentées → mécanisme d'action ?
  - Choix des développements guidé par l'indication adulte et les priorités économiques





## Règlement pédiatrique : 1<sup>er</sup> bilan intermédiaire à 5 ans

- ◆ Retour d'expérience préliminaire: 1600 PIPs
  - 64% avec dérogation
  - > 50% progressent à priori (PIPs annual report)
- ◆ Augmentation et amélioration des études cliniques
- ◆ Développement de formulations adaptées
- ◆ Développement de médicaments hors brevet
  - Recouvrement des besoins thérapeutiques / PIPs
- ◆ Incentives:
  - “Supplementary protection certificates” prolongés dans 16 MS pour 11 médicaments, 105 au total

# Impact de la réglementation pédiatrique

Données\* sur les médicaments en pédiatrie suite à la mise en place de la réglementation (de 2007 à 2011)

	Procédures centralisées soumis à la réglementation	Procédures nationales (DCP, MRP)	Total
Nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP)	10	3	13
Nouvelles IP pour les produits déjà autorisés	18	12	30
Nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie (produits déjà autorisés)	3	6	9

\*: chiffres fournis par le PDCO et qui prennent en compte les procédures art. 45 et 46

## Impact de la réglementation pédiatrique

Nombre d'enfants recrutés dans les essais cliniques  
(source: EC report, 2013)

règlement pédiatrique EU



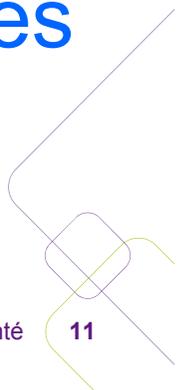
Number of subjects in clinical trials in Europe	2007	2010	2011	2012 9% of CT
Preterm newborns (< 0 d.)	0	82	2 281	1 712
Newborns (0-27d.)	0	169	1 105	1 172
Infants and toddlers (1m - < 2 y.)	21	351	2 788	3 14 1
Children (2 y. - <12 y.)	181	2 055	10 325	20 677
Adolescents (12 y. - <18 y.)	111	2 861	9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



## Qu'est ce qu'un PIP ?

- ◆ Document qui encadre les programmes de développement des médicaments en pédiatrie, avec des formulations pédiatriques et une utilisation encadrée qui répond aux besoins thérapeutiques
  - ❖ besoin, stratégie de développement et mesures (qualité, préclinique, clinique)

👉 « Opinion de PIP » avec synopsis d'études



## Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)

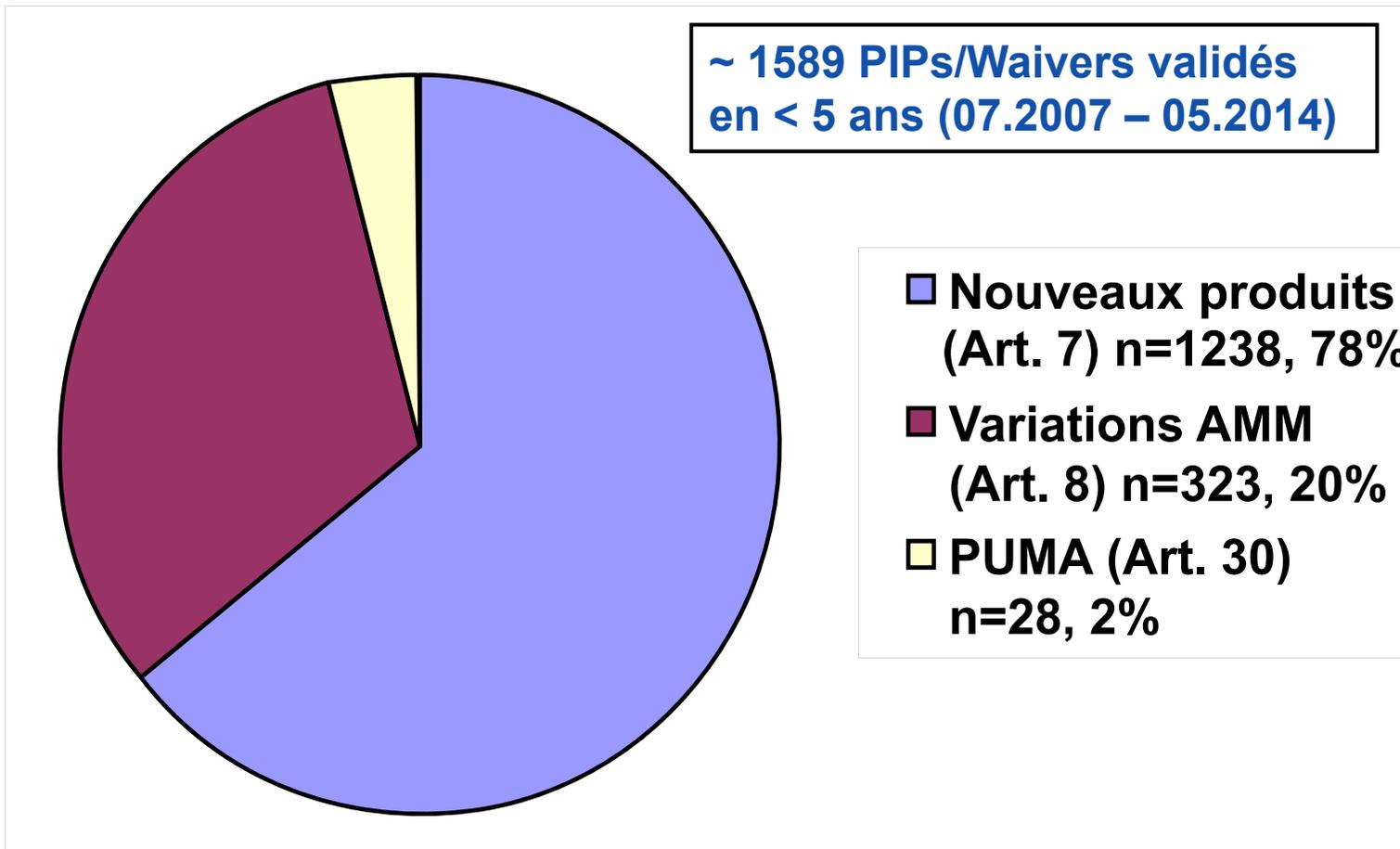
- ◆ S'applique aux médicaments non protégés (CCP)
- ◆ Basé sur le volontariat et le dépôt d'un PIP
- ◆ Protection de 10 ans (8 ans pour les données et + 2 ans pour la commercialisation)
- ◆ (Mais remboursement dépendant de chaque Etat-Membre)
- ◆ Financement UE possible

☞ Reg. péd. modifié: âges à définir / besoin medical

# L'approche d'évaluation



# Données\* chiffrées PDCO - 2014



\* Données publiées par le PDCO (jusqu'en Mai 2014)

## Nombre de dossiers PIPs FR (rangs / EM : 1- 4 )

Participation conséquente de l'ANSM, depuis le début :

👉 Positionnée en cumul mobile au 3e rang en nombre de dossiers PIPs évalués (rapporteur et peer-reviewer = co-rapp)

👉 Dans les 4 premiers pays chaque année

TOTAL RAPP-PEER (PIP, MODIFS, COMPLIANCE CHEKS)





## Base de données EMA actualisée

### ◆ **Résumé des Opinions des PIPs actualisés** “Opinions and decisions on paediatric investigation plans”

#### ● **classement par domaine thérapeutique et substance active**

[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=)



## Autres informations « pédiatrie » disponibles sur internet (EMA-ANSM)

### ◆ Inventory of paediatric needs

- Par classe thérapeutiques

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1)

### ◆ Liste prioritaire « off-patent medicines » (funding CE)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000092.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000092.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4)

### ◆ Site internet :

<http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie>

- Médicaments en pédiatrie, réglementation relative aux médicaments pédiatriques, ...
- GT pédiatrie



## Groupe de Travail Pédiatrie (GTP)

### ◆ Membres

◆ **19 experts en pédiatrie**  
dans différents domaines  
thérapeutiques, en galénique, en  
pharmacocinétique, ...

**+ experts ponctuels**

☞ **Appel à candidature ANSM**



## Groupe de Travail Pédiatrie (GTP) ?

- ◆ **Contenu** → **Avis d'experts**
  - ◆ **Sujets généraux transversaux inter-DP DM et EMA priorités**
    - ◆ **Nationaux**
    - ◆ **Européens (PRAC, CMDh)**
- ☞ **Appui scientifique et réglementaire**
- ☞ **Sujets discutés au PDCO**
  - ◆ **Discussion des PIPs - SA liés / modifications PIPs (si besoin)**

# ► Autres axes du règlement pédiatrique?

## ◆ Articulation **worksharing**

(soumission résultats d'EC dans les 6 mois pour une AMM existante par la firme, inclut dans un PIP ou pas)

☞ **RCP, notice actualisés**

## ◆ Données hors-AMM

☞ **Inventaire besoins pédiatriques**

# Inventaire européen besoins pédiatriques

- Mise-à-jour 2015 PDCO: Gastro-entéro. – Immuno/diabète
- Priorités de projets CE de recherche et développement

## CARDIOVASCULAR THERAPEUTIC AREA

Refer to the therapeutic areas of **nephrology** [e.g. for ACE-inhibitors, diuretics, calcium-antagonists, AT-II receptor antagonists ('sartans')] and **metabolism** [e.g. for 'statins'] as soon as they are published.

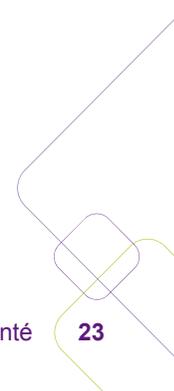
Product	Needs
<b>Inotropes, Phosphodiesterase Inhibitors, Inodilators, Vasodilators</b>	
Arginine-vasopressin	For treatment of cardiogenic shock: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data on PK/dose, safety and efficacy</li> <li>• Age appropriate formulation</li> </ul>
Bosentan	PIP agreed for 'treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)'
Dobutamine	PIP agreed for 'treatment of neonatal circulatory failure'
Dopamine	PIP agreed for 'treatment of vascular hypotension disorder' For prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data on safety and efficacy</li> </ul>
Epinephrine (adrenaline)	For prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data on dose, safety and efficacy</li> <li>• Age appropriate formulation for neonates.</li> </ul>
Levosimendan	For treatment of heart failure, and prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data on dose, safety and efficacy</li> </ul>
Nitric oxide (NO)	For treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data on efficacy and safety in preterm infants below 34 weeks of gestational age (GA)</li> </ul>

# Questionnaire Patients

- 11 questions, destiné aux enfants et adolescents
  - ❖ Modalités d'utilisation des médicaments (facilité)
  - ❖ Participation dans les essais cliniques
- De l'EMA – PDCO // Etats, afin d'impliquer les patients
  - ☞ [Associations patients](#)
- Réponses **avant le 30 mai 2015**
  - ❖ [Children@ema.europa.eu](mailto:Children@ema.europa.eu)
    - Dr Franca Ligas, paediatric medicines offices, European Medicines Agencies, 30 Churchill Place London E14 5EU, United Kingdom
  - ❖ [Sylvie.benchetrit@ansm.sante.fr](mailto:Sylvie.benchetrit@ansm.sante.fr)



# Merci



The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

### **Avertissement**

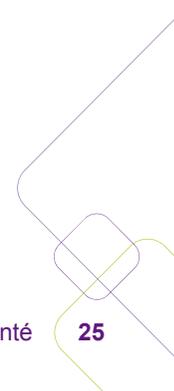
- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **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.



# Annexes





## *5-year results of Paediatric regulation*

### More information on medicines for children

- Work-sharing of assessment of more than 17,000 reports started
- Assessment of 149 active substances led to 65 changes in product information for children
- Paediatric dosing information added: 184 products
- Paediatric study results added: 77 centrally-authorized products
- Paediatric safety information added: >67 centrally-authorized products
- 65 deferral / waiver statements added to centrally-authorized products
- 5 completed PIPs had negative studies for paediatric indication

# Structure du PIP, Summary report & opinion PIP

A: Administrative, informations sur le produit (résumé PIP)

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, extrapolation /M&S, timelines)
- Synopsis des études Q, Précl, Clin. ☞ « *Opinion de PIP* » binding

E: Demande de report (deferral)

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

## EU Paediatric Regulation: obligations versus incentives

Type of MP	Obligation	Incentive	Comments
<b>New# Medicinal product</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent) *	Necessary for <b>validation</b> of application
<b>On Patent and authorized Medicine</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent)*	When new indication or new route or new pharmaceutical form: necessary for <b>validation</b>
<b>Orphan Medicine</b>	Paediatric Investigation Plan or Waiver	2 additional years of market exclusivity*	In addition to 10 years
<b>Off patent Medicine</b>	None (voluntary PIP possible for PUMA)	10 years of data protection	Research funds <b>Paed. Use MA (PUMA)</b>

\* if compliance with PIP, information, approval EU-wide

#according to GMA concept



## Réglementation USA: FDA?

◆ **Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA) 1997**

◆ **Pediatric Research Equity Act (PREA) 2003**

☞ **Pediatric Study Plans, 2012/13, to be submitted early in the dev.**

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm360507.pdf>

→ « Measuring the patient health, societal and economic benefits of US pediatric therapeutics legislation », 2012; JA Vernon (benefits US\$360 billion)

# Differences EU (Paediatric Regulation) / USA (BPCA-PREA-FDAAA)

	 US BPCA	 US PREA	 EU
<b>Development</b>	Optional	Mandatory	Mandatory <i>(optional for off-patent)</i>
<b>Instrument</b>	Written Request	-	Paediatric Investigation Plan (PIP)
<b>Waiver</b>	N/A	3 grounds	3 grounds
<b>Timing</b>	End of phase 2	End of phase 2	End of phase 1
<b>Reward</b>	6 months exclusivity	-	Main: 6 months SPC extension (patent)
<b>New drugs (section 505)</b>	Yes With exclusivity	Yes	Yes
<b>Biologicals (most)</b>	Yes	All	All
<b>Orphan</b>	Included	Excluded	Included
<b>Decision</b>	FDA	FDA	EMA (Opinion: PDCO)



# Excipients

<b>Q&amp;As adopted by CHMP (October 2014)</b>	
Benzyl alcohol	Will shortly be published on EMA website
Benzoic acid and benzoates	
<b>Q&amp;As being reviewed after public consultation</b>	
Benzalkonium chloride	CHMP final adoption expected in Q1 2015
Wheat starch containing gluten	
Ethanol	
<b>Q&amp;As to be published for public consultation in December 2014</b>	
Propylene glycol	Public consultation until 28 Feb-14
Cyclodextrins	

