COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 24.6.2013
COM(2013) 443 final

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité

Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité

Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

1. INTRODUCTION

«Better Medicines for Children», tel était le titre ambitieux d'un document d'information de février 2002 dans lequel la Commission européenne présentait sa vision d'un ensemble de mesures réglementaires relatives aux médicaments pédiatriques[1]. À l'époque, une grande partie des médicaments administrés aux enfants n'étaient pas spécialement étudiés ou agréés pour les enfants. Les médecins choisissaient alors fréquemment des produits autorisés pour les adultes, en en modifiant parfois le dosage, avec les risques d'inefficacité ou d'effets indésirables qui en résultaient.

Ce document s'appuyait sur cinq années de discussions qui avaient débuté en 1997 par une table ronde placée sous les auspices de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et constituait le canevas de la future législation. Il esquissait bon nombre des mesures qui devaient se retrouver dans le règlement pédiatrique [règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique[2], ci-après le «règlement»].

Le règlement a été adopté quelque cinq ans après la publication du document d'information, le 12 décembre 2006. Il est entré en vigueur le 26 janvier 2007 et ses principales dispositions sont devenues applicables, respectivement, le 26 juillet 2008 (article 7) et le 26 janvier 2009 (article 8).

Cinq ans plus tard, le moment est venu de se pencher sur les progrès accomplis et de rendre compte au Parlement européen et au Conseil des enseignements à tirer de l'application du règlement, conformément à son article 50, paragraphe 2. De «meilleurs médicaments pour les enfants» font-ils déjà leur apparition?

Le présent rapport ne donne pas encore de réponse complète à cette question, car il est soumis à certaines limitations. Il doit donc être considéré comme un rapport intermédiaire, qui expose une première impression des enseignements acquis. Eu égard aux cycles de développement des médicaments, une période d'au moins dix ans sera nécessaire pour parvenir à comprendre l'influence de la législation dans son intégralité. Le règlement a déjà pris ce facteur en considération en demandant à la Commission de présenter un deuxième rapport, plus détaillé, en 2017; conformément à l'article 50, paragraphe 3, du règlement, ce rapport devra comprendre une analyse des effets économiques des récompenses et mesures d'incitations, ainsi qu'une analyse des répercussions du règlement sur la santé publique, en vue de proposer d'éventuelles modifications. Certaines analyses et conclusions provisoires peuvent néanmoins être formulées dès aujourd'hui.

---

1 http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

2 JO L 378 du 27.12.2006, p. 1, modifié par le règlement (CE) n° 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006, JO L 378 du 27.12.2006, p. 20.

Le présent document a été rédigé après consultation des États membres, de l'EMA et des parties intéressées. La Commission a particulièrement apprécié le «rapport à la Commission européenne au terme de 5 ans» présentant l'avis de l'EMA et de son comité pédiatrique[3], ainsi que les réponses à la consultation publique qu'elle a lancée à la fin de 2012[4].

2. LE REGLEMENT PEDIATRIQUE

En 2010, quelque 21 % des Européens, soit plus de 100 millions d'individus, étaient des enfants. Ces enfants forment un groupe de population vulnérable et ils diffèrent des adultes sur le triple plan du développement, de la physiologie et de la psychologie. Ils ne sont pas simplement des «adultes en miniature». Les recherches sur l'âge et le développement, ainsi que la disponibilité de médicaments appropriés, revêtent par conséquent une importance particulière.

Les études réalisées avant l'adoption du règlement avaient révélé que plus de 50 % des médicaments administrés aux enfants n'avaient pas été testés sur cette tranche d'âge spécifique. De plus, seul un faible nombre de médicaments avait été spécialement mis au point pour des enfants. Avant le règlement pédiatrique, des entreprises avaient déjà élaboré une série de médicaments pour un certain nombre de maladies, notamment dans des secteurs tels que la vaccination, mais la disponibilité de médicaments adaptés aux enfants restait, d'une manière générale, insatisfaisante. Le règlement se voulait donc une réponse à l'absence de médicaments autorisés appropriés, dans des dosages et sous des formes pharmaceutiques convenables et en nombre suffisant, pour traiter les affections infantiles dans l'Union européenne.

Plusieurs raisons expliquent le déficit en médicaments pédiatriques. Il serait toutefois excessivement simpliste de blâmer les sociétés pharmaceutiques parce qu'elles ne consentiraient pas suffisamment d'efforts de recherche-développement (R-D) pour adapter les médicaments aux besoins de la population pédiatrique. Cette réticence a longtemps correspondu à un paradigme social et éthique général selon lequel les enfants devaient être protégés des recherches cliniques. L'évolution vers le consensus actuel autour d'une meilleure protection des enfants grâce à des recherches cliniques n'a commencé qu'il y a une vingtaine d'années.

Sous un angle économique, la R-D pédiatrique était assurément moins attrayante du point de vue d'un bon retour sur investissement. Les enfants ne forment pas une catégorie homogène: leurs sous-groupes vont des nourrissons aux adolescents et possèdent des caractéristiques biologiques et pharmacologiques différentes. La prise en compte de l'âge dans les recherches rend le processus plus coûteux et plus complexe pour les entreprises qui opèrent dans ce secteur.

L'absence de produits spécialement testés ne laissait toutefois bien souvent d'autre choix aux professionnels de la santé que d'utiliser des médicaments hors RCP, s'exposant à des risques connexes non négligeables: inefficacité, effets indésirables. Une telle situation était contraire à l'objectif général, qui consistait à fournir des médicaments de haute qualité à l'ensemble de la population de l'UE.

---

3 «5-year report to the European Commission — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, prepared by the European Medicines Agency with its Paediatric Committee», http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

4 http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

Afin de résoudre ce problème, le règlement a établi un système d'obligations, de récompenses et de mesures d'incitation, ainsi que des mesures horizontales, pour assurer que les médicaments fassent régulièrement l'objet d'activités de R-D et d'autorisations, l'objectif étant de satisfaire les besoins thérapeutiques des enfants. À la différence du règlement concernant les médicaments orphelins[5], qui se limite à prévoir diverses mesures d'incitation, le règlement pédiatrique exerce une influence directe sur les dépenses de R-D des entreprises. Sans contester que ce soient les entreprises qui s'occupent de la conception des médicaments, il les oblige à envisager l'usage pédiatrique potentiel de leurs produits.

Les principaux objectifs du règlement sont les suivants:

- garantir la conduite de recherches de qualité pour la conception de médicaments destinés aux enfants;
- assurer qu'à terme la majorité des médicaments utilisés chez les enfants seront expressément autorisés pour cette utilisation suivant des formes et des formulations appropriées;
- assurer la disponibilité d'informations de qualité sur les médicaments utilisés chez les enfants.

Les principales mesures figurant dans le règlement sont les suivantes:

- création d'un comité d'experts au sein de l'EMA: le comité pédiatrique;
- obligation pour les entreprises de soumettre des données sur l'utilisation d'un médicament chez les enfants conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé lorsqu'elles demandent une autorisation de mise sur le marché de médicaments ou une extension pour des médicaments existants protégés par un brevet;
- mise en place d'un système de dérogations à cette obligation pour les médicaments non susceptibles de bénéficier aux enfants et d'un système de reports liés au calendrier des obligations afin de garantir que des médicaments ne sont testés sur des enfants que lorsque le risque est nul et d'éviter que les obligations ne retardent l'autorisation de médicaments pour les adultes;
- octroi d'une récompense en cas de respect des obligations, récompense prenant la forme d'une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection (CCP);
- pour les médicaments orphelins, octroi d'une récompense en cas de conformité, récompense prenant la forme d'une période de deux années supplémentaires d'exclusivité sur le marché, outre la période de dix ans accordée au titre du règlement sur les médicaments orphelins;
- introduction d'un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, afin de susciter de nouvelles indications pédiatriques pour les produits non protégés par un brevet;
- application de mesures destinées à maximiser l'influence des études existantes sur les médicaments pour les enfants;
- établissement d'un inventaire des besoins thérapeutiques des enfants au niveau de l'UE pour cibler la recherche, la conception et l'autorisation des médicaments;
- création d'un réseau de chercheurs et de centres d'essai au niveau de l'UE pour mener les activités de R-D requises;
- mise en place d'un système de conseils scientifiques gratuits fournis à l'industrie par l'EMA;
- constitution d'une base de données publique des études pédiatriques;

[5] Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1 2000, p. 1).

- introduction d'une disposition sur le financement de recherches par l'UE pour stimuler la conception et l'autorisation de médicaments destinés aux enfants et non protégés par un brevet.

Le règlement attribue à l'EMA et à son comité pédiatrique la responsabilité première dans la gestion des plans d'investigation pédiatrique, des reports et des dérogations. L'Agence est ainsi dotée de pouvoirs décisionnels concrets.

Les coûts de fonctionnement du règlement pédiatrique sont en partie couverts par une contribution du budget de l'UE (voir tableau 8), car ses principales activités ne sont pas rétribuées. Au cours de la période de 2007 à 2012, la contribution du budget de l'UE a atteint plus de 39 millions d'euros. Les autorités compétentes nationales des États membres fournissent par ailleurs des ressources en nature, dont du temps de travail consacré à l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique (voir tableau 12).

3. GRANDS JALONS DANS L'APPLICATION DU REGLEMENT

Pour appliquer le règlement pédiatrique de manière fructueuse, des dispositions complémentaires devaient être adoptées et d'autres mesures devaient être prises, ainsi que le texte le prévoyait.

L'Agence a mis en application le règlement dans le respect des délais fixés. Le comité pédiatrique a bien été créé, il a tenu sa première réunion les 1er et 2 juillet 2007 et il s'est réuni depuis lors suivant une fréquence mensuelle. La Commission a publié ses lignes directrices sur la forme et le contenu des demandes concernant les plans d'investigation pédiatrique (article 10) en septembre 2008[6]. L'Agence a mis en place les procédures et la base de données requises pour l'évaluation scientifique des plans d'investigation pédiatrique et pour l'adoption des décisions prévues dans le règlement.

Le Réseau européen pour la recherche pédiatrique de l'EMA (Enpr-EMA) a été fondé après l'adoption de la stratégie d'application par le conseil d'administration de l'EMA en 2008; il a commencé ses activités en 2009 et se réunit régulièrement depuis 2010 (article 44).

Les résultats de l'étude consacrée à l'ensemble des utilisations existantes de médicaments sur la population pédiatrique dans l'UE ont été publiés en décembre 2010[7] (article 42) et ont servi de base à l'inventaire des besoins thérapeutiques (article 43).

En mars 2011, la base de données de l'Union européenne sur les essais cliniques (EudraCT) a été modifiée et mise à la disposition du grand public *via* le site «clinicaltrialregister.eu» s'agissant des informations relatives au protocole des essais pédiatriques inclus dans les plans d'investigation pédiatrique ou fournies en vertu de l'article 46. Les informations concernant les résultats devraient être accessibles pour la fin de 2013. À cet effet, la Commission a publié en 2009 des lignes directrices sur les informations relatives aux essais cliniques pédiatriques à introduire dans EudraCT et sur les informations à publier par l'EMA[8]. En 2012 et 2013, des précisions supplémentaires ont été fournies au sujet de l'enregistrement et de la publication des informations sur les résultats[9] et sur le format des champs de données[10] (article 41). Sous

6 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 (JO C 243 du 24.9.2008, p. 1).

7 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

8 JO C 28 du 4.2.2009, p. 1.

9 Lignes directrices de la Commission – Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006 (JO C 302 du 6.10.2012, p. 7).

réserve de confirmation par l'Agence, les promoteurs d'essais cliniques doivent communiquer immédiatement à l'EMA tous les résultats d'essais pédiatriques, que ces essais aient eu lieu ou non sur le territoire de l'UE, en vue de leur publication sur «clinicaltrialregister.eu»[11].

Le règlement (CE) n° 658/2007 de la Commission[12] a été modifié en 2012[13] (article 49) pour permettre à la Commission d'infliger des sanctions financières en cas d'infraction au règlement pédiatrique.

Le comité pédiatrique a conseillé à la Commission de renoncer à l'apposition d'un symbole sur l'étiquette des médicaments ayant des indications pédiatriques (article 32), car la signification exacte d'un tel symbole pourrait être mal comprise par les parents ou le personnel soignant. La Commission a donc informé les parties prenantes, en 2008, qu'elle n'était pas en mesure de choisir un symbole.

Lorsqu'un médicament existant est autorisé en vue d'un nouvel usage pédiatrique conformément aux exigences du règlement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre ce médicament sur le marché pour cette nouvelle indication pédiatrique dans un délai de deux ans. À cette fin, l'Agence a créé en 2013 un registre[14] des échéances applicables (article 33).

Le règlement pédiatrique n'a malheureusement pas encore été intégré dans l'Accord sur l'Espace économique européen, car l'UE et les trois pays membres de l'EEE-AELE – à savoir l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège – ne sont pas parvenus à s'entendre sur les modalités d'adaptation appropriées en ce qui concerne, notamment, l'article 49, paragraphe 3, du règlement.

4. PRINCIPAUX RESULTATS

4.1. Recherches de meilleure qualité et plus sûres

Avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, de nombreuses sociétés pharmaceutiques considéraient que leur principal marché était la population d'âge adulte. Les recherches sur l'utilisation potentielle d'un médicament pour adultes sur la population pédiatrique étaient fréquemment reléguées au second plan, voire totalement ignorées. Depuis que le règlement a instauré l'obligation pour ces sociétés d'étudier chaque nouveau médicament (pour adultes) afin d'en déterminer l'utilisation pédiatrique potentielle, la situation s'est inversée. Les réactions des sociétés confirment une métamorphose radicale de l'état d'esprit de celles-ci, qui considèrent désormais que le développement pédiatrique fait partie intégrante du développement global d'un produit.

L'obligation d'élaborer un plan d'investigation pédiatrique, qui doit être débattu avec le comité pédiatrique et, en principe, être présenté au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines effectuées sur des adultes, contraint les sociétés à réfléchir très tôt à l'usage pédiatrique, afin d'éviter des retards dans le développement général de leurs produits. Ce plan s'accompagne en outre d'un programme R-D destiné à garantir que les données nécessaires pour l'autorisation d'indications pédiatriques sont bien recueillies.

---

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf.

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Règlement (CE) n° 658/2007 de la Commission du 14 juin 2007 concernant les sanctions financières applicables en cas d'infraction à certaines obligations fixées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché octroyées en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (JO L 155 du 15.6.2007, p. 10).

13 Règlement (CE) n° 488/2012 de la Commission du 8 juin 2012 (JO L 150 du 9.6.2012, p. 68).

14 Registre des échéances relatives à la mise sur le marché d'un médicament (EMA/137292/2013).

Fin 2012, l'Agence avait approuvé 600 plans d'investigation pédiatrique (voir tableau 1), dont 453 portaient sur des médicaments qui n'étaient pas encore autorisés dans l'UE (article 7); les autres plans concernaient de nouvelles indications de médicaments protégés par un brevet (article 8) ou des autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (article 30).

Ces plans couvrent une large gamme de domaines thérapeutiques. L'endocrinologie, la gynécologie, la fertilité et le métabolisme (11 %), les maladies infectieuses (11 %) et l'oncologie (11 %) figurent au premier plan, mais aucun domaine particulier ne prédomine dans le classement (voir tableau 3).

Afin de tenir compte d'informations apparues pendant la conception de médicaments, les plans d'investigation pédiatrique approuvés doivent parfois être modifiés. Les statistiques montrent que plusieurs demandes de modification sont introduites pour chaque plan approuvé (voir tableau 2). À ce jour, le comité a adopté plus d'avis sur des modifications que sur l'approbation initiale de plans d'investigation.

Fin 2012, 33 des plans d'investigation pédiatrique approuvés avaient été achevés (voir tableau 4), ce qui a conduit à l'approbation de nouveaux médicaments pour des usages pédiatriques spécifiques.

4.1.1. Fonds d'aide à la recherche de l'Union européenne

L'UE soutient la recherche sur les médicaments pédiatriques *via* son programme-cadre pluriannuel pour la recherche et le développement technologique. L'article 40 du règlement l'oblige spécifiquement à financer des recherches sur des médicaments non protégés par un brevet. Une subvention est ainsi allouée à des projets qui ont satisfait à un examen mené par des experts indépendants à la suite d'un appel de propositions, tel que la Commission en publie régulièrement. Afin de garantir que les fonds profitent à la recherche sur les médicaments pour lesquels les besoins sont les plus aigus, le comité pédiatrique a dressé une liste prioritaire de substances actives[15] non protégées par un brevet pour lesquelles des études doivent être réalisées.

À ce jour, 16 projets incluant au moins 20 substances actives non protégées par un brevet ont obtenu un financement de l'UE, pour un montant total de 80 millions d'euros (voir annexe III).

4.1.2. Conseils scientifiques

Les candidats à une subvention peuvent demander des conseils scientifiques à l'EMA ou aux autorités nationales compétentes sur des aspects pharmaceutiques, cliniques ou non cliniques se rapportant à la conception de médicaments. Les conseils scientifiques relèvent d'une procédure bien connue et éprouvée permettant de répondre à des questions précises à n'importe quel stade du processus de R-D. Depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, les demandes de conseils et d'aide concernant les protocoles d'ordre pédiatrique – qui sont fournis gratuitement – adressées au groupe scientifique consultatif ont sensiblement augmenté (voir tableau 5), alors même que les aspects de la conception de médicaments, clinique et non clinique, font également partie des discussions autour d'un plan d'investigation pédiatrique. Pour faciliter la collaboration avec le comité pédiatrique, des procédures communes ont été définies au sein de l'EMA.

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf.

4.1.3. Essais cliniques sur les enfants

Les médicaments destinés aux enfants doivent être testés dans des formulations appropriées sur la population pédiatrique afin de garantir leur sécurité et leur efficacité. Il est donc généralement admis que le règlement pédiatrique devrait donner lieu à un plus grand nombre d'essais cliniques chez les enfants. Les chiffres résultant de la base de données EudraCT n'ont toutefois pas encore fait apparaître d'augmentation des essais pédiatriques, dont le nombre est resté stable entre 2006 et 2012 – 350 essais par an en moyenne –, hormis quelques fluctuations (voir tableau 6). Il convient néanmoins de souligner que, si le nombre d'essais pédiatriques est resté stable, le nombre d'essais cliniques dans l'ensemble de la population a diminué entre 2007 et 2011.

Jusqu'à une date récente, la base EudraCT ne répertoriait en outre que les essais pédiatriques entamés dans l'UE. Les données relatives aux essais pédiatriques relevant d'un plan d'investigation pédiatrique et menés en dehors de l'UE ne sont publiées que depuis le printemps 2011.

De plus, il convient de remarquer que le démarrage d'une partie considérable des essais cliniques s'inscrivant dans un plan d'investigation pédiatrique a été reporté afin d'éviter des retards dans l'autorisation des médicaments correspondants destinés aux adultes. L'influence du règlement pédiatrique sur les essais pédiatriques sera, par conséquent, plus évidente dans EudraCT d'ici à quelques années. Une nette augmentation peut cependant être constatée dans le nombre de participants aux études pédiatriques, en particulier dans la tranche d'âge de 0 à 23 mois, dont les membres ne faisaient, en principe, pas l'objet d'essais avant 2008 (voir tableau 7). La possibilité pour les nouveau-nés et les nourrissons de bénéficier de recherches est un signe positif, étant donné que ces catégories étaient les plus négligées auparavant.

4.1.4. Optimisation du cadre et de la coordination

Le règlement pédiatrique alimente un réseau étoffé de compétences dans le domaine pédiatrique au sein de l'UE. Dans ce contexte, le comité pédiatrique joue un rôle essentiel en ce qu'il réunit un niveau élevé de connaissances et de compétences.

Le comité a contribué aux lignes directrices scientifiques publiées par l'EMA et il a organisé jusqu'à présent 22 ateliers d'experts sur la conception de médicaments pour les enfants.

En outre, l'Enpr-EMA a été fondé en 2009. Bien qu'il existât, avant l'adoption du règlement, un réseau dense de spécialistes dans des disciplines telles que l'oncologie pédiatrique, l'Enpr-EMA offre la valeur ajoutée d'une orientation holistique, puisqu'il réunit les réseaux, les chercheurs et les centres nationaux et européens possédant un savoir-faire très spécialisé dans la conception et l'exécution d'études de haute qualité chez les enfants.

On peut toutefois se demander si, à ce savoir-faire, correspond l'existence dans l'UE de capacités suffisantes pour mener des essais dans des configurations d'études spécialisées. Il existe en effet des réseaux de recherche bien développés, à même de faciliter les recherches requises pour satisfaire aux exigences des plans d'investigation pédiatrique, dans certains États membres, mais non dans tous.

4.1.5. Coopération internationale

À l'échelle internationale, l'EMA a tissé des liens avec les agences des médicaments des États-Unis, du Canada et du Japon. La coopération avec la *Food and Drug Administration* américaine présente un intérêt particulier, car les États-Unis ont adopté dès la fin des années 1990 une législation encourageant la conception de médicaments à usage pédiatrique par une combinaison d'incitations et d'obligations. Cette coopération est également d'une grande

utilité pour les acteurs concernés, en ce qu'elle peut offrir la possibilité aux entreprises de satisfaire à la législation des deux régions grâce aux mêmes études.

De surcroît, l'EMA est un membre actif du Réseau des autorités de réglementation des médicaments pédiatriques[16], créé en 2010 dans le sillage de l'initiative de l'OMS en faveur de meilleurs médicaments pour les enfants.

4.2. Augmentation du nombre de médicaments disponibles pour les enfants

En douze ans (de 1995 à 2006), 108 des 317 indications de 262 médicaments ayant bénéficié d'une autorisation centralisée ont englobé la population pédiatrique. Depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, 31 nouveaux médicaments sur 152 au total ont été autorisés pour un usage pédiatrique, dont dix satisfaisaient aux conditions de l'article 7. Ces chiffres ne constituent qu'un «instantané» des effets du règlement et sont susceptibles d'augmenter à l'avenir, car un nombre considérable des nouveaux médicaments déjà autorisés fait actuellement l'objet d'un plan d'investigation dont l'achèvement a été reporté afin d'éviter des retards dans l'autorisation des médicaments pour adultes. Dans les prochaines années, une fraction sensiblement accrue de ces 152 nouveaux médicaments devrait donc obtenir une autorisation pour l'usage pédiatrique.

Les rapports annuels sur les études pédiatriques reportées concernant des médicaments autorisés révèlent que la majorité des plans d'investigation pédiatrique progressent selon le calendrier prévu. Les recherches pédiatriques se déroulent à un rythme identique dans des disciplines thérapeutiques telles que l'oncologie, la vaccination et l'immunologie, la rhumatologie et la transplantation.

Fin 2011, 72 nouvelles indications pédiatriques avaient en outre été approuvées pour des médicaments déjà autorisés, dont 30 indications (18 centralisées) résultant de l'obligation établie à l'article 8. De plus, 26 nouvelles formes pharmaceutiques avaient été autorisées pour l'usage pédiatrique, parmi lesquelles 18 formes adaptées pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation centralisée.

En ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, une seule autorisation a été délivrée à ce jour, ce qui est en deçà des attentes initiales.

Une liste détaillée des médicaments ayant obtenu une autorisation centralisée figure à l'annexe II.

– Récompenses et mesures d'incitation

Les sociétés qui se sont conformées aux obligations du règlement peuvent bénéficier d'une récompense lorsque le médicament concerné est autorisé ou que les informations relatives au médicament sont modifiées. Cette récompense prend la forme d'une prorogation de six mois du CCP institué par le règlement (CE) n° 469/2009[17], ou dans le cas d'un médicament orphelin, d'un allongement de la période d'exclusivité commerciale de dix ans à douze ans.

Aucune récompense n'a encore été décernée pour un médicament orphelin. On peut noter à cet égard que certaines sociétés ont retiré la qualification orpheline d'un médicament afin qu'il puisse prétendre à la récompense du CCP, plutôt qu'à celle des médicaments orphelins, qui semble plus attrayante sur le plan économique. En ce qui concerne les prorogations du CCP, les offices nationaux des brevets de 16 États membres avaient accordé, fin 2011, une prorogation de six mois à 11 médicaments, pour un total de plus de 100 CCP nationaux.

---

16 http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/.

17 Règlement (CE) n° 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le CCP pour les médicaments (JO L 152 du 16.6.2009, p. 1). Ce règlement codifie le règlement (CE) n° 1768/92 du Conseil.

Il y a lieu de signaler qu'un arrêt de la Cour de justice européenne a encore accru l'intérêt de la récompense pédiatrique en établissant sans ambiguïté que le certificat initial pouvait posséder une durée négative ou nulle, laquelle pouvait ultérieurement devenir positive après l'octroi de la prorogation pédiatrique[18].

4.3. Augmentation des informations sur les médicaments utilisés chez les enfants

Afin de fournir de meilleures informations sur l'utilisation des médicaments chez les enfants, l'article 45 du règlement pédiatrique impose aux sociétés qui détiennent des données sur la sûreté ou l'efficacité de médicaments autorisés pour la population pédiatrique de les soumettre aux autorités compétentes. Ces données peuvent ainsi être évaluées, et le cas échéant, les informations relatives au médicament autorisé peuvent être mises à jour. L'article 46 du règlement impose également aux sociétés de communiquer les nouvelles données pédiatriques qui entrent en leur possession.

Depuis 2008, plus de 18 000 rapports d'étude sur environ 2 200 médicaments ont été soumis, ce qui atteste la quantité substantielle d'informations pédiatriques disponibles dans les sociétés.

Ces rapports d'étude ont été et restent évalués par les autorités compétentes grâce à un impressionnant projet de partage des tâches (voir tableaux 10 et 11). Pour les médicaments autorisés à l'échelon national, cela a abouti à la publication de rapports d'évaluation couvrant plus de 140 substances actives, et dans un grand nombre de cas, à des recommandations visant à modifier le résumé des caractéristiques des médicaments autorisés, suivies de 65 modifications effectives. Pour les médicaments autorisés au niveau centralisé, l'Agence a terminé en 2011 l'évaluation de toutes les données transmises au titre de l'article 45, qui couvraient 55 substances actives contenues dans 61 médicaments. Le résumé des caractéristiques de 12 médicaments a été modifié à la suite de cette évaluation.

5. ENSEIGNEMENTS TIRES

5.1. Meilleur accès aux traitements

Le règlement pédiatrique poursuit expressément, entre autres, l'objectif consistant à accroître le nombre de médicaments faisant l'objet de recherches, d'une conception et d'une autorisation visant son utilisation chez l'enfant, d'une part, et à réduire l'utilisation de médicaments hors RCP auprès de la population pédiatrique, d'autre part.

À cet effet, la principale méthode est de contraindre les sociétés à élaborer un plan d'investigation pédiatrique pour chaque médicament de conception nouvelle ou pour l'extension d'un médicament déjà autorisé et encore protégé par un brevet. Ce plan est destiné à garantir, sous le contrôle du comité pédiatrique, que les données nécessaires sont produites afin de déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement des enfants. Depuis 2008, plus de 600 plans d'investigation pédiatrique ont été approuvés. Toutefois, seule une petite partie d'entre eux sont terminés à l'heure actuelle, tandis que la procédure suit son cours pour une écrasante majorité. Cette situation s'explique

[18] Arrêt dans l'affaire C-125/10, Merck Sharp & Dohme/Deutsches Patent- und Markenamt, non encore publié au Recueil, point 37: «Si la demande de CCP devait être refusée au motif que le calcul prévu à l'article 13, paragraphe 1, [du règlement n° 1768/92] aboutit à une durée négative ou nulle, le titulaire du brevet de base ne pourrait pas obtenir une prorogation de la protection conférée par un tel brevet, même s'il a réalisé l'ensemble des études selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé, au sens de l'article 36 du règlement n° 1901/2006. Un tel refus serait susceptible de porter atteinte à l'effet utile du règlement n° 1901/2006 et pourrait avoir pour conséquence de mettre en péril les objectifs poursuivis par ce règlement, à savoir celui consistant à compenser les efforts dispensés afin d'évaluer les effets pédiatriques du médicament en cause.».

par les longs cycles de conception des médicaments, qui durent couramment plus d'une décennie, et par le report pratiquement systématique des études pédiatriques. Le nombre élevé de reports n'était pas prévu à l'origine, mais il constitue aujourd'hui une réalité, étant entendu que pour la plupart des médicaments autorisés jusqu'à présent, le programme de R-D avait commencé avant l'entrée en vigueur du règlement; par conséquent, les exigences pédiatriques n'ont pu être prises en considération dès le début de la conception des médicaments.

Bien que le règlement pédiatrique ait conduit à quelques nouvelles autorisations incluant des indications pédiatriques, l'instrument réglementaire reste récent et il faudra probablement une dizaine d'années au moins avant que ses résultats puissent être évalués. S'agissant des formes pharmaceutiques, un effet positif peut toutefois d'ores et déjà être observé.

Dans ce contexte, d'aucuns ont critiqué le règlement en arguant qu'il ne réussirait pas à produire des avancées décisives dans des domaines où les besoins pédiatriques sont particulièrement aigus, tels que l'oncologie pédiatrique. Cet argument tient à ce que le point de départ de la majorité des plans d'investigation pédiatrique réside dans un programme de R-D en cours relatif à un médicament pour adultes. Cette méthode a pour corollaire que les médicaments concernés ciblent principalement des pathologies rencontrées chez les adultes et sont conçus dans des domaines où il existe un besoin (ou un marché) pour la population adulte, besoin qui ne correspond pas nécessairement à ceux de la population pédiatrique.

De surcroît, le règlement accorde des dérogations lorsque la maladie ou l'affection au traitement desquelles le médicament concerné est destiné n'existent que chez les populations adultes. Cette stratégie législative suscite des frictions dans le cas de maladies qui se rencontrent spécialement et exclusivement chez les enfants. Elle limite également les pouvoirs et les possibilités du comité pédiatrique, lorsqu'il examine et approuve les plans d'investigation pédiatrique, pour ce qui est du champ d'application des études qu'il peut imposer aux demandeurs après évaluation objective du produit concerné sur une base scientifique[19].

Il convient de garder à l'esprit ces contraintes et ces limites pour apprécier les effets que le règlement est susceptible de produire. De plus, il faut aussi tenir compte de l'influence d'instruments tels que le règlement sur les médicaments orphelins, étant donné que, par exemple, tous les cancers pédiatriques sont des maladies rares et relèvent du cadre politique de l'UE pour ces maladies.

Dans l'ensemble, les réalisations énoncées au chapitre 4 du présent rapport et le nombre de médicaments pour lesquels de nouvelles indications pédiatriques ont été ajoutées constituent des signaux encourageants au terme de cette première période de cinq ans, mais il serait prématuré de formuler des réponses exhaustives.

5.2. Le concept de l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique: une déception

Le règlement pédiatrique a introduit un nouveau type d'autorisation: l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. En guise d'incitation à mener des recherches sur l'usage pédiatrique potentiel de médicaments qui ne sont pas protégés par un brevet et ont été autorisés pour les adultes, cette autorisation offre huit ans d'exclusivité des données et dix ans d'exclusivité commerciale à tout nouveau médicament non protégé par un brevet qui a été élaboré exclusivement aux fins de l'utilisation auprès de la population pédiatrique. L'objectif fondamental de ce concept est donc de stimuler la recherche sur des médicaments existants. Le système est soutenu par un financement de l'UE *via* les programmes-cadres de l'UE pour la recherche et le développement technologique.

[19] Arrêt dans l'affaire T-52/09, Nycomed/EMA, non encore publié.

À ce jour, une seule autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique a toutefois été délivrée et quelques autres projets sont en cours.

Ni l'industrie ni les réseaux académiques n'ont saisi cette occasion dans la mesure envisagée par le règlement. Il semblerait que l'incitation de l'exclusivité des données et commerciale ne fonctionne pas pour ces médicaments ou, à tout le moins, que les opportunités commerciales dans ce secteur sont aujourd'hui jugées insuffisantes pour l'emporter sur les risques économiques inhérents à la conception pharmaceutique. Les chercheurs rechignent à s'engager dans des essais sur des médicaments qui sont sur le marché depuis plusieurs années. Les sociétés semblent craindre que l'exclusivité commerciale n'empêche pas les médecins de continuer de prescrire des médicaments concurrents contenant la même substance active hors RCP, à un coût moindre, ou que les pharmaciens ne substituent des formes pour adultes à un prix inférieur à leurs médicaments. Il faut ajouter à cela que, souvent, les règles nationales des États membres sur la fixation des prix et les remboursements ne permettent pas que les recherches supplémentaires nécessaires pour obtenir l'autorisation pédiatrique spécifique soient récompensées dans les négociations sur les prix[20].

Dans un tel contexte, le concept de l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique n'a pas, à ce jour, répondu aux attentes initiales.

À l'avenir, l'EMA acceptera les plans d'investigation pédiatrique tendant à l'obtention d'une autorisation de ce type qui ne couvrent que certaines tranches d'âge, et non la population pédiatrique tout entière. Une partie des réserves qui grèvent actuellement une meilleure mise en pratique de ce concept pourrait ainsi être levée.

5.3. Aucune influence sur la conception pour les adultes

Les études préalables à l'adoption du règlement laissaient entrevoir un risque théorique que les exigences de recherches sur les enfants n'allongent le processus global de conception des médicaments[21]. Le règlement s'est attaqué de front à ce risque. Afin de prévenir les retards dans l'autorisation de médicaments pour d'autres catégories de la population, il permet l'octroi de reports pour l'application ou l'achèvement de la totalité ou d'une partie des mesures figurant dans un plan d'investigation pédiatrique.

L'expérience montre que le report est un instrument largement utilisé, ce qui donne à penser que le risque de retards dans le traitement des demandes concernant les adultes est minime. Quelques problèmes transitoires se sont posés dans des cas où le programme relatif aux adultes avait déjà été défini lorsque le règlement est entré en vigueur, mais ils ont apparemment été résolus.

Dans un premier temps, d'aucuns s'étaient inquiétés que les sociétés puissent se montrer réticentes à concevoir de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouveaux modes d'administration dans de petits marchés et pour des médicaments générant un faible chiffre d'affaires, afin d'échapper à la contrainte de l'obligation pédiatrique énoncée à l'article 8 du règlement. Rien n'indique toutefois que ce soit le cas. De surcroît, il peut également être allégué que l'incitation d'une prorogation potentielle de six mois du CCP a contrebalancé cet effet car elle a peut-être amené les sociétés à examiner plus attentivement

[20] Voir les résultats de la consultation publique effectuée par la Commission en préparation au présent rapport.

[21] Voir document de travail des services de la Commission: Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1786/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004. Analyse d'impact approfondie (COM/2004/599/F).

les avantages d'une extension en tenant compte de la valeur économique de la récompense pédiatrique.

Dans l'industrie, les acteurs concernés affirment néanmoins que, dans de rares cas, la conception de nouveaux médicaments a été retardée ou abandonnée en prévision ou en conséquence des coûts et des exigences supplémentaires liés au développement pédiatrique. Dans l'ensemble, aucun élément ne permet toutefois de conclure que le règlement exerce une incidence négative substantielle sur les médicaments pour les autres catégories de la population.

D'aucuns s'inquiètent plutôt que les exigences du règlement n'entraînent des retards dans l'autorisation de médicaments ayant des indications exclusivement pédiatriques parce qu'elles accroissent la complexité de la R-D et du processus réglementaire pour les médicaments qui ciblent déjà directement les enfants. La valeur ajoutée de la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique dans de tels cas sera étudiée plus en profondeur dans le rapport de 2017.

5.4. Mettre à profit les informations existantes

De nombreuses spéculations ont circulé, avant l'adoption du règlement pédiatrique, quant au nombre d'études que les sociétés pharmaceutiques communiqueraient conformément aux articles 45 et 46. Le fait que les autorités compétentes aient reçu plus de 18 000 études révèle la quantité considérable d'informations pédiatriques dont les sociétés disposaient.

À l'évidence, toutes les informations soumises ne correspondaient pas aux exigences modernes relatives aux données scientifiques et aux recherches cliniques et le travail participatif d'évaluation de ces informations requiert beaucoup de temps et de ressources.

Au regard du concept de l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, ce système s'est néanmoins avéré plus productif et il a été couronné de succès en termes de recommandation et de mise en œuvre de modifications du résumé des caractéristiques du produit de médicaments autorisés. Dans sa consultation publique, la Commission a surnommé les articles 45 et 46 les «joyaux cachés» du règlement.

Un point noir subsiste toutefois: la réticence des titulaires d'une autorisation de mise sur le marché à actualiser le résumé des caractéristiques du produit de leur propre initiative. Cela dit, le règlement prévoit des moyens de surmonter cet obstacle en donnant le droit aux autorités compétentes de mettre à jour directement ce résumé et d'adapter l'autorisation de mise sur le marché en conséquence. De plus, conformément à l'article 23 de la directive 2001/83/CE[22] et à l'article 16 du règlement (CE) n° 726/2004[23], les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus de garantir que les informations relatives à un médicament correspondent à tout moment aux connaissances scientifiques les plus récentes. Les approches coopératives doivent être privilégiées, mais il pourrait être indispensable de recourir aux outils d'exécution si les sociétés ne passent pas outre à leurs réserves.

Dans l'ensemble, les exigences des articles 45 et 46 ont constitué un instrument efficace et approprié pour collecter et évaluer les études pédiatriques existantes.

---

22 Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

23 Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

5.5. Essais cliniques sur les enfants

Il est communément admis que le règlement pédiatrique donne lieu à davantage d'essais cliniques impliquant des enfants mais que ses objectifs devraient être réalisés sans soumettre des enfants à des essais cliniques superflus.

Les sous-catégories pédiatriques les plus jeunes, y compris les nouveau-nés, sont particulièrement sensibles. On est confronté à un défi permanent pour trouver un équilibre entre les besoins thérapeutiques de ces tranches d'âge et leur vulnérabilité spécifique lorsqu'on doit examiner et statuer sur l'adéquation d'essais cliniques particuliers ou les paramètres spécifiques d'études dans ces catégories d'âge. En conséquence, des efforts sont consentis sans relâche pour rechercher des solutions de substitution, dont l'utilisation de techniques d'extrapolation, de modélisation et de simulation, afin de réduire autant que faire se peut le nombre de sujets d'étude. Le comité pédiatrique contribue activement à faciliter l'élaboration et l'utilisation de telles solutions, y compris la conception non conventionnelle des essais.

Un autre problème réside dans la recherche d'un moyen d'éviter les répétitions d'essais pour différents plans d'investigation pédiatrique présentés par différents demandeurs. Les plans approuvés pourraient imposer aux sociétés qui s'engagent dans la conception de médicaments dans des domaines similaires de mener leurs études dans le cadre de paramètres similaires. Bien qu'une stratégie coopérative entre sociétés, ainsi qu'elle a pu être observée dans de rares occasions, soit éminemment souhaitable, elle se heurte fréquemment à la réticence compréhensible des sociétés à partager des données avec leurs concurrents dès les premiers stades de la conception d'un médicament et à participer à des comparaisons directes. Cette situation pourrait aboutir à une concurrence entre les sociétés pour le recrutement de chercheurs et de participants à une étude, ainsi qu'à une répétition des études, ce qui est inutile d'un point de vue scientifique et éthique.

Le comité pédiatrique peut dispenser les sociétés des exigences d'essais pédiatriques lorsque le médicament concerné n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques, y compris après que le médicament a été autorisé (article 11). Cette solution ne saurait toutefois se substituer aux premiers stades de la conception d'un médicament, lorsque le comité doit garantir l'égalité de traitement et la non-discrimination.

La transparence des essais en cours ou achevés permettra d'éviter des essais inutiles de ce type. Une surveillance est maintenue à ce propos.

Enfin, il est dans l'intérêt de l'UE que les essais pédiatriques découlant de plans d'investigation pédiatrique soient menés sur son territoire. Cela ne tient pas tant aux normes selon lesquelles les essais sont exécutés, puisque les essais cliniques conduits en dehors de l'UE doivent satisfaire aux exigences éthiques et scientifiques des dispositions de l'UE sur les essais cliniques[24], qu'au fait que les études réalisées dans l'UE pourraient procurer aux patients de celle-ci un accès rapide à des médicaments novateurs. Les données actuelles sur le rapport entre les essais pédiatriques menés dans et en dehors de l'UE sont insuffisantes. Eu égard à l'enrichissement des fonctions de la base de données EudraCT, on peut toutefois escompter que des données plus nombreuses seront disponibles en 2017 pour la rédaction du deuxième rapport.

[24] Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).

5.6. Diffuser les nouvelles informations auprès des patients et des professionnels de la santé

Pour que le règlement porte ses fruits, il faut non seulement que des données soient recueillies sur l'utilisation d'un médicament spécifique parmi la population pédiatrique, mais que ces données soient ensuite dûment communiquées aux pédiatres et utilisées par ces professionnels dans l'exercice quotidien de leurs fonctions au profit de leurs patients.

À cet égard, plusieurs études publiées dans la littérature médicale montrent que les praticiens n'ont pas conscience de la quantité réelle de médicaments prescrits hors RCP à des enfants. Elles constatent en outre que les habitudes de prescription des médecins sont souvent fortement influencées par leur expérience personnelle, plutôt que par des informations fondées sur des preuves en matière de médecine pédiatrique[25].

En se livrant à des généralisations, les auteurs de ces études n'ont peut-être pas pris en considération l'hétérogénéité des professionnels de la santé, dont la réceptivité diffère sensiblement selon leur milieu de travail et leur domaine de spécialisation propre. En même temps, leurs observations pourraient révéler un obstacle substantiel à la réalisation des objectifs du règlement pédiatrique.

Les autorités nationales compétentes et les organisations de professionnels de la santé semblent particulièrement bien placées pour rechercher les meilleurs moyens d'assurer une circulation appropriée des informations. Certains États membres se sont déjà dotés d'une panoplie d'outils pour communiquer de façon efficace et efficiente avec les professionnels de la santé grâce, par exemple, à des réunions régulières, des systèmes de diffusion des informations sur l'internet ou des formulaires nationaux.

5.7. Les charges dépassent-elles les récompenses?

Il ne fait aucun doute que le règlement pédiatrique, avec ses obligations relatives à la recherche sur les médicaments destinés aux enfants, impose un fardeau considérable aux sociétés pharmaceutiques. Cette méthode a toutefois été adoptée parce que les forces du marché se sont révélées insuffisantes pour stimuler à elles seules des recherches adéquates.

Le règlement oblige les sociétés à soumettre un plan d'investigation pédiatrique dans les premiers stades de la conception de leurs médicaments. Les recherches sur certaines substances actives peuvent cependant être interrompues à un stade ultérieur si les études ne font pas apparaître par la suite une possibilité d'obtenir des médicaments plus sûrs et plus efficaces. Pour chaque médicament finalement autorisé, de nombreux autres ne franchissent jamais la ligne d'arrivée.

Tous les plans d'investigation pédiatrique approuvés ne seront donc pas menés jusqu'à leur terme, puisque les sociétés peuvent décider d'abandonner la conception correspondante pour les adultes. Il serait encore prématuré de compiler des statistiques sur le rapport entre les plans d'investigation pédiatrique achevés et non achevés mais, dans l'état actuel des choses, tous les plans approuvés ne déboucheront pas, en définitive, sur un médicament approuvé ayant une indication pédiatrique.

Sur le plan de la productivité, il en résulte des efforts consacrés vainement à la compilation et à l'examen de plans d'investigation pédiatrique. L'observation doit être poursuivie afin de déterminer dans quelle mesure cet inconvénient est compensé par l'avantage de la soumission au début du processus, laquelle garantit que la conception pédiatrique s'intègre harmonieusement dans la conception globale des médicaments.

[25] «5-year report to the European Commission» (voir note en bas de page 3), page 41.

Un autre sujet de préoccupation a trait au nombre élevé de modifications des plans d'investigation pédiatrique. Les chiffres semblent indiquer que presque tous les plans ont été modifiés au moins une fois. En théorie, le phénomène n'est pas surprenant, compte tenu de la soumission des plans d'investigation pédiatrique dès les premiers stades de la durée du développement adulte et pédiatrique et des reports substantiels accordés. Un plan de R-D doit fréquemment être adapté ou modifié pour prendre en considération les premiers résultats. Les problèmes de recrutement ou les révisions indispensables du modèle peuvent également entraîner des modifications. Alors qu'il est admis que les modifications substantielles des plans doivent faire l'objet de discussions avec le comité pédiatrique, le consensus est moins net pour les changements mineurs. Le degré de détail exigé par l'EMA à ce propos a déjà été critiqué à maintes reprises. Au cours des cinq dernières années, l'EMA et son comité pédiatrique se sont efforcés d'intégrer une certaine souplesse dans les plans afin de ménager une marge de manœuvre reflétant les incertitudes liées à divers paramètres des essais.

En toute hypothèse, la Commission a l'intention de remanier sa communication en ce qui concerne le format et le contenu des demandes d'approbation ou de modification des plans d'investigation pédiatrique, afin de prendre en compte les enseignements acquis au vu, notamment, du nombre considérable de demandes de modifications.

Sur un plan plus positif, il convient de noter que les sociétés sollicitent les récompenses, principalement la prorogation de six mois du CCP, qui ont été prévues dans le règlement pour compenser le fardeau supplémentaire qui leur était imposé. La valeur économique des récompenses dépend du chiffre d'affaires du médicament concerné. Dans le cas de «médicaments vedettes», le montant peut être considérable, tandis que pour les produits de niche, l'effet est ténu.

Le rapport de 2017 comportera une évaluation approfondie des retombées économiques pour formuler des conclusions sur l'équilibre entre les charges et les récompenses et sur les bénéfices pour la santé publique.

6. UN AVENIR PEINT EN ROSE?

Le présent rapport est intitulé «De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité». Les lecteurs pourraient penser qu'à la lumière de l'évaluation qui précède il serait opportun d'ajouter un point d'interrogation. Il ne saurait être contesté qu'il est trop tôt pour tirer un bilan ferme. Malgré plus de cinq années d'application, les véritables retombées du règlement sur la santé des enfants ne se manifesteront qu'au fil du temps, à mesure que les enseignements à plus long terme s'accumuleront.

Des signes encourageants peuvent néanmoins être décelés. L'aspect pédiatrique est désormais mieux intégré à la conception globale des médicaments dans l'UE. Toute une série de nouveaux médicaments conçus pour des indications pédiatriques et délivrés dans des formes pharmaceutiques adaptées à l'âge ont été autorisés et mis à la disposition des patients. Le nombre élevé de plans d'investigation pédiatrique approuvés indique que d'autres médicaments feront prochainement leur apparition.

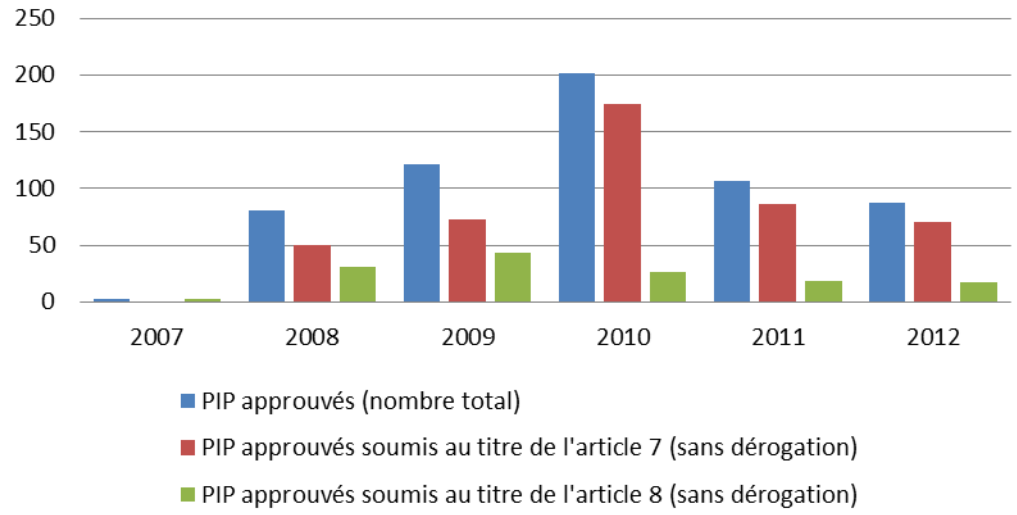
Il convient cependant de souligner qu'il serait erronée de penser que le règlement peut résoudre tous les problèmes. Il constitue plutôt un puissant catalyseur pour l'amélioration de la situation des jeunes patients.

Enfin, certaines faiblesses et lacunes sont également apparues au grand jour durant les cinq années écoulées. Leurs répercussions sur les performances globales du règlement doivent être surveillées attentivement. Sur la base des actions évoquées ci-dessus, la Commission a l'intention d'affiner l'application, en conjonction avec l'EMA.

Même si de meilleurs médicaments pour les enfants ne sont pas encore une réalité, toutes les parties prenantes devraient avoir pour ambition que cet acte législatif serve l'intérêt suprême des enfants, de sorte qu'en 2017 personne ne se demande plus si le titre du rapport devrait être suivi d'un point d'interrogation, mais bien s'il ne mériterait pas plutôt un point d'exclamation!

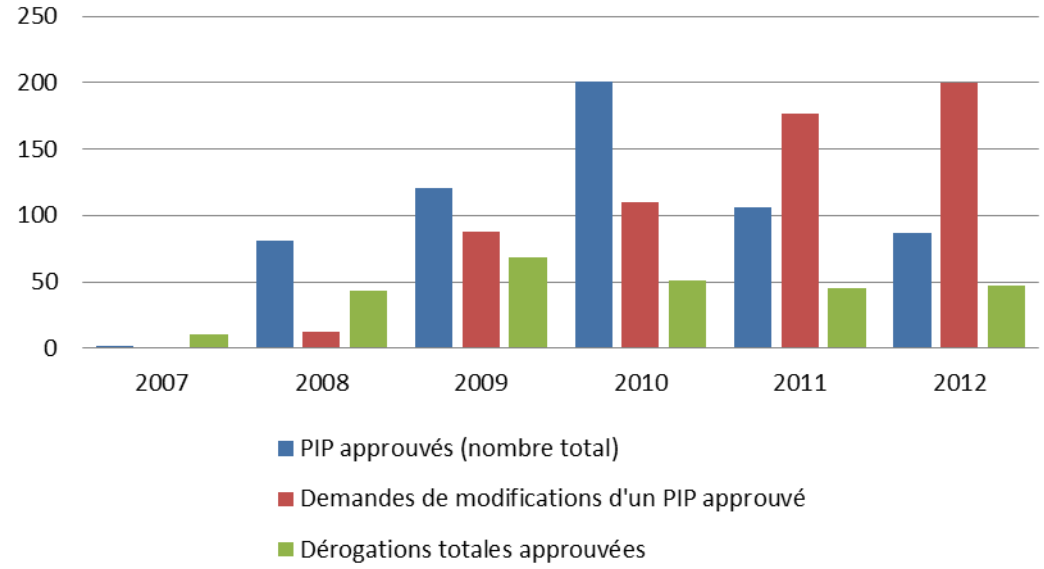
ANNEXE I - Chiffres et tableaux

Tableau 1: Plans d'investigation pédiatrique (PIP) approuvés de 2007 à 2012



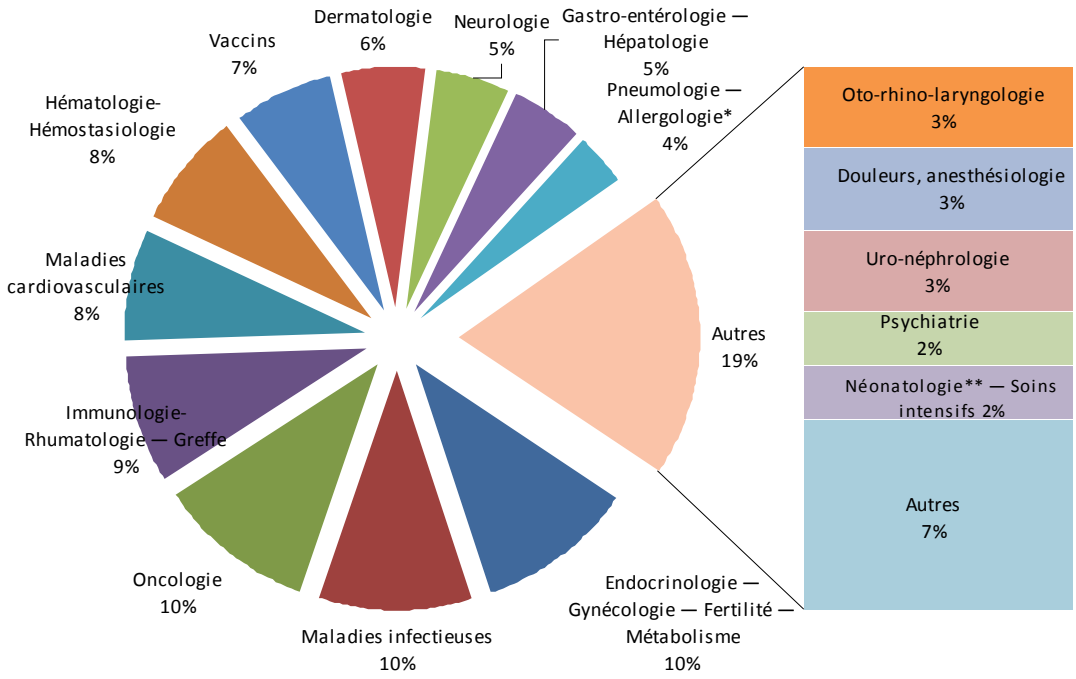
Source: Base de données pédiatrique de l'EMA. Les nombres de PIP approuvés correspondent aux décisions de l'EMA.

Tableau 2: Plans d'investigation pédiatrique (PIP) approuvés par comparaison avec les dérogations complètes et les modifications de 2007 à 2012



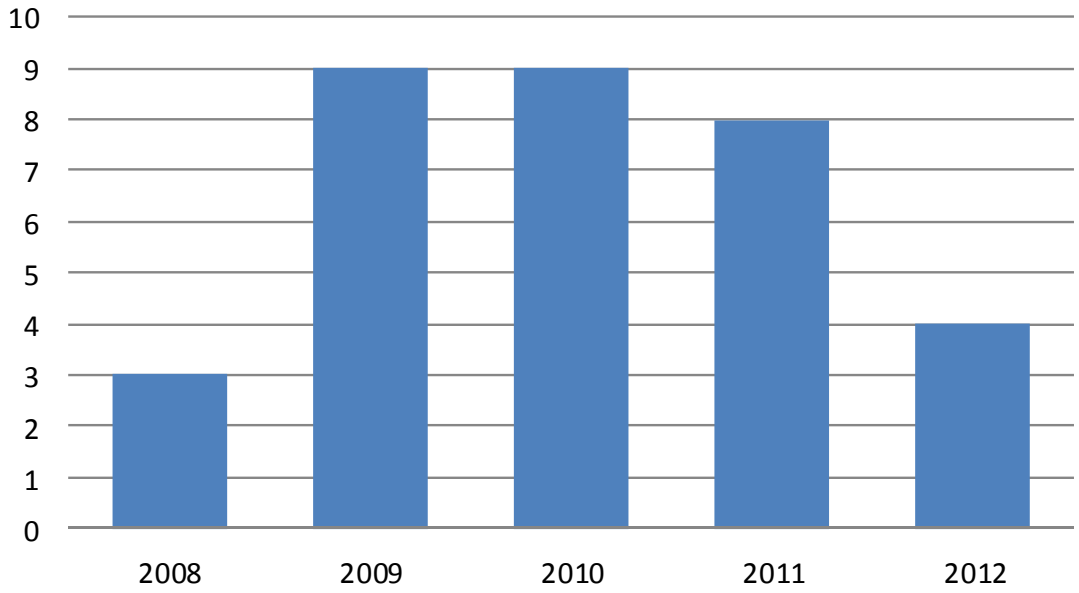
Source: Base de données pédiatrique de l'EMA. Les nombres de PIP approuvés et de dérogations correspondent aux décisions de l'EMA.

Tableau 3: Domaines thérapeutiques abordés par les plans d'investigation pédiatrique (2007-2011)



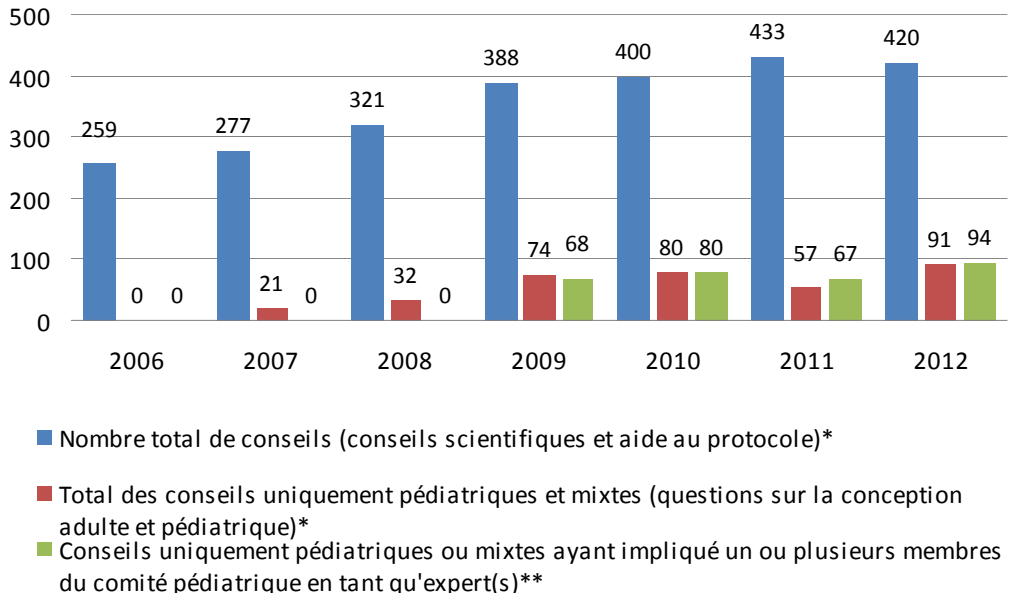
Source: Base de données pédiatrique de l'EMA * Hors substances allergènes ** Demandes traitant exclusivement d'un usage chez les nouveau-nés

Tableau 4: Nombre d'avis sur la conformité adoptés par le comité pédiatrique par an



Source: Base de données pédiatrique de l'EMA

Tableau 5: Conseils scientifiques et aide dans les protocoles, y compris suivis (fournis par le groupe consultatif scientifique et le comité des médicaments à usage humain de l'EMA, par an)



Source: Bases de données de l'EMA * Année de la lettre de conseils ** Année du début de la procédure

Tableau 6: Essais cliniques pédiatriques par année d'autorisation

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Essais pédiatriques (nombre)	254	316	355	342	404	379	334	332
Essais pédiatriques faisant partie d'un PIP approuvé*	2	1	2	6	16	30	76	76
Pourcentage des essais pédiatriques faisant partie d'un PIP approuvé sur le nombre total d'essais pédiatriques*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Nombre total d'essais (adultes et/ou enfants)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Pourcentage des essais pédiatriques sur le nombre total d'essais	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Source: Base de données d'EudraCT avec requête prédéfinie introduite le 6 mars 2013, seul le premier essai autorisé étant comptabilisé en cas d'essais dans plusieurs États membres

* Cette information exige que les promoteurs utilisent un formulaire de demande d'essai clinique, seulement disponible depuis novembre 2009 aux fins de son utilisation avec la version 8 d'EudraCT (disponible depuis 2011).

Tableau 7: Nombre d'enfants recrutés dans des essais cliniques

Nombre d'individus	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouveau-nés prématurés	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Nouveau-nés	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Nourrissons et tout-petits	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Enfants	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescents	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Total	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Référence: nombre d'essais pédiatriques	316	355	342	404	379	334	332

Source: Base de données d'EudraCT avec requête prédéfinie introduite le 6 mars 2013, après exclusion des études relatives à des «médicaments immunologiques»

Tableau 8: Contribution du budget de l'UE aux dépenses du règlement pédiatrique et de l'EMA

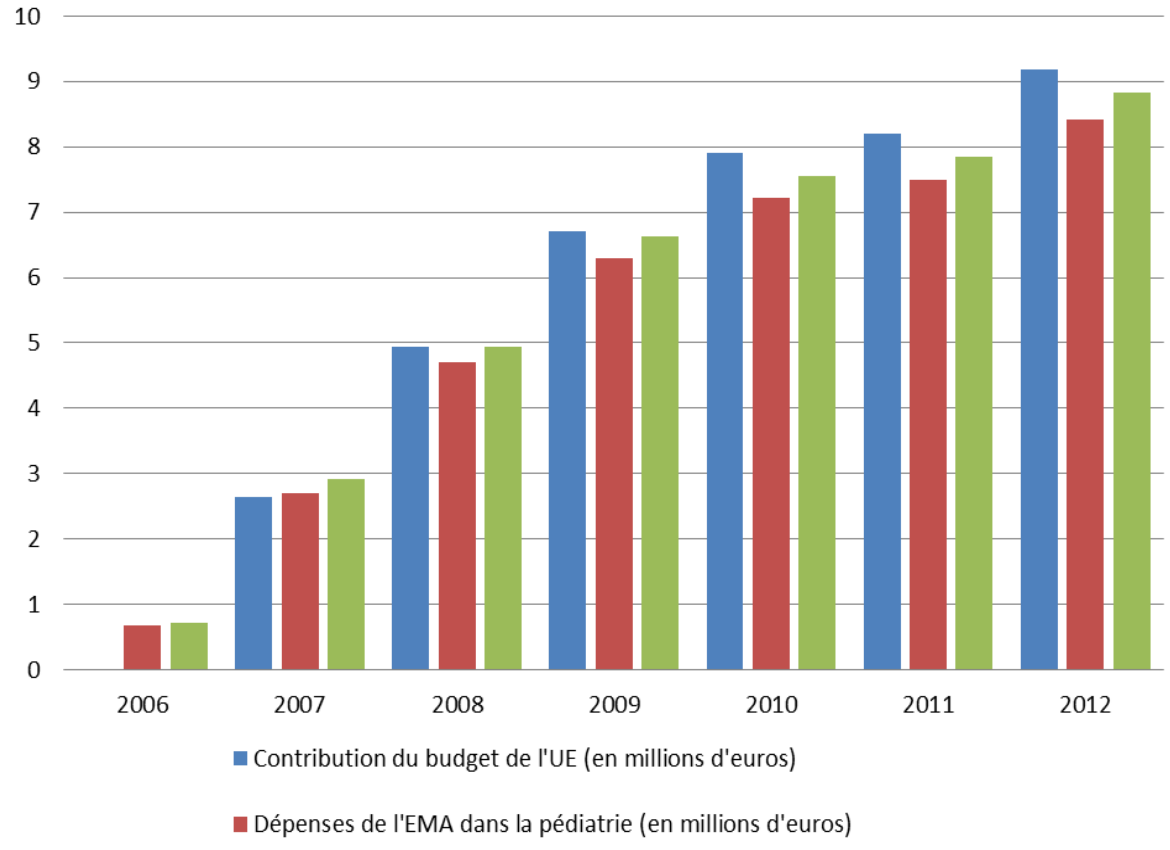


Tableau 9: Pourcentage des ressources humaines de l'Agence européenne des médicaments travaillant dans le domaine pédiatrique de 2006 (cercle intérieur) à 2012 (cercle extérieur)

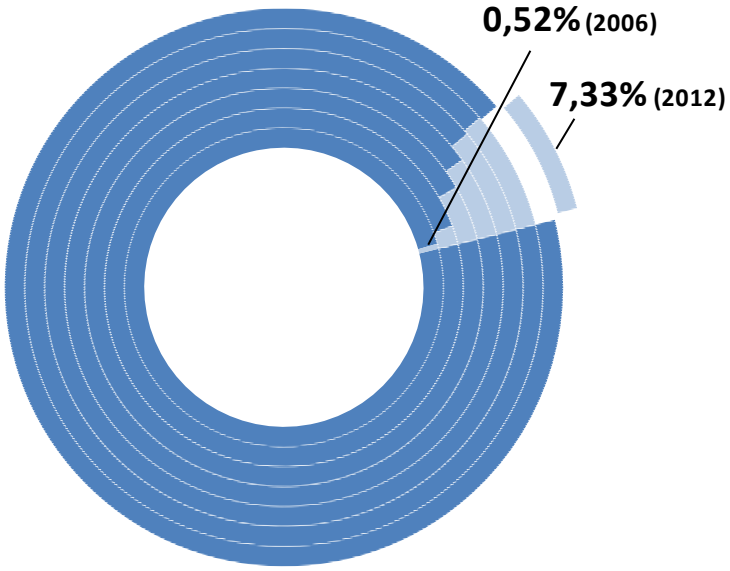


Tableau 10: États membres jouant un rôle de rapporteur pour l'évaluation des études soumises conformément à l'article 46 (procédures de partage du travail pédiatrique)

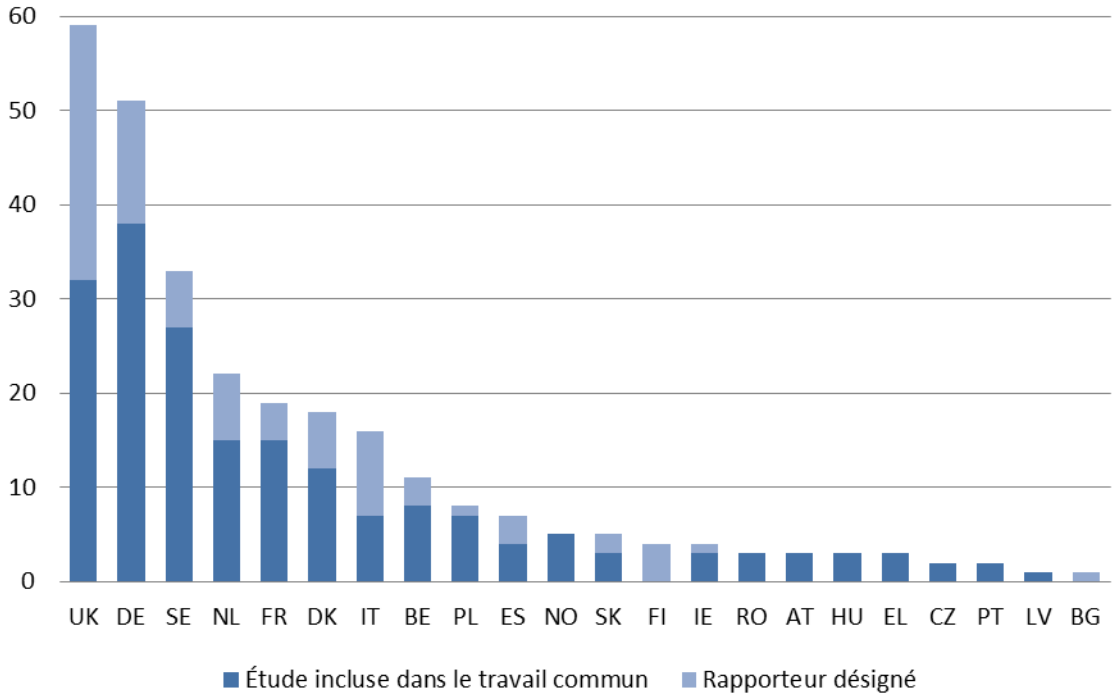


Tableau 11: États membres jouant un rôle de rapporteur pour l'évaluation des études soumises conformément à l'article 45 (procédures de partage du travail pédiatrique)

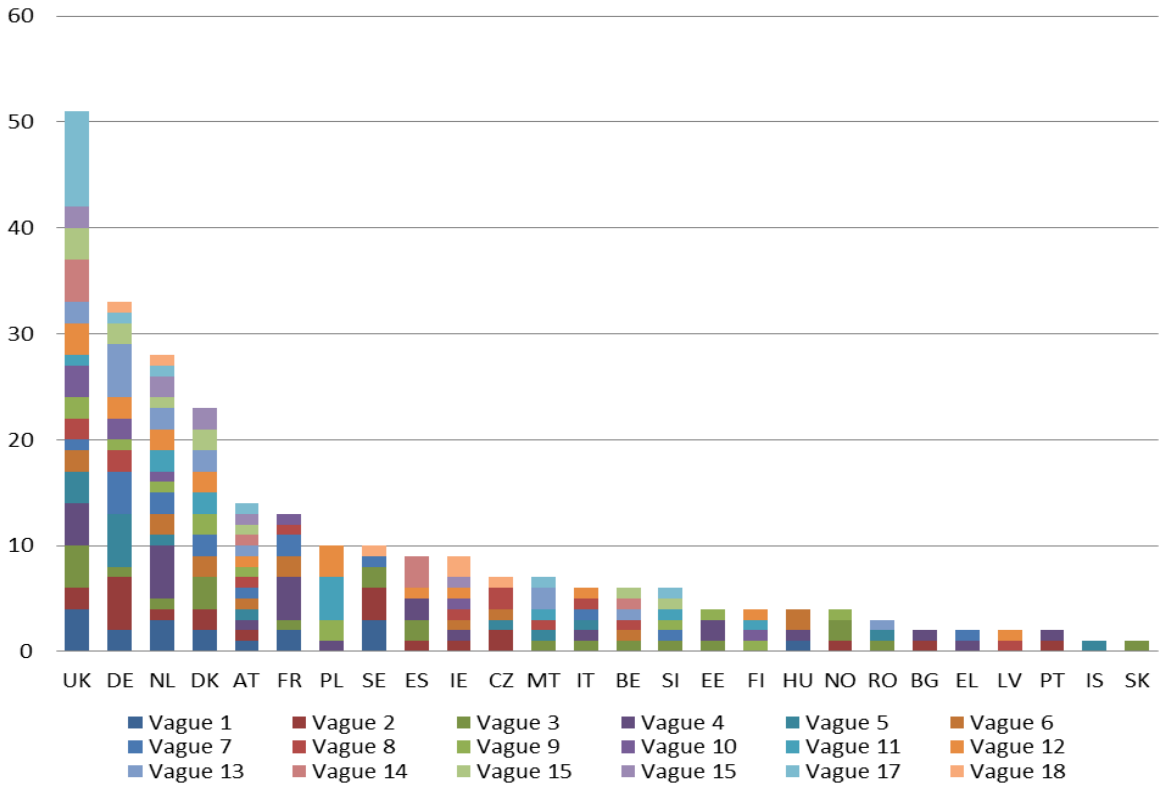
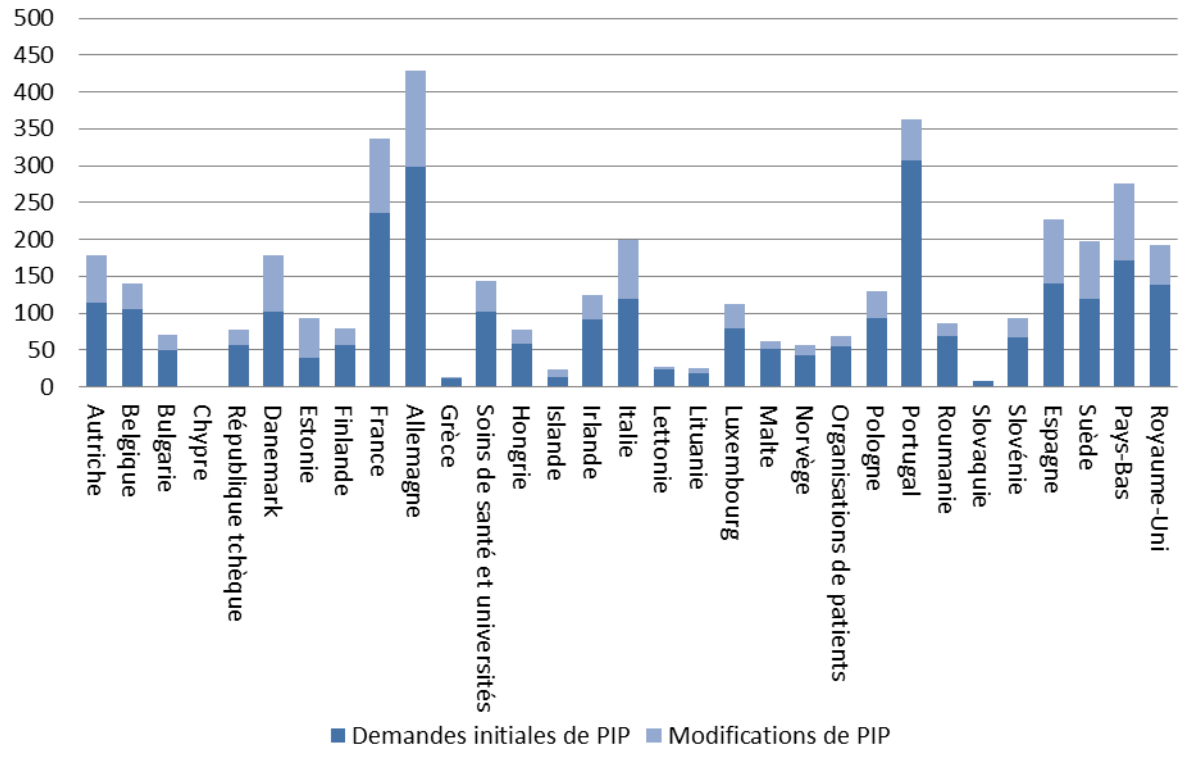


Tableau 12: États membres jouant un rôle de rapporteur ou de pair examinateur dans les procédures du comité pédiatrique de l'EMA (PIP initial/dérogation ou modification d'un PIP approuvé)



ANNEXE II - Liste détaillée des médicaments à usage pédiatrique ayant obtenu une autorisation centralisée depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique

Tableau 13: Médicaments ayant obtenu une autorisation centralisée depuis 2007 et comportant une indication pédiatrique

Substances actives	Nom commercial	Année d'autorisation	Obligation de respecter le règlement pédiatrique à la 1re autorisation?	Indication uniquement pédiatrique ou mixte (adulte et pédiatrique)?
Rétapamuline	Altargo	2007	Non	Mixte
Nélarabine	Atriance	2007	Non	Mixte
Vaccin contre le papillomavirus humain [types 16, 18]	Cervarix	2007	Non	Mixte
Hydroxocobalamine	Cyanokit	2007	Non	Mixte
Idursulfase	Elaprase	2007	Non	Mixte
Gadoversétamide	Optimark	2007	Non	Mixte
Betaïne anhydre	Cystadane	2007	Non	Mixte
Stiripentol	Diacomit	2007	Non	Seulement pédiatrique
Mécasermine	Increlex	2007	Non	Seulement pédiatrique
Rufinamide	Inovelon	2007	Non	Mixte
Hydroxycarbamide	Siklos	2007	Non	Mixte
Immunoglobuline humaine normale (ivig)	Flebogamma DIF	2007	Non	Mixte
Furoate de fluticasone	Avamys	2008	Non	Mixte
Immunoglobuline humaine normale	Privigen	2008	Non	Mixte
Lacosamide	Vimpat	2008	Non	Mixte
Micafungine	Mycamine	2008	Non	Mixte
Saproptérine	Kuvan	2008	Non	Mixte
Sugammadex	Bridion	2008	Non	Mixte
D-alpha-tocophérol sous forme de tocofersolan, polyéthylèneglycol succinate	Vedrop	2009	Non	Seulement pédiatrique
Mifamurtide	Mepact	2009	Non	Mixte
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Non	Mixte
Tacrolimus	Modigraf	2009	Non	Mixte
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (adsorbé)	Synflorix	2009	Non	Seulement pédiatrique
Canakinumab	Ilaris (PIP non encore achevé)	2009	Oui	Mixte
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé)	Prevenar 13 (PIP non encore achevé)	2009	Oui	Seulement pédiatrique
Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué	Menveo	2010	Oui	Mixte
Vélaglucérase alfa	Vpriv (PIP non encore achevé)	2010	Oui	Mixte
Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)	Fluenz (dérogation)	2011	Oui	Seulement pédiatrique
Inhibiteur de C1, humain	Cinryze (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Dihydroartémisinine /	Eurartesim (PIP	2011	Oui	Mixte

Substances actives	Nom commercial	Année d'autorisation	Obligation de respecter le règlement pédiatrique à la 1re autorisation?	Indication uniquement pédiatrique ou mixte (adulte et pédiatrique)?
Pipéraquine phosphate	non encore achevé)			
Midazolam	Buccolam	2011	Oui (Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique)	Seulement pédiatrique
Évérolimus	Votubia (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Tobramycine	Tobi Podhaler (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Nomégestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	Oui	Mixte
Colistiméthate de sodium	Colobreathe	2012	Oui	Mixte
Mercaptopurine	Xaluprine	2012	Non	Mixte
Catridécacog	NovoThirteen	2012	Oui	Mixte
Éfavirenz	Efavirenz Teva	2012	Non	Mixte
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Oui	Mixte
Desloratadine	Desloratadine ratiopharm	2012	Non	Mixte
Desloratadine	Desloratadine Actavis	2012	Non	Mixte
Perampanel	Fycompa	2012	Oui	Mixte

Tableau 14: Médicaments ayant obtenu une autorisation centralisée pour lesquels l'indication thérapeutique a été étendue ou modifiée pour la population pédiatrique

Substances actives	Nom commercial	Date	Objet de l'extension
Lévétiracétam	Keppra	2007/ 2009	Extension de l'indication pour inclure la thérapie adjonctive dans le traitement des crises partielles avec généralisation primaire chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique Extension de l'indication pour inclure le traitement adjonctif des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants de 1 mois à < 4 ans
Vaccin pneumococcique saccharidique conjugué, adsorbé	Prevenar	2007	Extension de l'indication pour inclure de nouvelles informations sur l'efficacité contre les maladies causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae dans les otites moyennes Extension de l'indication de l'immunisation active contre la pneumonie bactériémique à l'immunisation active contre la pneumonie
Infliximab	Remicade	2007	Extension de l'indication pour inclure le traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les enfants de 6 à 17 ans
Darbepoetin alfa	Aranesp	2007	Extension de l'indication pour les patients atteints d'IRC, qui limitait l'utilisation du Nespo aux sujets pédiatriques à partir de 11 ans

Substances actives	Nom commercial	Date	Objet de l'extension
Fosamprénavir	Telzir	2007	Extension de l'indication du Telzir en combinaison avec le ritonavir pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux pour inclure les populations pédiatriques
Lamivudine / Zidovudine	Combivir	2007	Extension de l'indication pour inclure les patients pédiatriques et remplacement des comprimés pelliculés par des comprimés pelliculés sécables.
Desloratadine	Aerius	2007	Extension de l'indication de l'«urticaire idiopathique chronique» à l'«urticaire»
Insuline glulisine	Apidra	2007	Extension de l'indication pour inclure les enfants à partir de 6 ans sur la base des résultats de 2 études pédiatriques
Vaccin contre le papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé)	Gardasil	2008	Extension de l'indication pour inclure la prévention des lésions vaginales dysplastiques à risque élevé (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active chez les adolescents de 13 à 17 ans Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active dans la population pédiatrique de 4 à 12 ans
Caspofungine	Cancidas	2008	Extension de l'indication pour inclure la population pédiatrique
Étanercept	Enbrel	2008/ 2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement du psoriasis vulgaire sévère chronique chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans qui ne réagissent pas correctement ou sont intolérants aux autres thérapies systémiques ou photothérapies Extension de l'indication pour inclure la tranche d'âge inférieure pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire «à partir de 2 ans» au lieu de «à partir de 4 ans»
Miglustat	Zavesca	2009	Extension de l'indication pour inclure le traitement des manifestations neurologiques évolutives chez les patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C
Tacrolimus	Protopic	2009	Extension de l'indication au «traitement d'entretien» à la suite de l'achèvement d'une étude sur des patients adultes et d'une étude sur des patients pédiatriques
Tipranavir	Aptivus	2009	Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents à partir de 12 ans hautement pré-traités porteurs d'un virus résistant à des inhibiteurs de protéase multiples
Omalizumab	Xolair	2009	Extension de l'indication aux enfants de 6 à < 12 ans en tant que thérapie complémentaire pour améliorer le contrôle de l'asthme allergique
Aripiprazole	Abilify	2009	Extension de l'indication pour inclure le traitement de la schizophrénie chez les adolescents à partir de 15 ans
Peginterféron alfa-2b	PegIntron	2009	Extension de l'indication du traitement combiné peginterféron alfa-2b et ribavirine pour inclure le traitement de la population pédiatrique
Ribavirine	Rebetol	2009	Extension de l'indication du traitement combiné peginterféron alfa-2b et ribavirine pour inclure le

Substances actives	Nom commercial	Date	Objet de l'extension
			traitement de la population pédiatrique
Abatacept	Orencia	2010	Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active modérée à sévère chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans qui n'ont pas répondu suffisamment aux autres ARMM, dont au moins un inhibiteur du TNF
Sulfate d'atazanavir	Reyataz	2010	Extension de l'indication du Reyataz en gélules pour inclure le traitement des enfants et des adolescents infectés par le VIH à partir de 6 ans en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux
Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (vivant)	M-M-RVAXPRO	2010	Extension de l'indication pour inclure l'administration à des enfants en bonne santé à partir de 9 mois
Oxyde nitrique	Inomax	2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'hypertension pulmonaire péri- et post-chirurgie cardiaque chez les enfants
Fumarate de ténofovir disoproxil	Viread	2011	Modification de l'indication sur la base des résultats d'une étude sur la sécurité et l'efficacité chez des adolescents déjà traités de 12 à 18 ans
Palipéridone	Invega	2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs
Sildénafil	Revatio	2011	Extension de l'indication pour les patients pédiatriques de 1 à 17 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire
Immunoglobuline humaine normale (ivig)	Kiovig	2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement de la neuropathie motrice multifocale et hypogammaglobulinémie après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques chez les adultes et les enfants
Tocilizumab	Roactemra	2011	Extension de l'indication pour inclure le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients à partir de 2 ans qui n'ont pas répondu correctement à un traitement antérieur aux AINS et aux corticostéroïdes systémiques
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (adsorbé)	Synflorix	2011	Extension de l'indication pour porter l'âge maximal des enfants de 2 ans à 5 ans
Insuline détémir	Levemir	2011	Extension de l'indication en tant que thérapie complémentaire pour le traitement par liraglutide. Extension de l'indication aux enfants de 2 à 5 ans
Éculizumab	Soliris	2011	Extension de l'indication pour inclure le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique. Une recommandation supplémentaire de vaccination et d'antibioprophylaxie a également été ajoutée à la section 4.2 pour le traitement du SHU atypique chez les adultes et les enfants.
Vaccin contre le papillomavirus humain [types 16, 18] (recombinant, avec adjuvant, adsorbé)	Cervarix	2011	Extension de l'indication aux enfants à partir de 9 ans
Étanercept	Enbrel	2012	Extension de l'indication de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) aux enfants et adolescents atteints d'AJI oligo-articulaire étendue à partir de 2 ans, aux enfants et adolescents atteints d'arthrite liée à

Substances actives	Nom commercial	Date	Objet de l'extension
			l'enthésite à partir de 12 ans, et aux enfants et adolescents atteints d'arthrite psoriasique à partir de 12 ans
Vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (vivant)	Proquad	2012	Extension de la tranche d'âge de l'indication aux enfants à partir de 9 mois dans des circonstances particulières, par exemple, lutte contre les poussées épidémiques.

Pour une liste plus détaillée, comprenant des informations sur les médicaments autorisés à l'échelon national, les nouveaux modes d'administration ou les nouvelles formes pharmaceutiques, veuillez consulter l'annexe II du rapport «5-year Report to the European Commission» de l'EMA.

ANNEXE III - Liste de projets financés

Liste de projets relatifs à des médicaments non protégés par un brevet financés par la Commission européenne par le biais du programme-cadre de l'UE sur la santé: résultats dans la ligne d'action 4.2, appels 2, 3, 4 et 5 concernant les médicaments non protégés par un brevet.

- HEALTH.2007-4.2-1 Adapter les médicaments non protégés par un brevet aux besoins spécifiques des populations pédiatriques.
- HEALTH.2009-4.2-1 Adapter les médicaments non protégés par un brevet aux besoins spécifiques des populations pédiatriques.
- HEALTH.2010-4.2-1 Les médicaments non protégés par un brevet pour les enfants. 7e PC-HEALTH-2010 Phase unique.
- HEALTH.2010.4.2-2 Initiative pédiatrique internationale. Réseau d'excellence.
- HEALTH.2011.4.2-1 Essais cliniques demandés par les chercheurs sur les médicaments non protégés par un brevet pour les enfants.

Tableau 15: Projets relatifs à des médicaments non protégés par un brevet financés (commençant au plus tard le 1er janvier 2012), et le cas échéant, PIP approuvé

N°	Acronyme	Année de début	Objectifs	PIP approuvé
1	KIEKIDS	2011	Développer une formulation pédiatrique innovante, adaptée à l'âge, flexible et sûre de l'**éthosuximide** pour le traitement de l'absence épileptique et de l'épilepsie myoclonique chez les enfants	N/A
2	NEO-CIRC	2011	Fournir des données sur la sécurité et l'efficacité de la **dobutamine**, réaliser des études précliniques, développer un ou plusieurs biomarqueurs de l'hypotension et adapter une formulation pour les nouveau-nés	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Développer une formulation néonatale de l'**hydrocortisone** pour le traitement de l'insuffisance surrénale congénitale et acquise et pour l'utilisation en oncologie (tumeurs cérébrales et leucémie)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Mettre en œuvre une matrice d'infrastructures pour stimuler et faciliter le développement et l'utilisation sûre de médicaments chez les enfants	N/A
5	DEEP	2011	Évaluer la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamique (PD) de la **déféripone** chez les enfants de 2 à 10 ans afin de produire un plan d'investigation pédiatrique pouvant être utilisé aux fins des exigences réglementaires	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Évaluer la PC et la PD de l'azithromycine contre l'ureaplasma et la DBP chez les nouveau-nés	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Évaluer l'efficacité, la sécurité, la PC et la PD de l'**adrénaline** et de la **dopamine** dans la gestion de l'hypotension néonatale chez les prématurés, et développer et adapter une formulation de ces deux	N/A / EMEA-001105-PIP01-10

N°	Acronyme	Année de début	Objectifs	PIP approuvé
			substances appropriée pour les nouveau-nés afin de demander une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique	
8	PERS	2010	Projet axé sur deux indications: l'utilisation de la **rispéridone** chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du comportement sans retard mental et l'utilisation de la rispéridone chez les adolescents atteints de schizophrénie	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Réseau européen multicentres visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du **méropénème** dans la septicémie et la méningite néonatales	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Évaluer l'efficacité, la sécurité, la PC, la PD et les mécanismes d'action du **bumétanide** dans les crises d'épilepsie chez les nouveau-nés, y compris l'effet sur le développement neurologique, et développer et adapter une formulation du bumétanide appropriée pour les nouveau-nés afin de demander une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique	N/A
11	NEUROSIS	2009	Efficacité du **budésonide** dans la réduction de la dysplasie bronchopulmonaire	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la **doxorubicine**	N/A
13	LOULLA & PHILLA	2008	Développement de formulations orales liquides du **méthotrexate** et de la 6-**mercaptopurine** pour la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique	N/A / N/A
14	NeoOpioid	2008	Comparer la **morphine** et le **fentanyl** dans le soulagement de la douleur chez les prématurés	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Formulations orales liquides du **cyclophosphamide** et du **témozolomide**	EMEA-000530-PIP02-11 / N/A
16	TINN	2008	Évaluer la PC et la PD de la **ciprofloxacine** et du **fluconazole** chez les nouveau-nés	N/A

N/A: non disponible ou non applicable.

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Essais cliniques demandés par les chercheurs sur des antibiotiques non protégés par un brevet

Tableau 16: Essais cliniques demandés par les chercheurs sur des antibiotiques non protégés par un brevet

N°	Acronyme	Année de début	Objectifs	PIP approuvé
1	MAGICBULLET	2012	Optimisation du traitement de la pneumonie par des agents antimicrobiens non protégés par un brevet au moyen d'un insufflateur.	N/A
2	AIDA	2011	Évaluation de l'efficacité clinique par une approche pharmacocinétique / pharmacodynamique afin d'optimiser l'efficacité et de réduire la résistance pour les antibiotiques non protégés par un brevet	N/A

N/A: non disponible