

# E 2743

**ASSEMBLEE NATIONALE**

DOUZIÈME LÉGISLATURE

**SENAT**

SESSION ORDINAIRE DE 2004-2005

Reçu à la Présidence de l'Assemblée nationale  
le 5 novembre 2004

Annexe au procès-verbal de la séance  
du 5 novembre 2004

## **TEXTE SOUMIS EN APPLICATION DE L'ARTICLE 88-4 DE LA CONSTITUTION**

PAR LE GOUVERNEMENT,

À L'ASSEMBLÉE NATIONALE ET AU SÉNAT.

**Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil** relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004.

**FICHE DE TRANSMISSION DES PROJETS D'ACTES  
DES COMMUNAUTES EUROPEENNES ET DE L'UNION EUROPEENNE**

- article 88-4 de la Constitution -

**INTITULE**

*COM (2004) 599 final*

Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004.

N A T U R E	S.O. Sans Objet	<p><b>Observations :</b></p> <p>Ayant entre autres objets la création d'un système d'autorisation de mise sur le marché propre aux médicaments à usage pédiatrique, cette proposition de règlement comporte des dispositions qui sont de nature législative.</p>
	L Législatif	
	N.L. Non Législatif	
<p>Date d'arrivée au Conseil d'Etat :</p> <p align="center">28/10/2004</p>		
<p>Date de départ du Conseil d'Etat :</p> <p align="center">04/11/2004</p>		



**CONSEIL DE  
L'UNION EUROPÉENNE**

**Bruxelles, le 25 octobre 2004 (27.10)  
(OR. en)**

**13880/04**

**Dossier interinstitutionnel:  
2004/0217 (COD)**

**ECO 168  
SAN 157  
CODEC 1166**

**PROPOSITION**

---

Origine: Commission européenne

En date du: 22 octobre 2004

---

Objet: Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004

---

Les délégations trouveront ci-joint la proposition de la Commission transmise par lettre de Madame Patricia BUGNOT, Directeur, à Monsieur Javier SOLANA, Secrétaire général/Haut représentant.

p.j.: COM(2004) 599 final



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 29.9.2004  
COM(2004) 599 final

2004/0217 (COD)

Proposition de

**RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**

**relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92,  
la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004**

(présentée par la Commission)

{SEC(2004) 1144}

## **EXPOSÉ DES MOTIFS**

### **1. INTRODUCTION ET GENERALITES**

#### *Les préoccupations de santé publique et leurs causes*

La population pédiatrique constitue un groupe vulnérable qui se distingue des adultes par des différences de développement, physiologiques et psychologiques, de sorte que la recherche sur des médicaments spécifiquement adaptés à l'âge et au stade de développement des enfants revêt une importance particulière. À la différence des médicaments destinés aux adultes, plus de 50 % des médicaments administrés aux enfants en Europe n'ont pas fait l'objet d'essais et leur administration aux enfants n'est pas autorisée: la santé et, partant, la qualité de vie des enfants en Europe risquent de souffrir de cette situation.

Bien que la réalisation d'essais sur la population pédiatrique puisse susciter certaines préoccupations, celles-ci doivent être mises en balance avec les problèmes éthiques que pose l'administration de médicaments à une population sur laquelle ils n'ont pas été testés et dont les effets, positifs ou négatifs, sont dès lors inconnus. En réaction aux craintes exprimées au sujet des essais effectués sur des enfants, la directive de l'UE sur les essais cliniques<sup>1</sup> énonce des exigences spécifiques destinées à protéger les enfants participant à des essais cliniques dans l'Union.

#### *Initiatives connexes: le règlement de l'UE sur les médicaments orphelins et la législation américaine sur les médicaments pédiatriques*

L'absence de recherches sur les traitements des maladies rares a amené la Commission à proposer le règlement sur les médicaments orphelins, qui a été adopté en décembre 1999. Ce règlement a stimulé les activités de recherche conduisant à l'autorisation de médicaments pour le traitement de maladies rares.

Les États-Unis ont adopté une législation spécifique visant à encourager les essais cliniques sur des enfants. Le dosage de mesures incitatives et d'obligations s'est révélé judicieux pour stimuler le développement de médicaments à usage pédiatrique.

#### *Résolution du Conseil*

Dans sa résolution du 14 décembre 2000, le Conseil a invité la Commission à proposer des mesures incitatives ou réglementaires, ou d'autres mesures d'appui en matière de recherche clinique et de développement afin de garantir que les nouveaux médicaments pédiatriques et les médicaments déjà commercialisés soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques des enfants.

---

<sup>1</sup> JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

## **2. JUSTIFICATION**

### **Objectif**

L'objectif global de la politique poursuivie est d'améliorer la santé des enfants en Europe en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique.

Les objectifs généraux sont les suivants: intensifier le développement de médicaments à usage pédiatrique, garantir que les médicaments utilisés en pédiatrie fassent l'objet de recherches de grande qualité, veiller à ce que ces médicaments soient autorisés de manière appropriée à cet effet, améliorer les informations disponibles sur l'utilisation de médicaments en pédiatrie et réaliser ces objectifs sans soumettre des enfants à des essais cliniques inutiles et en totale conformité avec la directive de l'UE sur les essais cliniques.

### **Champ d'application, base juridique et procédure**

Le système proposé couvre les médicaments à usage humain au sens de la directive 2001/83/CE.

La proposition est fondée sur l'article 95 du traité CE. L'article 95, qui prescrit l'application de la procédure de codécision visée à l'article 251, constitue la base juridique de la réalisation des objectifs énoncés à l'article 14 du traité, y compris la libre circulation des marchandises (article 14, paragraphe 2), en l'occurrence celle des médicaments à usage humain. Tout en tenant compte du fait que toute réglementation relative à la fabrication et à la distribution de médicaments doit avoir pour objectif fondamental de préserver la santé publique, il convient de réaliser cet objectif par des moyens qui ne fassent pas obstacle à la libre circulation des médicaments à l'intérieur de la Communauté. Depuis l'entrée en vigueur du traité d'Amsterdam, tous les actes législatifs adoptés par le Parlement européen et le Conseil dans ce domaine l'ont été sur la base de cet article, car les différences entre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales en matière de médicaments ont tendance à entraver les échanges intracommunautaires et affectent ainsi directement le fonctionnement du marché intérieur. Toute action visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique est justifiée à un niveau européen lorsqu'il s'agit de prévenir l'apparition d'obstacles ou d'éliminer ceux qui existent.

### **Subsidiarité et proportionnalité**

La proposition se fonde sur l'expérience acquise dans l'application de l'actuel encadrement réglementaire des médicaments en Europe, ainsi que sur les enseignements tirés des exigences imposées aux médicaments pédiatriques et des incitations accordées en faveur de ces produits par la législation américaine et la réglementation européenne sur les médicaments orphelins. Sur la base des informations disponibles, il apparaît qu'il est peu probable que le problème de santé publique qui se pose actuellement dans l'UE en ce qui concerne les médicaments à usage pédiatrique puisse être résolu tant qu'un système législatif spécifique n'aura pas été instauré.

L'action de la Communauté permet de faire le meilleur usage possible des instruments mis en place dans le secteur pharmaceutique pour achever le marché intérieur. En outre, l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique représente une question qui concerne

l'Europe tout entière. Toutefois, les États membres sont appelés à jouer un rôle important dans la réalisation des objectifs de la proposition.

### **Simplification législative et administrative**

Toutes les mesures clés contenues dans la proposition reposent sur l'encadrement réglementaire actuel des médicaments ou visent à renforcer celui-ci. La présente proposition s'articule directement avec cinq actes législatifs communautaires existants, à savoir la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001<sup>2</sup>, qui fixe le cadre réglementaire des médicaments; le règlement (CE) n° 726/04 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004<sup>3</sup>, qui instaure une Agence européenne des médicaments (EMA) et établit la procédure centralisée pour l'autorisation des médicaments; la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, qui définit un cadre pour la réglementation et la réalisation d'essais cliniques dans la Communauté; le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, qui établit un système communautaire de désignation de médicaments comme médicaments orphelins et qui prévoit des incitations destinées à stimuler le développement et l'autorisation de ces médicaments<sup>4</sup>; et le règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992<sup>5</sup>, qui crée le certificat complémentaire de protection.

La présente proposition de règlement établit un cadre juridique précis mais, lorsque des dispositions d'application plus détaillées sont nécessaires, un règlement de la Commission est prévu, et il est proposé que d'autres dispositions soient adoptées par la Commission sous forme de lignes directrices, en concertation avec les États membres, l'EMA et les parties intéressées.

### **Cohérence avec d'autres politiques communautaires**

On veillera à assurer la cohérence avec les activités poursuivies dans les domaines de la recherche-développement et de la protection de la santé et du consommateur.

### **Consultations extérieures**

Les parties intéressées ont été largement consultées au sujet de la présente proposition. Des précisions sur les consultations auxquelles la Commission a procédé sont données dans l'analyse d'impact approfondie qui accompagne la proposition.

### **Évaluation de la proposition: analyse d'impact approfondie**

La présente proposition a fait l'objet d'une analyse d'impact approfondie de la Commission. Cette analyse, qui est fondée sur des données collectées dans le cadre d'une étude réalisée par un prestataire indépendant, est jointe à la proposition.

---

<sup>2</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>3</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>4</sup> JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

<sup>5</sup> JO L 182 du 2.7.1992, p. 1.

### 3. PRESENTATION

On trouvera ci-après une description succincte des principaux éléments de la proposition. Pour une description plus détaillée, on se reportera au document explicatif de la Commission qui est joint à la présente proposition.

#### **Principales mesures prévues dans la proposition**

##### *Le comité pédiatrique*

L'existence d'un comité compétent dans tous les domaines afférents aux médicaments à usage pédiatrique constitue l'élément clé de la proposition et de la mise en œuvre de celle-ci. Le comité pédiatrique sera responsable principalement de l'évaluation et de l'approbation des plans d'investigation pédiatrique et des demandes de dérogation et de report, évoqués plus loin. Il pourra également apprécier la conformité avec les plans d'investigation pédiatrique et être invité à évaluer les résultats d'études. Dans toutes ses activités, il examinera les avantages thérapeutiques importants que pourraient procurer des études sur des enfants, y compris la nécessité d'éviter les études inutiles, il se conformera aux prescriptions communautaires existantes et évitera que l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations soit retardée à cause des exigences appliquées aux études sur des enfants.

##### *Exigences concernant l'autorisation de mise sur le marché*

Le plan d'investigation pédiatrique sera le document sur lequel se fonderont les études sur des enfants, et il devra être approuvé par le comité pédiatrique. Lors de l'évaluation des plans, le comité pédiatrique devra prendre en compte deux principes fondamentaux: d'une part, les études ne doivent être réalisées que si l'on peut en escompter un avantage thérapeutique pour les enfants (en évitant tout double emploi) et, d'autre part, les exigences applicables aux études sur les enfants ne doivent pas avoir pour effet de retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.

Un aspect clé consiste dans une exigence nouvelle, à savoir que les résultats de toutes les études réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé et achevé doivent être présentés au moment des demandes, sauf si une dérogation ou un report a été accordé. Cette disposition clé a été incluse dans la proposition pour garantir que les médicaments à usage pédiatrique soient développés en fonction des besoins thérapeutiques des enfants. Le plan d'investigation pédiatrique constituera la base sur laquelle sera jugé le respect de cette obligation.

##### *Dérogations*

Tous les médicaments développés à l'intention des adultes ne conviennent pas aux enfants ou ne sont pas nécessaires pour traiter ceux-ci, et il importe d'éviter toute étude inutile sur des enfants. Pour tenir compte des situations qui peuvent se présenter, un système de dérogation aux prescriptions précitées est proposé. Dès sa mise en place, le comité pédiatrique entamera ses travaux portant sur l'établissement de listes de dérogations en faveur de médicaments et de classes de médicaments spécifiques. Lorsqu'un produit ne figure pas sur les listes publiées, une procédure simple est proposée à l'intention des sociétés qui souhaitent demander une dérogation.

### *Report du lancement ou de l'achèvement d'études sur des enfants*

Parfois, la réalisation d'études sur des enfants est plus appropriée lorsqu'il existe déjà une certaine expérience dans l'administration d'un produit à des adultes; il arrive également que des études sur des enfants durent plus longtemps que les études sur des adultes. Cela pourrait être le cas pour l'ensemble ou pour une partie seulement de la population pédiatrique. Afin de tenir compte de cette circonstance, il est proposé d'instaurer un système de reports, ainsi qu'une procédure de négociation des reports avec le comité pédiatrique.

### *Procédures d'autorisation de mise sur le marché*

Les procédures instaurées par la législation pharmaceutique existante ne sont pas modifiées par les propositions. Les dispositions exposées ci-dessus feront obligation aux autorités compétentes de vérifier la conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé au stade de validation atteint pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Il appartiendra toujours aux autorités compétentes d'évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments à usage pédiatrique et de statuer sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Pour améliorer la disponibilité de médicaments à usage pédiatrique dans la Communauté, pour tenir compte du fait que les prescriptions de la proposition sont liées à des avantages au niveau communautaire et pour prévenir toute distorsion des échanges dans la Communauté, il est proposé qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché comprenant au moins une indication pédiatrique fondée sur les résultats d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé ait accès à la procédure communautaire centralisée.

### *L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA)*

Afin de créer un instrument propre à encourager la commercialisation de médicaments génériques, un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (Pediatric Use Marketing Autorisation - PUMA) est proposé. Une PUMA suivra les procédures d'autorisation existantes, mais portera spécifiquement sur les médicaments développés en vue d'une utilisation exclusive en pédiatrie.

Un médicament ayant obtenu une PUMA pourra porter la dénomination commerciale existante du produit correspondant qui est autorisé pour les adultes, mais les dénominations de vente de tous les médicaments ayant bénéficié d'une PUMA porteront en indice supérieur la lettre "P" pour en faciliter la reconnaissance et la prescription. Les entreprises pharmaceutiques pourront donc profiter de leur notoriété existante tout en bénéficiant de la protection des données qui va de pair avec toute nouvelle autorisation de mise sur le marché. L'utilité de la période de protection des données qui est liée à l'octroi d'une PUMA peut apparaître plus grande encore à la lumière de la récente jurisprudence de la Cour de justice européenne concernant l'interprétation des règles de protection des données<sup>6</sup>.

Les sociétés qui demanderont une PUMA devront présenter les données nécessaires pour établir la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament spécifiquement chez l'enfant, et ces données devront être collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé. Toutefois, une demande de PUMA pourra faire référence à des données contenues dans le dossier d'un médicament qui est ou a été autorisé dans la Communauté.

---

<sup>6</sup> Affaire C-106/01, Novartis Pharmaceuticals UK, arrêt du 29 avril 2004, non encore publié.

### *Prorogation du certificat complémentaire de protection*

Dans le cas d'un médicament nouveau ou d'un produit couvert par un brevet ou un certificat complémentaire de protection (CCP), si toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé sont respectées, si le produit est autorisé dans tous les États membres et si des indications pertinentes sur les résultats des études sont incluses dans les informations relatives au produit, la prorogation du CCP de six mois sera accordée. Le mécanisme de prorogation consistera dans l'inclusion, dans l'autorisation de mise sur le marché, d'une déclaration attestant que ces mesures ont été respectées. Les sociétés pourront ensuite présenter l'autorisation de mise sur le marché aux offices de brevets, qui accorderont la prorogation du CCP. L'obligation de posséder une autorisation de mise sur le marché dans tous les États membres a pour but de prévenir qu'une société puisse s'assurer des avantages à l'échelon communautaire sans que la santé des enfants en bénéficie également au niveau de la Communauté. Comme les avantages récompensent la réalisation d'études sur des enfants, et non la démonstration qu'un produit est sûr et efficace chez l'enfant, ils seront accordés même si l'indication pédiatrique ne l'est pas. Toutefois, des données pertinentes concernant l'utilisation sur des populations pédiatriques devront être incluses dans les informations relatives aux produits autorisés.

### *Prorogation de l'exclusivité commerciale pour les médicaments orphelins*

Conformément au règlement de l'UE sur les médicaments orphelins, les produits désignés comme médicaments orphelins bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication orpheline. Comme ces produits ne sont souvent pas protégés par un brevet, le bénéfice d'une prorogation du CCP ne peut être appliqué et, lorsque les produits sont protégés par un brevet, la prorogation du CCP constituerait une double incitation. Aussi est-il proposé de porter de dix à douze ans la période d'exclusivité commerciale pour les médicaments orphelins si les prescriptions concernant les données relatives à l'utilisation sur l'enfant sont intégralement respectées.

### *Programme européen de recherche pharmaceutique en pédiatrie (Medicines Investigation for the Children of Europe – MICE)*

Un autre moyen de promouvoir une recherche éthique de grande qualité, propre à favoriser le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique, devrait résider dans le financement d'études sur l'utilisation en pédiatrie de médicaments qui ne sont pas couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection. La Commission a l'intention d'étudier la possibilité d'instaurer un programme de recherche pharmaceutique en pédiatrie, intitulé «Medicines Investigation for the Children of Europe», qui tiendra compte des programmes communautaires existants.

### *Informations sur l'utilisation de médicaments pédiatriques*

L'un des objectifs de la présente proposition est d'accroître l'information disponible sur l'utilisation de médicaments en pédiatrie. Une meilleure disponibilité des informations peut favoriser l'utilisation sûre et efficace de médicaments pédiatriques et, partant, l'amélioration de la santé publique. En outre, la disponibilité de ces informations contribuera à prévenir les doubles emplois et la réalisation d'études inutiles sur des enfants.

La directive sur les essais cliniques instaure une base européenne de données sur les essais cliniques (EudraCT). Il est proposé d'incorporer dans cette base de données des informations

sur l'ensemble des études pédiatriques en cours ou achevées, menées dans la Communauté et dans les pays tiers.

De plus, le comité pédiatrique dressera un inventaire des besoins thérapeutiques des enfants sur la base d'une enquête qui portera sur les utilisations actuelles des médicaments en Europe.

Il est également proposé de créer un réseau communautaire qui relierait les réseaux nationaux et les centres d'essais cliniques en vue de constituer la masse de compétences nécessaire au niveau européen, de faciliter la réalisation d'études, d'accroître la coopération et d'éviter tout double emploi.

Dans certains cas, des sociétés pharmaceutiques ont déjà effectué des essais cliniques sur des enfants, mais souvent, les résultats de ces études n'ont pas été communiqués aux autorités compétentes et n'ont pas donné lieu à l'actualisation des informations relatives aux produits. Dans ces conditions, il est proposé que les études achevées avant l'adoption du présent acte législatif n'ouvrent pas droit aux avantages et aux incitations proposés pour l'UE. Elles devront cependant être prises en compte en ce qui concerne leur conformité aux prescriptions énoncées dans les propositions et les sociétés seront tenues de soumettre les études aux autorités compétentes lorsque la présente proposition aura été adoptée.

#### *Autres mesures*

L'interface entre le comité permanent des médicaments à usage humain, son groupe scientifique consultatif, d'autres comités et groupes de travail communautaires en matière de médicaments et le comité pédiatrique sera gérée par l'EMA. En outre, il est proposé que l'EMA fournisse gratuitement des conseils scientifiques aux promoteurs développant des médicaments à usage pédiatrique.

Les propositions présentées imposeront des charges aux autorités compétentes, et notamment à l'EMA. Il est proposé d'accroître la subvention communautaire à accorder à l'EMA afin de tenir compte des nouvelles tâches. La présente proposition est accompagnée d'une fiche financière.

Proposition de

**RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**

**relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004**

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

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission<sup>7</sup>,

vu l'avis du Comité économique et social européen<sup>8</sup>,

vu l'avis du Comité des régions<sup>9</sup>,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité<sup>10</sup>,

considérant ce qui suit:

- (1) Avant d'être mis sur le marché dans un ou plusieurs États membres, les médicaments à usage humain doivent généralement faire l'objet d'études approfondies, y compris des essais précliniques et cliniques, en vue d'assurer leur sécurité, leur qualité et l'efficacité de leur utilisation sur la population cible.
- (2) Il arrive que de telles études n'aient pas été réalisées en vue d'un usage pédiatrique, et de nombreux médicaments actuellement utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés et autorisés à cet effet. Les forces du marché seules se sont révélées insuffisantes pour stimuler activement la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments adaptés à l'enfant.
- (3) Parmi les problèmes qu'entraîne l'absence de médicaments adaptés à l'enfant, il convient de citer l'information insuffisante sur le dosage – augmentant ainsi les risques d'effets indésirables, et notamment de décès –, le traitement inefficace dû au sous-dosage, le fait de priver l'enfant du bénéfice des avancées thérapeutiques et le recours en pédiatrie à des formulations extemporanées qui peuvent être de qualité médiocre.

---

<sup>7</sup> JO C [...] du [...], p. [...].

<sup>8</sup> JO C [...] du [...], p. [...].

<sup>9</sup> JO C [...] du [...], p. [...].

<sup>10</sup> JO C [...] du [...], p. [...].

- (4) Le présent règlement a pour but de favoriser le développement de médicaments pédiatriques, d'assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches offrant toutes les garanties éthiques et de qualité et qu'ils soient dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et enfin d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments chez les diverses populations pédiatriques. Il importe d'atteindre ces objectifs sans soumettre des enfants à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.
- (5) S'il est vrai que toute réglementation relative à des médicaments doit viser fondamentalement à préserver la santé publique, cet objectif doit être réalisé par des moyens qui n'entravent pas la libre circulation des médicaments à l'intérieur de la Communauté. Les différences qui existent entre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales sur les médicaments ont tendance à gêner les échanges intracommunautaires et affectent donc directement le fonctionnement du marché intérieur. Toute action visant à promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments à usage pédiatrique est donc justifiée dès lors qu'il s'agit d'éliminer ces obstacles ou d'en prévenir l'apparition. L'article 95 du traité constitue par conséquent la base juridique appropriée.
- (6) La mise en place d'un système associant obligations, récompenses et incitations s'est révélée nécessaire pour atteindre ces objectifs. La nature précise des obligations, récompenses et incitations doit tenir compte du statut du médicament en cause. Le présent règlement doit s'appliquer à l'ensemble des médicaments dont les enfants ont besoin, de sorte que son champ d'application doit s'étendre aux produits en cours de développement et non encore autorisés, aux produits autorisés qui sont encore protégés par des droits de propriété intellectuelle et aux produits autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle.
- (7) Les préoccupations suscitées par la conduite d'essais sur la population pédiatrique doivent être mises en balance avec les préoccupations éthiques que peut susciter l'administration de médicaments à une population sur laquelle ils n'ont pas encore été testés. Il peut être remédié en toute sécurité aux risques que l'usage de médicaments non testés chez l'enfant représente pour la santé publique en procédant à l'étude de médicaments destinés à l'enfant. Ces médicaments doivent être rigoureusement contrôlés et surveillés par l'application des exigences spécifiques visant à protéger les enfants qui participent à des essais cliniques dans la Communauté, énoncées dans la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain<sup>11</sup>.
- (8) Il convient d'instituer un comité scientifique, le comité pédiatrique, au sein de l'Agence européenne des médicaments (ci-après «l'Agence») qui détienne le savoir-faire et la compétence nécessaires pour développer et évaluer tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques. Le comité pédiatrique doit être principalement chargé de l'évaluation et de l'approbation de plans d'investigation pédiatrique et du système de dérogations et de reports y afférents, tout en jouant un rôle central dans le cadre des diverses mesures de soutien instaurées par le présent règlement. Dans toutes

---

<sup>11</sup> JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

ses activités, le comité pédiatrique doit évaluer les bénéfices thérapeutiques potentiels importants des études pédiatriques, y compris la nécessité d'éviter les études inutiles. Il doit observer les prescriptions communautaires existantes, et notamment la directive 2001/20/CE et la ligne directrice E11 de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) relative au développement de médicaments pédiatriques, tout en évitant que les exigences appliquées aux études pédiatriques retardent l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.

- (9) Il convient d'établir les procédures à suivre par l'Agence pour approuver ou modifier un plan d'investigation pédiatrique, qui est le document sur lequel doivent reposer le développement et l'autorisation de médicaments pédiatriques. Le plan d'investigation pédiatrique doit contenir un calendrier détaillé et décrire les mesures proposées en vue de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique. Cette dernière étant en fait constituée de plusieurs sous-populations, le plan d'investigation pédiatrique doit préciser les sous-populations à étudier, les moyens à mettre en œuvre et les délais à respecter.
- (10) L'introduction du plan d'investigation pédiatrique dans le cadre juridique des médicaments à usage humain vise à assurer que le développement de médicaments pédiatriques fasse désormais partie intégrante du développement de médicaments dans le contexte du programme de développement de produits pour adultes. Aussi convient-il de présenter les plans d'investigation pédiatrique à un stade précoce du développement du produit afin que les études pédiatriques puissent être conduites en temps opportun avant le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché.
- (11) Il est nécessaire de prévoir, dans le cas de médicaments nouveaux et de médicaments autorisés qui sont protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, l'obligation de présenter les résultats d'études pédiatriques réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé pour obtenir la validation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une demande portant sur une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. C'est sur la base du plan d'investigation pédiatrique que doit être évalué le respect de cette obligation. Cependant, celle-ci ne doit pas être applicable aux médicaments génériques ou aux médicaments biologiques similaires et aux médicaments autorisés selon la procédure de l'usage médical bien établi, ni aux médicaments homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes, autorisés selon les procédures d'enregistrement simplifiées prévues par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>12</sup>.
- (12) Afin de garantir que la recherche pédiatrique soit conduite exclusivement pour répondre aux besoins thérapeutiques des enfants, il est nécessaire d'établir des procédures permettant à l'Agence de déroger à cette obligation pour des produits spécifiques ou pour certaines classes ou parties de classes de médicaments, les dérogations devant être ensuite publiées par l'Agence. L'évolution de la science et de la médecine exige que les listes des dérogations puissent être modifiées. Cependant, si une dérogation est révoquée, l'obligation ne doit pas s'appliquer pendant une certaine

---

<sup>12</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2004/27/CE (JO L 136 du 30.4.2004, p. 34).

période pour que l'on dispose au moins du temps nécessaire à l'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique et que des études pédiatriques puissent être entamées avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

- (13) Dans certains cas, l'Agence doit retarder la mise en œuvre ou l'achèvement de la totalité ou d'une partie des mesures figurant dans un plan d'investigation pédiatrique afin d'assurer que la recherche offre toutes les garanties éthiques et de sécurité et que l'obligation de présenter des données issues d'études pédiatriques ne soit pas de nature à bloquer ou à retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.
- (14) À titre d'incitation, l'Agence doit conseiller gratuitement les promoteurs qui développent des médicaments pédiatriques. Pour assurer la cohérence scientifique, elle doit coordonner l'action du comité pédiatrique et celle du groupe scientifique consultatif du comité des médicaments à usage humain, et gérer les relations entre le comité pédiatrique et les autres comités et groupes de travail communautaires actifs dans le domaine pharmaceutique.
- (15) Il n'y a pas lieu de modifier les procédures existantes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain. Cependant, l'obligation de présenter les résultats d'études pédiatriques conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé a pour effet que les autorités compétentes doivent vérifier la conformité au plan d'investigation approuvé ainsi que toute dérogation ou tout report au stade de validation atteint pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché. L'évaluation de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des médicaments pédiatriques et la délivrance des autorisations de mise sur le marché doivent rester du ressort des autorités compétentes. Il importe de prévoir la possibilité de demander l'avis du comité pédiatrique sur la conformité, ainsi que sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments pédiatriques.
- (16) Afin d'informer les professionnels de la santé et les patients sur la sécurité et l'efficacité de l'usage pédiatrique des médicaments, et dans l'intérêt de la transparence, des précisions concernant les résultats des études pédiatriques et la situation des plans d'investigation pédiatrique, des dérogations et des reports doivent être incluses dans les informations relatives au produit. Lorsque toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique ont été réalisées, mention doit en être faite dans l'autorisation de mise sur le marché, et leur réalisation doit servir de base à l'octroi des récompenses dont les entreprises peuvent bénéficier en cas de conformité.
- (17) Afin de distinguer les médicaments dont l'utilisation en pédiatrie est autorisée à l'issue de la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et d'en permettre la prescription, il doit être prévu que la dénomination des médicaments bénéficiant d'une indication pédiatrique sur la base d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé soit suivie en indice supérieur de la lettre «P» de couleur bleue, entourée du contour d'une étoile, de couleur bleue également.
- (18) Afin de mettre en œuvre des mesures d'incitation en faveur des produits autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, il est nécessaire de créer un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Celle-ci doit être délivrée sur la base des procédures existantes d'autorisation de mise sur le marché, mais doit s'appliquer aux seuls médicaments développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique. Un

médicament bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché à usage pédiatrique doit pouvoir porter la même dénomination commerciale que le produit correspondant autorisé pour l'adulte afin de profiter de la notoriété de ce produit, tout en bénéficiant de l'exclusivité des données associée à une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

- (19) Une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique doit comprendre des données relatives à l'usage du produit chez la population pédiatrique, collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé. Ces données peuvent provenir de la littérature publiée ou d'études nouvelles. Une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique doit aussi pouvoir se référer à des données contenues dans le dossier d'un médicament qui est ou a été autorisé dans la Communauté. Cette disposition doit inciter encore davantage les petites et moyennes entreprises, y compris les fabricants de médicaments génériques, à développer des médicaments pédiatriques non protégés par un brevet.
- (20) Le présent règlement doit prévoir des mesures visant à garantir un accès aussi large que possible de la population communautaire aux nouveaux médicaments testés et adaptés à un usage pédiatrique, et à réduire au minimum le risque que des récompenses et incitations communautaires soient accordées en excluant certaines parties de la population pédiatrique communautaire de l'accès à un médicament nouvellement autorisé. Une demande d'autorisation de mise sur le marché, y compris en vue d'un usage pédiatrique, qui contient les résultats d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, doit pouvoir bénéficier de la procédure centralisée communautaire prévue aux articles 5 à 15 du 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 à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments<sup>13</sup>.
- (21) Lorsqu'un plan d'investigation pédiatrique approuvé a abouti à l'autorisation d'une indication pédiatrique pour un produit déjà mis sur le marché pour d'autres indications, il y a lieu de faire obligation au titulaire de l'autorisation de mettre le produit sur le marché en tenant compte des informations pédiatriques dans les deux ans suivant la date d'approbation de l'indication. Il convient que cette exigence ne porte que sur des produits déjà autorisés et pas sur des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
- (22) Il importe d'établir une procédure optionnelle permettant d'obtenir un avis unique au niveau communautaire en ce qui concerne un médicament autorisé au niveau national dès lors que des données pédiatriques collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé font partie de la demande d'autorisation de mise sur le marché. À cet effet, la procédure prévue aux articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE peut être appliquée. Elle permettra l'adoption d'une décision harmonisée communautaire relative à l'usage pédiatrique du médicament et son inclusion dans toute information nationale relative au produit.

---

<sup>13</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

- (23) Il est essentiel de veiller à ce que les mécanismes de pharmacovigilance soient adaptés pour répondre aux problèmes particuliers que pose la collecte de données sur la sécurité chez l'enfant, y compris des données sur les éventuels effets à long terme. L'efficacité chez l'enfant peut également exiger une étude complémentaire après la délivrance de l'autorisation. Aussi toute demande d'autorisation de mise sur le marché incluant les résultats d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé doit-elle obligatoirement préciser les modalités proposées par le demandeur pour assurer le suivi à long terme des effets indésirables éventuels du médicament, ainsi que de son efficacité sur la population pédiatrique. En outre, s'il existe des motifs de préoccupation particuliers, le demandeur doit pouvoir être invité à présenter et à mettre en œuvre un système de gestion des risques et/ou à mener des études spécifiques après la mise sur le marché pour que l'autorisation de mise sur le marché puisse lui être octroyée.
- (24) Dans le cas des produits pour lesquels des données pédiatriques doivent être présentées, si toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé sont réalisées, si le produit est autorisé dans tous les États membres et si des données pertinentes sur les résultats des études sont incluses dans les informations relatives au produit, une récompense doit être accordée sous la forme d'une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection, instauré par le règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil<sup>14</sup>.
- (25) Comme les avantages octroyés visent à récompenser la réalisation d'études pédiatriques et non la démonstration de la sécurité et de l'efficacité chez l'enfant, ils doivent être accordés même si l'indication pédiatrique n'est pas autorisée. Cependant, pour améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments chez la population pédiatrique, il convient d'inclure dans les informations relatives au produit autorisé des données pertinentes concernant l'utilisation sur des populations pédiatriques.
- (26) Conformément au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins<sup>15</sup>, les médicaments désignés comme médicaments orphelins bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans lors de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché avec l'indication orpheline. Comme ces produits ne sont souvent pas protégés par un brevet, la récompense sous forme de prorogation du certificat complémentaire de protection ne peut pas être appliquée et, lorsqu'ils sont protégés par un brevet, une telle prorogation constituerait une double incitation. C'est pourquoi, dans le cas des médicaments orphelins, au lieu d'une prorogation du certificat complémentaire de protection, la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin doit être portée de dix à douze ans si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage pédiatrique sont intégralement respectées.
- (27) Les mesures prévues au présent règlement ne doivent pas exclure l'octroi d'autres incitations ou récompenses. Afin d'assurer la transparence des différentes mesures existant au niveau communautaire et dans les États membres, la Commission doit dresser une liste détaillée de l'ensemble des incitations disponibles, sur la base

---

<sup>14</sup> JO L 182 du 2.7.1992, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par l'acte d'adhésion de 2003.

<sup>15</sup> JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.

d'informations communiquées par les États membres. Les mesures prévues par le présent règlement, y compris l'approbation des plans d'investigation pédiatrique, ne doivent pas pouvoir être invoquées pour bénéficier d'autres incitations communautaires destinées à soutenir la recherche, telles que le financement de projets de recherche au titre des programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration.

- (28) Afin d'améliorer la disponibilité d'informations sur l'usage pédiatrique des médicaments et d'éviter la répétition d'études pédiatriques qui n'ajoutent rien au savoir collectif, la base européenne de données prévue à l'article 11 de la directive 2001/20/CE doit comprendre un répertoire des études pédiatriques en cours, achevées ou auxquelles il a été mis fin prématurément, menées tant dans la Communauté que dans les pays tiers.
- (29) Après avoir consulté la Commission, les États membres et les parties intéressées, le comité pédiatrique doit dresser l'inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie et en assurer la mise à jour régulière. L'inventaire doit identifier les médicaments existants qui sont utilisés en pédiatrie et mettre en évidence les besoins thérapeutiques de l'enfant et les priorités en matière de recherche-développement. Les entreprises doivent ainsi pouvoir détecter aisément les opportunités de développement économique, le comité pédiatrique doit pouvoir mieux juger de la nécessité des médicaments et des études lorsqu'il évalue des projets de plans d'investigation pédiatrique, de dérogation et de report, et les professionnels de la santé et les patients doivent disposer d'une source d'informations susceptible d'éclairer leurs décisions en matière de choix de médicaments.
- (30) Les essais cliniques sur la population pédiatrique peuvent requérir un savoir-faire, une méthodologie et, parfois, des infrastructures spécifiques, et doivent être conduits par des chercheurs dûment qualifiés. Un réseau établissant le lien entre les initiatives et les centres d'études nationaux et européens existants, et destiné à réunir les compétences nécessaires au niveau européen, faciliterait la coopération et permettrait de prévenir tout double emploi en matière d'études. Ce réseau doit contribuer à renforcer les fondations de l'Espace européen de la recherche dans le contexte des programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration, bénéficier à la population pédiatrique et représenter une source d'information et de savoir-faire pour l'industrie.
- (31) Dans le cas de certains produits autorisés, il se peut que des entreprises pharmaceutiques disposent déjà de données sur la sécurité et l'efficacité des médicaments utilisés en pédiatrie. Afin d'améliorer la disponibilité d'informations relatives à l'usage des médicaments chez les populations pédiatriques, les entreprises qui détiennent de telles données doivent être tenues de les communiquer à toutes les autorités compétentes des États membres où le produit est autorisé. Il est possible d'évaluer les données et, le cas échéant, des indications doivent être incluses dans les informations accompagnant les produits autorisés et destinés aux professionnels de la santé et aux patients.
- (32) Il convient de prévoir un financement communautaire de toutes les activités du comité pédiatrique et de l'Agence résultant de la mise en œuvre du présent règlement, à savoir notamment l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique, les dispenses de

redevances pour les conseils scientifiques, ainsi que les mesures d'information et de transparence, y compris la base de données sur les études pédiatriques et le réseau.

- (33) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission<sup>16</sup>.
- (34) Il y a donc lieu de modifier le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 en conséquence,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

## **Titre I**

### **Dispositions introductives**

#### **Chapitre 1**

#### **Objet et définitions**

##### *Article premier*

Le présent règlement établit des règles relatives au développement de médicaments à usage humain en vue de répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques de la population pédiatrique, sans soumettre des enfants à des essais cliniques inutiles, et en conformité avec la directive 2001/20/CE.

##### *Article 2*

Outre les définitions figurant à l'article 1<sup>er</sup> de la directive 2001/83/CE, les définitions suivantes sont applicables aux fins du présent règlement:

1. «population pédiatrique»: la partie de la population dont l'âge ne dépasse pas dix-huit ans;
2. «*plan d'investigation pédiatrique*»: un programme de recherche et de développement visant à assurer que les données nécessaires sont collectées pour déterminer les conditions d'autorisation d'un médicament destiné à la population pédiatrique;
3. «*médicament autorisé avec une indication pédiatrique*»: médicament dont l'utilisation est autorisée sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et pour lequel des informations détaillées concernant l'indication autorisée sont indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 11 de la directive 2001/83/CE.

---

<sup>16</sup> JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

## **Chapitre 2**

### **Comité pédiatrique**

#### *Article 3*

1. Un comité pédiatrique est institué au sein de l'Agence européenne des médicaments instaurée en application du règlement (CE) n° 726/2004, ci-après dénommée «l'Agence».

L'Agence assure le secrétariat du comité pédiatrique et lui apporte un appui technique et scientifique.

2. Sauf indication contraire dans le présent règlement, le règlement (CE) n° 726/2004 est applicable au comité pédiatrique.
3. Le directeur exécutif de l'Agence veille à assurer une coordination appropriée entre le comité pédiatrique, d'une part, et le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif, d'autre part.

L'Agence définit des procédures spécifiques en vue d'éventuelles consultations entre eux.

#### *Article 4*

1. Le comité pédiatrique est composé de:
  - a) cinq membres du comité des médicaments à usage humain, désignés par celui-ci;
  - b) une personne désignée par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée par des membres désignés par le comité des médicaments à usage humain;
  - c) six personnes désignées par la Commission sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt afin de représenter les pédiatres et les intérêts des associations de patients.

Aux fins du point b), les États membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'Agence, afin d'assurer que la composition définitive du comité pédiatrique couvre les domaines scientifiques pertinents pour les médicaments pédiatriques, à savoir au moins: le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, la pharmacie pédiatrique, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, la pharmacovigilance et l'éthique.

2. Les membres du comité pédiatrique sont nommés pour un mandat de trois ans, renouvelable. Lors des réunions du comité pédiatrique, ils peuvent être accompagnés d'experts.

3. Le comité pédiatrique élit son président parmi ses membres pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.
4. Les noms et les qualifications scientifiques des membres sont publiés par l'Agence.

#### *Article 5*

1. Lors de l'élaboration de ses avis, le comité pédiatrique met tout en œuvre pour parvenir à un consensus scientifique. Si ce consensus ne peut être atteint, l'avis est constitué par la position de la majorité des membres et les positions divergentes, avec leurs motifs.
2. Le comité pédiatrique établit son règlement intérieur en vue de l'accomplissement de ses tâches. Le règlement intérieur entre en vigueur après avis favorable du conseil d'administration de l'Agence et, ensuite, de la Commission.
3. Des représentants de la Commission, le directeur exécutif de l'Agence ou les représentants de ce dernier sont habilités à participer à toutes les réunions du comité pédiatrique.

#### *Article 6*

Les membres du comité pédiatrique et ses experts s'engagent à agir au service de l'intérêt public et dans un esprit d'indépendance. Ils ne détiennent pas, dans l'industrie pharmaceutique, des intérêts financiers ou autres qui seraient de nature à compromettre leur impartialité.

Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec l'industrie pharmaceutique est déclaré dans un registre tenu par l'Agence et accessible au public. Ce registre est mis à jour annuellement.

À chaque réunion, les membres du comité pédiatrique et ses experts déclarent les intérêts particuliers qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance, compte tenu des points inscrits à l'ordre du jour.

Même après la cessation de leurs fonctions, les membres du comité pédiatrique et ses experts s'abstiennent de divulguer les informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.

#### *Article 7*

1. Les missions du comité pédiatrique sont notamment les suivantes:
  - a) évaluer le contenu de tout plan d'investigation pédiatrique portant sur un médicament, qui lui est soumis en vertu du présent règlement, et émettre un avis à ce sujet;
  - b) évaluer les dérogations et les reports, et émettre un avis à ce sujet;

- c) évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain, d'une autorité compétente ou du demandeur, la conformité d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au plan d'investigation pédiatrique approuvé en cause et émettre un avis à ce sujet;
  - d) évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain ou d'une autorité compétente, toute donnée recueillie conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé et émettre un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique;
  - e) formuler des conseils sur le contenu et le format des données à collecter pour l'enquête visée à l'article 41 et dresser l'inventaire des besoins thérapeutiques visés à l'article 42;
  - f) assister et conseiller l'Agence en ce qui concerne l'établissement du réseau européen visé à l'article 43;
  - g) prêter son assistance scientifique lors de l'élaboration de tout document afférent à la réalisation des objectifs du présent règlement;
  - h) formuler, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou à la demande de la Commission, des conseils relatifs à toute question liée aux médicaments pédiatriques.
2. Dans l'exercice de ses fonctions, le comité pédiatrique examine si les études proposées permettent d'escompter un bénéfice thérapeutique important pour la population pédiatrique.

## **Titre II**

### **Prescriptions applicables aux autorisations de mise sur le marché**

#### **Chapitre 1**

#### **Prescriptions générales**

##### *Article 8*

1. Une demande d'autorisation de mise sur le marché, présentée en application de l'article 6 de la directive 2001/83/CE et portant sur un médicament à usage humain qui n'est pas autorisé dans la Communauté à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'est réputée valable que si elle comprend, en plus des renseignements et documents visés à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, l'un des éléments suivants:
- a) les résultats de toutes les études effectuées et des informations précises sur les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé;
  - b) une décision de l'Agence accordant une dérogation spécifique au produit;

- c) une décision de l'Agence accordant une dérogation par classe;
- d) une décision de l'Agence accordant un report.

Aux fins du point a), la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique concerné accompagne également la demande.

- 2. Les documents présentés conformément au paragraphe 1 couvrent conjointement tous les sous-ensembles de la population pédiatrique.

#### *Article 9*

Dans le cas de médicaments autorisés qui sont couverts par un certificat complémentaire de protection, conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ou par un brevet pouvant donner lieu à l'octroi d'un certificat complémentaire de protection, l'article 8 du présent règlement est applicable aux demandes d'autorisation de nouvelles indications, y compris des indications pédiatriques, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouvelles voies d'administration.

#### *Article 10*

Les articles 8 et 9 ne sont pas applicables aux produits autorisés en vertu des articles 10, 10 *bis*, 13 à 16 et 16 *bis* à 16 *decies* de la directive 2001/83/CE.

#### *Article 11*

En concertation avec les États membres, l'Agence et les autres parties intéressées, la Commission arrête les modalités concernant le format et le contenu que doivent respecter les demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et les demandes de dérogation ou de report pour pouvoir être jugées valables.

## **Chapitre 2 Dérogations**

#### *Article 12*

- 1. Il est dérogé à l'obligation de présenter les informations visées à l'article 8, paragraphe 1, point a), pour des médicaments spécifiques ou pour certaines classes de médicaments, s'il est établi que l'une des conditions suivantes est remplie:
  - a) le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'offre probablement pas de garantie d'efficacité ou de sécurité pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique;
  - b) la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments en cause sont destinés n'existe que chez des populations adultes;

- c) le médicament en cause n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.
2. Lors de l'octroi de la dérogation prévue au paragraphe 1, il peut être fait référence uniquement à un ou plusieurs sous-ensembles précis de la population pédiatrique, à une ou plusieurs indications thérapeutiques précises ou à une combinaison des deux.

#### *Article 13*

Le comité pédiatrique peut, de sa propre initiative et dans les cas visés à l'article 12, paragraphe 1, adopter un avis préconisant qu'une dérogation, telle que visée à l'article 12, paragraphe 1, soit accordée pour une classe de produits ou un produit spécifique.

Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable. Dans le cas d'une dérogation par classe, seul l'article 26, paragraphe 4, est applicable.

#### *Article 14*

1. Le demandeur peut, dans les cas visés à l'article 12, paragraphe 1, solliciter de l'Agence une dérogation spécifique pour un produit.
2. Dans les soixante jours suivant la réception de la demande, le comité pédiatrique adopte un avis préconisant ou non l'octroi d'une dérogation spécifique pour un produit.

Tant le demandeur que le comité pédiatrique peuvent demander la tenue d'une réunion au cours de cette période de soixante jours.

Le cas échéant, le comité pédiatrique peut inviter le demandeur à compléter les renseignements et documents soumis. Lorsque le comité pédiatrique fait usage de cette faculté, le délai de soixante jours est suspendu jusqu'à ce que les renseignements complémentaires demandés aient été fournis.

3. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable. L'Agence en informe le demandeur dans les meilleurs délais. Le demandeur est informé des raisons qui motivent les conclusions formulées.

#### *Article 15*

1. L'Agence tient une liste de toutes les dérogations.
2. Le comité pédiatrique peut, à tout moment, adopter un avis préconisant la révision d'une dérogation accordée.

En cas de modification touchant une dérogation spécifique à un produit, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable.

En cas de modification touchant une dérogation par classe, l'article 26, paragraphe 5, est applicable.

3. Lorsqu'une dérogation spécifique à un produit ou une dérogation par classe est révoquée, les dispositions des articles 8 et 9 ne sont pas applicables pendant une durée de trente-six mois à compter de la date à laquelle cette dérogation est rayée de la liste des dérogations.

## **Chapitre 3**

### **Plan d'investigation pédiatrique**

#### **SECTION 1**

#### **DEMANDES D'APPROBATION**

##### *Article 16*

1. L'opérateur qui a l'intention d'introduire une demande conformément à l'article 8, paragraphe 1, points a) ou d), élabore un plan d'investigation pédiatrique et le soumet à l'Agence, accompagné d'une demande d'approbation.
2. Le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique qui peuvent être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise en vue d'adapter la formulation du médicament de façon à rendre l'utilisation de celui-ci plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique.

##### *Article 17*

1. Dans le cas des demandes visées aux articles 8 et 9, le plan d'investigation pédiatrique, accompagné d'une demande d'approbation, est présenté, sauf exception dûment justifiée, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes, telles que visées à la partie I, section 5.2.3, de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, afin d'assurer qu'un avis sur l'utilisation du médicament en cause sur la population pédiatrique puisse être rendu au moment de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de toute autre demande concernée.
2. Dans les trente jours suivant la réception de la demande visée au paragraphe 1, l'Agence vérifie la validité de la demande et rédige un rapport succinct à l'intention du comité pédiatrique.
3. Si elle le juge opportun, l'Agence peut inviter le demandeur à présenter des renseignements et documents supplémentaires, auquel cas le délai de trente jours est suspendu jusqu'à ce que les informations supplémentaires demandées aient été fournies.

### *Article 18*

1. Dans les soixante jours suivant la réception d'une proposition de plan d'investigation pédiatrique valide, le comité pédiatrique adopte un avis dans lequel il se prononce sur la question de savoir si les études envisagées permettront la collecte des données nécessaires déterminant les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé sur la population pédiatrique ou certains sous-ensembles de celle-ci, ainsi que sur la question de savoir si les bénéfices thérapeutiques anticipés justifient les études envisagées.

Au cours de cette période, tant le demandeur que le comité pédiatrique peuvent demander la tenue d'une réunion.

2. Au cours de la période de soixante jours visée au paragraphe 1, le comité pédiatrique peut inviter le demandeur à proposer des modifications du plan, le délai visé au paragraphe 1 pour l'adoption de l'avis définitif étant alors prorogé de soixante jours au maximum. Dans ce cas, le demandeur ou le comité pédiatrique peuvent solliciter la tenue d'une réunion supplémentaire avant la fin de la période. Le délai est suspendu jusqu'à ce que les informations supplémentaires demandées aient été fournies.

### *Article 19*

Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, favorable ou défavorable, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable.

### *Article 20*

Si, après avoir examiné un plan d'investigation pédiatrique, le comité pédiatrique estime que les dispositions de l'article 12, paragraphe 1, points a), b) ou c), s'appliquent au médicament concerné, il adopte un avis défavorable, conformément à l'article 18, paragraphe 1.

Dans ce cas, le comité pédiatrique adopte un avis favorable à l'octroi d'une dérogation au titre de l'article 13, après quoi la procédure prévue au chapitre 4 est applicable.

## **SECTION 2 REPORTS**

### *Article 21*

1. Au moment de présenter le plan d'investigation pédiatrique conformément à l'article 17, paragraphe 1, le demandeur peut solliciter le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans ce plan. Il motive sa demande par des raisons scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique.

En tout état de cause, un report est accordé lorsqu'il y a lieu d'effectuer des études sur l'adulte avant d'entamer des études sur la population pédiatrique ou lorsque la réalisation d'études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite d'études sur l'adulte.

2. Sur la base de l'expérience acquise à la suite de la mise en œuvre du présent article, la Commission peut adopter des dispositions conformément à la procédure visée à l'article 51, paragraphe 2, en vue de préciser la définition des motifs d'octroi d'un report.

#### *Article 22*

1. Au moment d'adopter un avis favorable conformément à l'article 18, paragraphe 1, le comité pédiatrique, agissant de sa propre initiative ou sur requête formulée par le demandeur au titre de l'article 21, adopte un avis, si les conditions visées à l'article 21 sont remplies, en faveur du report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique.

Tout avis favorable à un report précise les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement des mesures concernées.

2. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis favorable à un report, conformément au paragraphe 1, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable.

### **SECTION 3**

#### **MODIFICATION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE**

#### *Article 23*

Si, après la prise de la décision approuvant le plan d'investigation pédiatrique, le demandeur éprouve des difficultés à mettre en œuvre ce plan, de sorte que celui-ci devient irréalisable ou n'est plus approprié, il peut proposer au comité pédiatrique des modifications ou solliciter un report ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée. Le comité pédiatrique examine les modifications et adopte un avis qui en préconise le refus ou l'acceptation. Dès que le comité pédiatrique adopte un avis, favorable ou défavorable, la procédure prévue au chapitre 4 est applicable.

### **SECTION 4**

#### **CONFORMITE AU PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE**

#### *Article 24*

Dans les cas suivants, le comité pédiatrique peut être invité à émettre un avis sur la question de savoir si les études effectuées par le demandeur sont conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé:

- a) par le demandeur, avant la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de modification, visée aux articles 8 et 9 respectivement;
- b) par l'Agence ou par l'autorité compétente, lors de la validation d'une demande visée au point a), qui ne comprend pas l'adoption d'un avis concernant la conformité, adopté à la suite d'une demande présentée conformément au point a);
- c) par le comité des médicaments à usage humain ou par l'autorité compétente, lors de l'évaluation d'une demande visée au point a), lorsqu'il existe un doute concernant la conformité et qu'un avis n'a pas encore été rendu à la suite d'une demande présentée conformément aux points a) ou b).

Les États membres tiennent compte de ces avis.

Lorsque le comité pédiatrique est invité à rendre un avis conformément au premier alinéa, il rend cet avis dans les soixante jours suivant la réception de la demande.

#### *Article 25*

Si, lors de l'évaluation scientifique d'une application valide, l'autorité compétente estime que les études ne sont pas conformes au plan d'investigation pédiatrique approuvé, le produit ne peut prétendre aux récompenses prévues aux articles 36 et 37.

## **Chapitre 4 Procédure**

#### *Article 26*

1. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis du comité pédiatrique, le demandeur peut saisir l'Agence d'une demande écrite, justifiée de manière détaillée, visant à un nouvel examen de l'avis.
2. Dans les trente jours suivant la réception d'une demande de nouvel examen, conformément au paragraphe 1, le comité pédiatrique, après avoir désigné un nouveau rapporteur, rend un nouvel avis confirmant ou modifiant l'avis antérieur. L'avis est dûment motivé et les raisons motivant la conclusion formulée sont annexées au nouvel avis, qui a un caractère définitif.
3. Si, au cours de la période de trente jours visée au paragraphe 1, le demandeur ne sollicite pas un nouvel examen, l'avis du comité pédiatrique devient définitif.
4. L'Agence adopte une décision dans les meilleurs délais. Cette décision est communiquée au demandeur.
5. Dans le cas d'une dérogation par classe, telle que visée à l'article 13, l'Agence adopte une décision qui est publiée.

## **Chapitre 5**

### **Dispositions diverses**

#### *Article 27*

Avant la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique et au cours de la mise en œuvre de celui-ci, le promoteur d'un médicament à usage pédiatrique peut demander conseil à l'Agence au sujet de la conception et de la réalisation des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique, conformément à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004.

En outre, le promoteur peut solliciter des conseils sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et des systèmes de gestion des risques, visés à l'article 35.

Les conseils donnés par l'Agence en vertu du présent article ne donnent lieu à aucun paiement.

### **Titre III**

#### **Procédures d'autorisation de mise sur le marché**

#### *Article 28*

Sauf indication contraire dans le présent titre, les procédures d'autorisation de mise sur le marché concernant les autorisations de mise sur le marché couvertes par le présent titre sont régies par les dispositions du règlement (CE) n° 726/2004 ou de la directive 2001/83/CE.

### **Chapitre 1**

#### **Procédures d'autorisation de mise sur le marché pour les demandes relevant du champ d'application des articles 8 et 9**

#### *Article 29*

1. Les demandes peuvent être présentées conformément à la procédure prévue aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004 pour une autorisation de mise sur le marché, telle que visée à l'article 8, paragraphe 1, du présent règlement qui comprend une ou plusieurs indications pédiatriques sélectionnées sur la base d'études effectuées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

Quand l'autorisation est accordée, les résultats de ces études sont inclus dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, figurent sur la notice du médicament, que toutes les indications pédiatriques en cause aient été approuvées ou non.

2. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée ou modifiée, toute dérogation ou tout report qui a été accordé conformément au présent règlement est consigné dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, sur la notice du médicament concerné.
3. Si la demande est conforme à toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, et si le résumé des caractéristiques du produit reflète les résultats d'études effectuées selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé, l'autorité compétente inclut dans l'autorisation de mise sur le marché une déclaration indiquant que la demande est conforme au plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme.

#### *Article 30*

Dans le cas des médicaments autorisés au titre de la directive 2001/83/CE, une demande telle que visée à l'article 9 du présent règlement peut être présentée, conformément à la procédure prévue aux articles 32, 33 et 34 de la directive 2001/83/CE, en vue de l'autorisation d'une nouvelle indication, y compris la prorogation d'une autorisation d'utilisation sur la population pédiatrique, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'une nouvelle voie d'administration.

La demande est conforme à l'exigence énoncée à l'article 8, paragraphe 1, point a).

La procédure est limitée à l'évaluation des sections spécifiques du résumé des caractéristiques du produit qui doivent être modifiées.

## **Chapitre 2**

### **Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique**

#### *Article 31*

1. Aux fins du présent règlement, on entend par autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique toute autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui n'est pas couvert par un certificat complémentaire de protection conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ni par un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage approprié, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration du produit en cause.
2. La présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est sans préjudice du droit de demander une autorisation de mise sur le marché pour d'autres indications.
3. Toute demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accompagnée des renseignements et documents nécessaires pour établir la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit chez l'enfant, y compris les données spécifiques éventuellement requises pour justifier le dosage approprié, la forme

pharmaceutique ou la voie d'administration du produit, conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

La demande est également accompagnée de la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique en cause.

4. Lorsqu'un médicament est ou a été autorisé dans un État membre ou dans la Communauté, il peut être fait référence, le cas échéant, aux données contenues dans le dossier de ce produit, conformément à l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, dans une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
5. Le médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée peut conserver la dénomination de tout médicament qui contient le même principe actif et pour lequel le même opérateur a obtenu une autorisation en vue d'un usage chez l'adulte.

#### *Article 32*

Sans préjudice de l'article 3, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004, une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique peut être faite conformément à la procédure prévue aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004.

### **Chapitre 3 Identification**

#### *Article 33*

Lorsqu'un médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché avec indication pédiatrique, accordée sur la base des résultats d'études effectuées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé, l'étiquette porte la dénomination du médicament, suivie en exposant de la lettre «P» de couleur bleue, entourée du contour d'une étoile également de couleur bleue, pour toute présentation pédiatrique.

Le premier alinéa est applicable, que la dénomination du médicament soit un nom de fantaisie ou la dénomination commune, telle que visée à l'article 1<sup>er</sup>, points 20) et 21) respectivement, de la directive 2001/83/CE.

### **Titre IV Exigences applicables après l'autorisation**

#### *Article 34*

Quand des médicaments sont autorisés avec une indication pédiatrique après la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que ces produits ont déjà été mis sur le marché pour d'autres indications, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met le

produit sur le marché dans les deux années suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique, en tenant compte de cette dernière.

#### *Article 35*

1. Dans les cas suivants, outre les exigences normales de surveillance après la mise sur le marché, le demandeur fournit des informations précises sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi de l'efficacité et des éventuels effets indésirables de l'usage pédiatrique du médicament:
  - a) demandes d'autorisation de mise sur le marché incluant une indication pédiatrique;
  - b) demandes d'inclusion d'une indication pédiatrique dans une autorisation de mise sur le marché existante;
  - c) demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

2. En présence d'un motif de préoccupation particulier, l'autorité compétente peut exiger, comme condition de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, qu'un système de gestion des risques soit mis en place ou que des études spécifiques, à réaliser après la mise sur le marché, soient effectuées et présentées pour examen. Le système de gestion des risques est constitué d'un ensemble d'activités et d'interventions ayant pour but de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés aux médicaments, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites interventions.

L'évaluation de l'efficacité des éventuels systèmes de gestion des risques, ainsi que des résultats des études effectuées sont inclus dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, visés à l'article 104, paragraphe 6, de la directive 2001/83/CE et à l'article 24, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004.

En outre, l'autorité compétente peut demander la présentation de rapports additionnels, évaluant l'efficacité de tout système de réduction des risques et les résultats de toute étude de cette nature qui aurait été réalisée.

3. En cas de report, le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché soumet à l'Agence un rapport annuel décrivant l'état d'avancement des études pédiatriques, conformément à la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique et octroyant un report.

L'Agence informe l'autorité compétente s'il apparaît que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'est pas conformé à la décision de l'Agence approuvant le plan d'investigation pédiatrique et octroyant un report.

4. L'Agence établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre du présent article.

## **Titre V**

### **Récompenses et incitations**

#### *Article 36*

1. Lorsqu'une demande présentée conformément aux articles 8 ou 9 comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, le titulaire du brevet ou du certificat complémentaire de protection a droit à une prorogation de six mois de la période visée à l'article 13, paragraphe 1, et à l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CEE) n° 1768/92.

Le premier alinéa s'applique également lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation d'une indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées se reflètent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament en cause.

2. L'inclusion, dans une autorisation de mise sur le marché, de la déclaration visée à l'article 29, paragraphe 3, est utilisée aux fins de l'application du paragraphe 1 du présent article.
3. Lorsque les procédures prévues par la directive 2001/83/CE ont été utilisées, la prorogation de six mois de la période visée au paragraphe 1 n'est accordée que si le produit est autorisé dans tous les États membres.
4. Les paragraphes 1, 2 et 3 s'appliquent aux produits qui sont couverts par un certificat complémentaire de protection, conformément au règlement (CEE) n° 1768/92, ou par un brevet ouvrant droit au certificat complémentaire de protection. Ils ne s'appliquent pas aux médicaments désignés comme médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n° 141/2000.

#### *Article 37*

Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché est présentée pour un médicament désigné comme médicament orphelin, conformément au règlement (CE) n° 141/2000, que cette demande inclut les résultats de l'ensemble des études effectuées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé et que la déclaration visée à l'article 29, paragraphe 3, du présent règlement est ultérieurement incluse dans l'autorisation de mise sur le marché accordée, la période visée à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000 est portée de dix à douze ans.

Le premier alinéa est également applicable lorsque la réalisation du plan d'investigation pédiatrique approuvé n'aboutit pas à l'autorisation de l'indication pédiatrique, mais que les résultats des études effectuées se reflètent dans le résumé des caractéristiques du produit et, le cas échéant, dans la notice du médicament en cause.

### *Article 38*

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée conformément aux articles 5 à 15 du règlement (CE) n° 726/2004, les périodes de protection des données et de la mise sur le marché, visées à l'article 14, paragraphe 11, dudit règlement, sont applicables.
2. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est accordée conformément aux procédures prévues à la directive 2001/83/CE, les périodes de protection des données et de la mise sur le marché, visées à l'article 10, paragraphe 1, de ladite directive, sont applicables.

### *Article 39*

1. Outre les récompenses et les incitations prévues aux articles 36, 37 et 38, les médicaments utilisés en pédiatrie peuvent être admissibles au bénéfice d'incitations prévues par la Communauté ou par les États membres en vue de favoriser la recherche dans le domaine des médicaments utilisés en pédiatrie, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments.
2. Dans l'année suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, les États membres communiquent à la Commission des informations précises sur toute mesure qu'ils ont arrêtée pour favoriser la recherche sur les médicaments utilisés en pédiatrie, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments. Ces informations sont mises à jour régulièrement à la demande de la Commission.
3. Dans les dix-huit mois suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, la Commission publie un inventaire détaillé de toutes les incitations proposées par la Communauté et les États membres en vue de favoriser la recherche sur les médicaments utilisés en pédiatrie, ainsi que le développement et la disponibilité de ces médicaments. Cet inventaire est mis à jour régulièrement.

## **Titre VI**

### **Communication et coordination**

### *Article 40*

1. Des informations précises sur les essais figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé, y compris ceux qui sont réalisés dans des pays tiers, sont entrées dans la base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE.
2. Sur proposition de l'Agence et en concertation avec les États membres et les parties intéressées, la Commission établit des lignes directrices concernant la nature des informations visées au paragraphe 1 qu'il y a lieu d'entrer dans la base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE.

#### *Article 41*

Les États membres collectent toutes les données disponibles relatives à toutes les utilisations actuelles de médicaments sur la population pédiatrique et communiquent ces données à l'Agence dans les deux ans suivant l'entrée en vigueur du présent règlement.

Le comité pédiatrique établit des lignes directrices sur le contenu et le format des données à collecter.

#### *Article 42*

1. L'Agence évalue les données visées à l'article 41, notamment en vue de déterminer des priorités de recherche.
2. Sur la base de l'évaluation visée au paragraphe 1 et d'autres informations disponibles, et après avoir consulté la Commission, les États membres et les parties intéressées, le comité pédiatrique dresse un inventaire des besoins thérapeutiques.

L'Agence publie l'inventaire dans les trois ans suivant l'entrée en vigueur du présent règlement et le met à jour régulièrement.

3. Lors de l'établissement de l'inventaire des besoins thérapeutiques, il est tenu compte de la prévalence des affections dans la population pédiatrique, de la gravité des affections à traiter, de la disponibilité et de l'adéquation de traitements alternatifs des affections dans la population pédiatrique, y compris l'efficacité et le profil des effets indésirables desdits traitements, ainsi que toute question de sécurité propre à la pédiatrie.

#### *Article 43*

1. L'Agence développe, avec le concours scientifique du comité pédiatrique, un réseau européen des réseaux, chercheurs et centres existant au niveau national et européen et possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique.
2. Le réseau européen a notamment pour objectif de coordonner les études relatives aux médicaments pédiatriques, de réunir les compétences scientifiques et administratives nécessaires au niveau européen et d'éviter tout double emploi en matière d'études et d'essais portant sur des enfants.
3. Dans l'année suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, le conseil d'administration de l'Agence, agissant sur proposition du directeur exécutif et après consultation de la Commission, des États membres et des parties intéressées, adopte une stratégie de mise en œuvre en vue de lancer et de gérer le réseau européen. Celui-ci doit, le cas échéant, être compatible avec le renforcement des fondations de l'Espace européen de la recherche dans le contexte du programme-cadre de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration.

#### *Article 44*

1. Dans l'année suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, toute étude pédiatrique déjà réalisée à la date d'entrée en vigueur et concernant des produits autorisés dans la Communauté est soumise pour évaluation à l'autorité compétente.

Le cas échéant, l'autorité compétente met à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice, et modifie l'autorisation de mise sur le marché en conséquence. Les autorités compétentes échangent des informations relatives aux études présentées et à l'incidence de celles-ci sur toute autorisation de mise sur le marché concernée.

L'Agence coordonne l'échange d'informations.

2. Toute étude pédiatrique visée au paragraphe 1 est prise en considération par le comité pédiatrique lorsqu'il évalue les projets de plans d'investigation pédiatrique, de dérogations et de reports, et par les autorités compétentes lorsqu'elles évaluent les demandes présentées en application des articles 8, 9 ou 31.
3. Les études pédiatriques visées au paragraphe 1, qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, ont déjà été présentées pour évaluation dans un pays tiers ne peuvent être prises en considération aux fins des récompenses et incitations prévues aux articles 36, 37 et 38.

#### *Article 45*

Toute autre étude dont le promoteur est le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et qui implique l'utilisation, sur la population pédiatrique, d'un médicament couvert par une autorisation de mise sur le marché est présentée à l'autorité compétente dans les six mois suivant son achèvement, qu'elle ait été réalisée ou non selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé.

Le premier alinéa s'applique indépendamment de l'intention éventuelle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de demander une indication pédiatrique.

Le cas échéant, l'autorité compétente met à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice, et modifie l'autorisation de mise sur le marché en conséquence.

Les autorités compétentes échangent des informations relatives aux études présentées et à l'incidence de ces études sur toute autorisation de mise sur le marché concernée.

L'Agence coordonne l'échange d'informations.

## **Titre VII**

### **Dispositions générales et finales**

#### **Chapitre 1**

#### **Généralités**

##### **SECTION 1**

##### **REDEVANCES, FINANCEMENT DE LA COMMUNAUTE, SANCTIONS ET RAPPORTS**

###### *Article 46*

1. Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est présentée conformément à la procédure prévue au règlement (CE) n° 726/2004, le montant des redevances réduites pour l'examen de la demande et la gestion de l'autorisation de mise sur le marché est fixé conformément à l'article 70 du règlement (CE) n° 726/2004.
2. Les dispositions du règlement (CE) n° 297/95 du Conseil<sup>17</sup> sont applicables.
3. Les évaluations suivantes du comité pédiatrique sont gratuites:
  - a) les évaluations des demandes de dérogation;
  - b) les évaluations des demandes de report;
  - c) les évaluations des plans d'investigation pédiatrique;
  - d) l'évaluation de la conformité au plan d'investigation pédiatrique approuvé.

###### *Article 47*

La contribution de la Communauté, prévue à l'article 67 du règlement (CE) n° 726/2004, couvre toutes les activités du comité pédiatrique, y compris le concours scientifique des experts et de l'Agence, et notamment l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique, les conseils scientifiques et les dispenses de redevance prévues au présent règlement, et soutient les activités exercées par l'Agence au titre des articles 40 et 43 du présent règlement.

###### *Article 48*

1. Sans préjudice du protocole sur les privilèges et immunités des Communautés européennes, les États membres déterminent le régime des sanctions applicable aux violations des dispositions du présent règlement ou des mesures d'application

---

<sup>17</sup> JO L 35 du 15.2.1995, p. 1.

adoptées en vertu de ce dernier et concernant des médicaments autorisés selon les procédures prévues à la directive 2001/83/CE, et prennent toute mesure nécessaire pour assurer la mise en œuvre de celles-ci. Les sanctions ainsi prévues doivent être effectives, proportionnées et dissuasives.

Les États membres notifient ces dispositions à la Commission au plus tard le [...]. Ils notifient dans les plus brefs délais toute modification ultérieure de celles-ci.

2. Les États membres informent immédiatement la Commission de toute procédure contentieuse engagée pour des infractions au présent règlement.
3. À la demande de l'Agence, la Commission peut imposer des sanctions financières en cas de non-respect des dispositions du présent règlement ou des mesures d'application adoptées en vertu de celui-ci, en ce qui concerne des médicaments autorisés selon la procédure prévue au règlement (CE) n° 726/2004. Les montants maximums ainsi que les conditions et les modalités de recouvrement de ces sanctions sont fixés conformément à la procédure visée à l'article 51, paragraphe 2, du présent règlement.
4. La Commission rend publics les noms des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés, ainsi que les montants et les motifs des sanctions financières infligées.

#### *Article 49*

1. Sur la base d'un rapport de l'Agence, et au moins une fois par an, la Commission publie une liste des entreprises ayant bénéficié d'une récompense ou d'une incitation au titre du présent règlement, ainsi qu'une liste des entreprises qui ne se sont pas conformées aux obligations énoncées dans le présent règlement. Les États membres communiquent ces informations à l'Agence.
2. Dans les six ans suivant l'entrée en vigueur du présent règlement, la Commission publie un rapport général sur l'expérience résultant de sa mise en œuvre, y compris notamment un inventaire détaillé des médicaments dont l'utilisation pédiatrique a été autorisée depuis son entrée en vigueur.

## **SECTION 2 COMITE**

#### *Article 50*

Après consultation de l'Agence, la Commission adopte des dispositions appropriées en vue de l'exécution des missions du comité pédiatrique, visées à l'article 7, sous forme d'un règlement, conformément à la procédure visée à l'article 51, paragraphe 2.

### Article 51

1. La Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121 de la directive 2001/83/CE.
2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

## Chapitre 2 Modifications

### Article 52

Le règlement (CEE) n° 1768/92 est modifié comme suit:

1. À l'article 7, le paragraphe 3 suivant est ajouté:
  - «3. La demande de prorogation d'un certificat déjà délivré en application de l'article 13, paragraphe 3, du présent règlement et de l'article 36 du règlement (CE) n° [...]/... (règlement pédiatrique)] du Parlement européen et du Conseil\* est déposée au plus tard deux ans avant l'expiration du certificat.

---

\* JO L [...] du [...], p. [...].»

2. L'article 8 est modifié comme suit:
  - a) au paragraphe 1, le point d) suivant est ajouté:
    - «d) si la demande de certificat contient une demande de prorogation en application de l'article 13, paragraphe 3, du présent règlement et de l'article 36 du règlement (CE) n° [...]/... (règlement pédiatrique)]:
      - i) une copie de la déclaration attestant la conformité à un plan d'investigation pédiatrique approuvé mené à son terme, tel que visé à l'article 36, paragraphe 3, du règlement (CE) n° [...]/... (règlement pédiatrique)];
      - ii) le cas échéant, outre la copie des autorisations de mise sur le marché, visée au point b), des copies des autorisations de mise sur le marché de tous les autres États membres, telles que visées à l'article 36, paragraphe 4, du règlement (CE) n° [...]/... (règlement pédiatrique)] .»

b) Le paragraphe 1 *bis* suivant est inséré:

«1 *bis*. La demande de prorogation d'un certificat déjà délivré contient:

- a) une copie du certificat déjà délivré;
- b) une copie de la déclaration attestant la conformité à un plan d'investigation pédiatrique approuvé mené à son terme, tel que visé à l'article 36, paragraphe 3, du règlement (CE) n° [.../... (règlement pédiatrique)];
- c) des copies des autorisations de mise sur le marché de tous les États membres.»

c) Le paragraphe 2 est remplacé par le paragraphe suivant:

«2. Les États membres peuvent prévoir que le dépôt d'une demande de certificat et le dépôt d'une demande de prorogation donnent lieu au paiement d'une taxe.»

3. L'article 9 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, l'alinéa suivant est ajouté:

«La demande de prorogation d'un certificat déjà délivré est déposée auprès du service compétent de la propriété industrielle de l'État membre qui a délivré le certificat.»

b) Le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Le paragraphe 2 s'applique à la notification de la demande de prorogation d'un certificat déjà délivré. La notification contient en outre la demande de prorogation du certificat en application de l'article 36 du règlement (CE) n° [.../... (règlement pédiatrique)].»

4. À l'article 11, le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Les paragraphes 1 et 2 s'appliquent à la notification de l'acceptation ou du rejet d'une demande de prorogation d'un certificat déjà délivré.»

5. À l'article 13, le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Les périodes prévues aux paragraphes 1 et 2 sont prorogées de six mois en cas d'application de l'article 36 du règlement (CE) n° [.../... (règlement pédiatrique)]. Dans ce cas, la période prévue au paragraphe 1 du présent article ne peut faire l'objet que d'une seule prorogation.»

### Article 53

À l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Un médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre que si une autorisation de mise sur le marché a été délivrée par les autorités compétentes dudit État membre conformément à la présente directive ou si une autorisation a été accordée conformément au règlement (CE) n° 726/2004, lu conjointement avec le règlement (CE) n° [...]/... (règlement pédiatrique)] du Parlement européen et du Conseil\*.

---

\* JO L [...] du [...], p. [...].»

### Article 54

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

1. À l'article 56, paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. L'Agence se compose:

- a) du comité des médicaments à usage humain, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain;
- b) du comité des médicaments à usage vétérinaire, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments vétérinaires;
- c) du comité des médicaments orphelins;
- d) du comité des médicaments à base de plantes;
- e) du comité pédiatrique ;
- f) d'un secrétariat, chargé de fournir une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et d'assurer une coordination adéquate de leurs travaux;
- g) d'un directeur exécutif exerçant les responsabilités définies à l'article 64;
- h) d'un conseil d'administration exerçant les responsabilités définies aux articles 65, 66 et 67.»

2. L'article 73 bis suivant est inséré:

*«Article 73 bis*

Les décisions arrêtées par l'Agence en application du règlement (CE) n° [.../...] (règlement pédiatrique)] du Parlement européen et du Conseil\* sont susceptibles d'un recours devant la Cour de justice des Communautés européennes dans les conditions fixées à l'article 230 du traité.

---

\* JO L [...] du [...], p. [...].»

### **Chapitre 3**

### **Dispositions finales**

*Article 55*

L'exigence énoncée à l'article 8, paragraphe 1, ne s'applique pas aux demandes valides qui sont pendantes à la date d'entrée en vigueur du présent règlement.

*Article 56*

1. Le présent règlement entre en vigueur le trentième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

2. L'article 8 est applicable à partir du ... [18 mois après l'entrée en vigueur].

L'article 9 est applicable à partir du ... [24 mois après l'entrée en vigueur].

Les articles 31 et 32 sont applicables à partir du ... [6 mois après l'entrée en vigueur].

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le [...]

*Par le Parlement européen*  
*Le Président*  
[...]

*Par le Conseil*  
*Le Président*  
[...]

## LEGISLATIVE FINANCIAL STATEMENT

**Policy area(s):** Internal market

**Activities:** The activities of the European Medicines Agency are included in the following policies:

- Support for the development of paediatric medicines ;
- Improvement in the protection of public health and for consumers across the Community
- Maintaining a reliable and independent source of scientific advice and information, and
- Support and achievement of the internal market for the pharmaceutical sector.

**TITLE OF ACTION: REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL ON MEDICINAL PRODUCTS FOR PAEDIATRIC USE AND AMENDING REGULATION (EEC) No 1768/92, DIRECTIVE 2001/83/EC AND REGULATION (EC) No 726/2004**

### 1. BUDGET LINE(S) + HEADING(S)

02.040201 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Titles 1 and 2

02.040202 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Title 3

### 2. OVERALL FIGURES

#### 2.1. Total allocation for action (Part B): €million for commitment

EUR 21 282 million

#### 2.2. Period of application:

2007 to 2012

#### 2.3. Overall multiannual estimate of expenditure:

(a) Schedule of commitment appropriations/payment appropriations (financial intervention) (*see point 6.1.1*)

EUR million (*to three decimal places*)

	Year 2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

(b) Technical and administrative assistance and support expenditure(see point 6.1.2)

Commitments							
Payments							

Subtotal a+b							
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

(c) Overall financial impact of human resources and other administrative expenditure (see points 7.2 and 7.3)

Commitments/ payments							
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--

TOTAL a+b+c							
Commitments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282
Payments	1,000	3,039	3,377	3,598	5,053	5,215	21,282

#### 2.4. Compatibility with financial programming and financial perspective

Proposal will entail reprogramming of the relevant heading in the financial perspective. The proposal is compatible with the new financial framework (2007-2013) proposed by the Commission (Communication from the Commission to the Council and the European Parliament COM(2004) 101).

#### 2.5. Financial impact on revenue<sup>18</sup>:

Proposal has no financial implications (involves technical aspects regarding implementation of a measure)

### 3. BUDGET CHARACTERISTICS

Type of expenditure		Budget line	New	EFTA contribution	Contributions from applicant countries	Heading in financial perspective
Non-comp	Non-diff	02.040201	NO	YES	NO	1 a
Non-comp	Non-diff	02.040202	NO	YES	NO	1 a

<sup>18</sup> For further information, see separate explanatory note.

#### **4. LEGAL BASIS**

- Treaty establishing the European Community and notably article 235.
- Draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use (to support the Agency’s work required for the operation of the draft Regulation including all work of the Paediatric Committee, scientific advice and any fee waivers provided for by virtue of the draft Regulation).
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the Council of 30 May 2004, establishing the community procedures for the authorisation and follow up of medicines for human and veterinary use, and establishing the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1).
- Council Regulation (EC) No 297/95 of 10 February 1995 modified by Council Regulation (EC) No 2743/98 of 14 December 1998 concerning fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJ L 345, 19.12.1998, p. 3).

#### **5. DESCRIPTION AND GROUNDS**

##### **5.1. Need for Community intervention**

###### *5.1.1. Objectives pursued*

It is estimated that between 50 and 90% of medicinal products used in the paediatric population have never been specifically studied or authorised (licensed) for use in that age group. This leaves no alternative to the prescriber than to use products “off-label” (i.e. use of product authorised for adults - products that have not been tested or authorised for paediatric use) or use of completely unauthorised products with the associated risks of inefficacy and/or adverse reactions (side effects).

The overall policy objective is to improve the health of the children of Europe by increasing the research, development and authorisation of medicines for use in children.

General objectives are to:

- increase the development of medicines for use in children;
- ensure that medicines used to treat children are subject to high quality research;
- ensure that medicines used to treat children are appropriately authorised for use in children;
- improve the information available on the use of medicines in children;
- achieve these objectives without subjecting children to unnecessary clinical trials and in full compliance with the EU Clinical Trials Directive.

### 5.1.2. *Measures taken in connection with ex ante evaluation*

The draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use was the subject of a Commission Extended Impact Assessment (EIA). The EIA accompanies this Financial Statement. The Commission's EIA is based on an independent, externally contracted study, specifically designed to estimate the economic, social and environmental impacts of the proposal. The EIA also draws on experience with the existing EU pharmaceutical market and regulatory framework, experience with legislation on paediatric medicines in the US, experience with orphan medicines in the EU, extensive consultation with stakeholders, and the published literature.

### 5.1.3. *Measures taken following ex post evaluation*

The draft Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use is a new legislative proposal and no interim or ex post evaluation has been conducted.

## 5.2. **Action envisaged and budget intervention arrangements**

The key measures included in the draft paediatric regulation are:

- the establishment of an expert committee, the Paediatric Committee within the EMA;
- a requirement at the time of marketing authorisation applications for new medicines and line-extensions for existing patent-protected medicines for data on the use of the medicine in children resulting from an agreed paediatric investigation plan;
- a system of waivers from the requirement for medicines unlikely to benefit children;
- a system of deferrals of the requirement to ensure medicines are tested in children only when it is safe to do so and to prevent the requirements delaying the authorisation of medicines for adults;
- excluding orphan medicines, a mixed reward and incentive for compliance with the requirement in the form of a six-month extension to the supplementary protection certificate (in effect, a six-month patent extension on the active moiety);
- for orphan medicines, a mixed reward and incentive for compliance with the requirement in the form of an additional two-years of market exclusivity added to the existing ten years awarded under the EU orphan regulation;
- a new type of marketing authorisation, the PUMA, which allows ten years of data protection for innovation (new studies) on off-patent products;
- amended data requirements for PUMA applications to attract SMEs including generics companies;
- a reference in the explanatory memorandum to the establishment, via separate legislation of an EU paediatric study programme to fund research leading to the development and authorisation of off-patent medicine for children;

- access to an optional centralised procedure via the community referral procedure for existing nationally authorised medicines to gain an EU-wide Commission Decision on use in children;
- measures to increase the robustness of pharmacovigilance for medicines for children;
- a requirement for industry to submit to the authorities study reports they already hold on use of their medicine in children, to maximise the utility of existing data and knowledge;
- an EU inventory of the therapeutic needs of children to focus research, development and authorisation of medicines;
- an EU network of investigators and trial centres to conduct the research and development required;
- a system of free scientific advice for the industry, provided by the EMEA;
- a database of paediatric studies (based on the existing database set up by the EU Directive on clinical trials (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

Populations affected by the activity:

- more than 100 million children in the newly enlarged EU stand to benefit from better medicines for children. Children will also be enrolled into clinical trials;
- healthcare professionals will benefit through the supply of medicines specifically developed for children and may take part in clinical research on medicines for children;
- all pharmaceutical companies seeking to access the EU market will be affected by the draft Regulation;
- the EMEA and all National competent authorities will have to change their working practices as a result of the draft Regulation;

### **Expense type**

Article 47 of the draft Regulation on medicinal products for paediatric use foresees a contribution from the Community to cover the work resulting from the draft Regulation on medicinal products for paediatric use, incorporated into the contribution provided for in Article 67 of Regulation (EC) No 726/2004 and in Article 7 of Regulation (EC) No 141/2000 to be allocated to the European Medicines Agency. This contribution should cover all aspects of the work of the European Medicines Agency to implement and operate the draft Regulation, in particular: the operation of the Paediatric Committee including assessment of paediatric investigation plans, requests for waivers and deferrals, assessment of compliance with paediatric investigation plans and assessment of the safety, quality and efficacy of medicinal products for paediatric use; an EU inventory of the therapeutic needs of children; an EU network of investigators and trial centres to conduct the research; free scientific advice for the industry; a database of paediatric studies.

The explanatory memorandum of the draft paediatric regulation makes a reference to the possible creation of a paediatric study programme: Medicines Investigation for the Children

of Europe (MICE)<sup>19</sup>. The creation of the funding and its operation would be included in a separate Commission initiative. A detailed assessment of the impacts of the programme will accompany that separate initiative. However, given the interface between legislation on a paediatric study programme and the draft paediatric Regulation assessed here, some consideration is required. An EU paediatric study programme, focussed on funding or part funding studies on off-patent medicines will be important if research and authorisation for children of off-patent products are to occur for the majority of products needed by children. It is envisaged that the paediatric study programme may be funded, at least in part, from the Community budget. The paediatric study programme would also need to take account of other relevant Community funding, including the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> Framework Programmes operated by the Commission Directorate General Research. Community funding for studies into off-patent medicines for children (which may lead to the authorisation of an off-patent medicine for children) may only be partial, e.g. 50% funding: the remainder of the funding may need to come from industry, Member State governments or medical charities.

An EU paediatric study programme has the potential to stimulate research and development of off-patent medicines for children and could have a major beneficial impact on EU pharmaceutical companies, including SMEs, and a major impact on clinical trials conducted in the EU including strengthening pharmaceutical R&D in Europe.

#### **Estimated resources and costs of the paediatric Regulation, based on the draft proposal released for consultation by the European Commission on 8 March 2004**

The increased contribution will cover: increased administration costs of the European Medicines Agency relating to all tasks of the Paediatric Committee; the costs of free scientific advice and fee reductions for paediatric use marketing authorisations.

#### *Justifications of the resources implications based on its coming into force in 2007*

As of 2006, the EMEA would have to set up a task force to prepare for the work of the Paediatric Committee and the procedures as laid out in the Regulation. It is estimated that the task force would require 1 A grade full time and 1 C grade half time. This will be covered by an internal redeployment.

#### **In 2007**

Activities planned for the first year. All activities are based on the EMEA's experience of Committee activities, and in particular the experience gained in the last 3 years of activities on orphan medicinal products and the Committee for orphan medicinal products. Activities will start in full as soon as the Regulation is implemented due to the legal obligations created by it.

---

<sup>19</sup> The impact of the referenced paediatric study programme will critically depend on its funding, size and awarding rules. A fund, set up under the United States Best Pharmaceuticals for Children Act 2002, is of \$ 200 000 000 for fiscal year 2000 and such sums as are necessary for each of the succeeding five years for the study of the use in the paediatric population of medicinal products for which there is no patent protection or market exclusivity. The CHMP Paediatric Expert Group has produced a preliminary list of sixty-five off-patent active substances considered to be priorities for research and development for children in the EU.

## A. Paediatric Committee

### Functioning of the Paediatric Committee

- Meeting costs

A monthly meeting of 2-3 days is necessary. Eleven meetings a year with 31 members are envisaged, representing 682-1023 expert days. In addition, it is anticipated that additional experts will be needed on an ad-hoc basis by the Paediatric Committee.

- Meeting Management and Conference services

Eleven meetings a year of 31 members plus additional experts will have heavy implications on the Meeting Management & Conferences Sector of the EMEA which will have to organise travel and accommodation and meetings, as well as on the meeting room occupation.

- Secretariat costs

The secretariat of the Paediatric Committee represents a full time position all year round, therefore taking into consideration the need for a back-up, this represents 1.5 A grade and 1.5 C grade positions.

- Expert costs

Estimated at 5-10 experts per Paediatric Committee meeting, in addition to members of the Paediatric Committee (i.e. 55-110 experts per year).

### Activities of the Paediatric Committee

- Paediatric Investigation Plans
- Deferrals
- Waiver of Paediatric Investigation Plans
- Paediatric needs
- Paediatric priorities
- Compliance
- Expert work

In the draft paediatric Regulation, there is an obligation to submit the results of studies performed according to an agreed Paediatric Investigation Plan for applications for marketing authorisations of new products (Marketing Authorisation Applications) and variations for patented products. The best estimate of the number of Paediatric Investigation Plans to be submitted per year to the Agency in the first years is about 235-285.

The activities related to the submission of Paediatric Investigation Plans are rather similar to the work done for orphan drug designation. However the level of scientific involvement to

judge the submitted plan is considered higher, more complex, and the number of procedures is 2.5 times more than the current number of orphan applications.

- Agreed Paediatric Investigation Plans revisions
  - Procedures

It is not expected that applications for the revision of Paediatric Investigation Plans would occur in the first year. Only procedures would have to be established.

## **B. Other activities created by the Regulation**

### **– Paediatric scientific advice**

There will be an increase in scientific advice for paediatric development. It is expected that up to 60% of companies may seek advice (the current situation is about 30% for products submitted for Marketing Authorisation). This represents about three times the current number of Scientific Advice requests (currently 100 per year). See section 6.2 for details of the financial implications of fee waivers for paediatric scientific advice.

### **– Information publication and management**

This has implications on the current development of the databases at the EMEA and on other forms of EMEA communication.

### **– Survey of paediatric use and inventory of research priorities**

These activities will be performed by the staff in charge of other paediatric activities but will represent a significant part of the workload.

### **– Establishment of a paediatric research network**

This is a new type of activity for the EMEA, which will require at least a full time position for an A and a C grade.

## **C. Impact on the Agency**

In addition to involving specific staff all activities have direct implications on other sectors such as Meeting Management and Conference, IT and administration.

The activities will generate the need for regular training, workshops and will involve missions outside the Agency (for example for the establishment of a network of paediatric clinical research).

## **D. Need for Experts in Secondment**

To strengthen the collaboration between EMEA and Member States in particular in relation to paediatric activities on national products, authorisations and pharmacovigilance, the EMEA will invite Experts in Secondment to join the Agency to facilitate the work. This will be done also at the stage of the preparatory work.

## **A typical stabilised year**

It has been considered that year 2009 would represent a typical year, when the number of applications per year would be stable, and all activities provided for by the Regulation would be developed.

### **A. Paediatric Committee**

#### Functioning of the Paediatric Committee

- Meeting costs

No major changes in activities are anticipated.

- Meeting Management and Conference services

No major changes in activities are anticipated.

- Secretariat costs

No major changes in activities are anticipated.

- Experts costs

Changes in activities may be needed. Estimates are however given for the same numbers.

#### Activities of the Paediatric Committee

Figures for new products (on patent) should remain stable. Variations capturing products that never included a Paediatric Investigation Plan should slightly decrease, as some products would have been captured at the stage of marketing authorisation applications. This would however not be the case of variation applications in a new indication (new therapeutic area) for which a new Paediatric Investigation Plan may have to be submitted.

There should not be any more products undergoing purely national procedures in respect of the obligation to submit a Paediatric Investigation Plan.

The 'stable' number of Paediatric Use Marketing Authorisation procedures cannot be estimated. It is judged that the initial figure of 15 per year should be kept.

Overall the level of activities should remain around 235-285 procedures per year.

The additional (fully developed) tasks will include in particular the Annual Reports on deferrals, and the revision of agreed Paediatric Investigation Plans. Once a Paediatric Investigation Plan is agreed, the draft Regulation offers the possibility to amend it as often as needed on request from the sponsor. It is estimated that 30% of the Paediatric Investigation Plans may need revision at some point in time. This may represent a minimum of 80 additional applications a year.

## **B. Activities created by the Regulation**

### **– Scientific Advice**

Paediatric Scientific Advice and follow up procedures would increase progressively over time.

### **– Pharmacovigilance and risk management**

This activity will be fully developed.

### **– Information publication and management**

Modifications or developments of the current structures will take place over several years.

### **– Inventory of research priorities**

Regular updates are forecasted for in the Regulation.

### **– Establishment of a paediatric research network**

The implementation and running of the network should be in place.

## **C. Impact on the Agency**

In addition to involving specific staff all activities and their related increases have direct implications on other sectors.

### **5.3. Methods of implementation**

The draft Regulation will be implemented and operated primarily by the existing European Medicines Agency. Certain aspects will also be operated by the National Competent Authorities. The Commission will be responsible for an implementing regulation and a number of supporting guidelines.

## 6. FINANCIAL IMPACT

### 6.1. Total financial impact on Part B - (over the entire programming period)

(The method of calculating the total amounts set out in the table below must be explained by the breakdown in Table 6.2. )

#### 6.1.1. Financial intervention

Commitments (in EUR million to three decimal places)

Breakdown	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
02.040201 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Titles 1 and 2	0,800	2,397	2,688	2,881	4,280	4,409	17,455
02.040202 – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — Subsidy under Title 3	0,200	0,642	0,689	0,717	0,773	0,806	3,827
Action 2							
etc.							
<b>TOTAL</b>	<b>1,000</b>	<b>3,039</b>	<b>3,377</b>	<b>3,598</b>	<b>5,053</b>	<b>5,215</b>	<b>21,282</b>

6.1.2. *Technical and administrative assistance, support expenditure and IT expenditure (commitment appropriations)*

	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years	Total
1) Technical and administrative assistance	N.A.						
a) Technical assistance offices							
b) Other technical and administrative assistance:  - intra muros:  - extra muros:  <i>of which for construction and maintenance of computerised management systems</i>							
Subtotal 1							
2) Support expenditure							
a) Studies							
b) Meetings of experts							
c) Information and publications							
Subtotal 2							
<b>TOTAL</b>							

**6.2. Calculation of costs by measure envisaged in Part B (over the entire programming period)<sup>20</sup>**

*(Where there is more than one action, give sufficient detail of the specific measures to be taken for each one to allow the volume and costs of the outputs to be estimated.)*

Commitments (in EUR million to three decimal places)

Breakdown	Type of outputs (projects, files )	Number of outputs (total for years 2007-2012)	Average unit cost	Total cost (total for years 2007-2012)
	1	2	3	4=(2X3)
<u>Paediatric medicines management</u>  - Measure 1	Paediatric activities costs for the EMEA general subsidy  Staff  Expenditure other.			17,455  3,827
TOTAL COST				21,282

These costs are mainly due to: 1. the supplementary staff needed to perform the tasks induced by the new regulation on medicinal products for paediatric use, 2. scientific advice being given without a fee, and, 3. fee reductions for marketing authorisation applications.

Staff will be required to: provide the secretariat of the new expert committee the Paediatric Committee, administer requests for opinions from the Paediatric Committee, create and maintain an inventory of the therapeutic needs of the children of Europe, create and maintain an EU network of clinical trial centres to conduct tests of medicines for children, and, collation and publication of information about medicines for children. Projections for 2011 foresee that 24 people (14,5 A and 9,5 C) will be necessary to support the EMEA work related to the paediatric regulation. Support staff will bring the overall figure to 26.

Regarding scientific advice, currently, requests for such advice command a fee from the EMEA. This fee is used mainly to pay experts from the National agencies who conduct the scientific evaluation of the requests (with their accompanying dossiers). The draft paediatric regulation will lead to such scientific advice being given without the payment of fees. Therefore the EMEA will have to pay money to the National agencies and this will have to be

<sup>20</sup> For further information, see separate explanatory note.

covered. Furthermore, the total number of requests for scientific advice is predicted to increase dramatically as a result of the paediatric regulation. The current average fee for scientific advice is about 40 000 € and it is predicted that, For the period of six years starting in 2007, about 330 free pieces of scientific advice will be given.

Regarding fee reductions for marketing authorisation applications, the current fee is approximately 200 000 € This pays mainly for the scientific evaluation conducted by experts from the National agencies. The fee reduction foreseen in the paediatric regulation is 50% and this will apply to a small proportion of all paediatric marketing authorisations (the so called Paediatric Use Marketing Authorisations – PUMAs). For the period of six-years starting in 2007 it is estimated that about 30 paediatric use marketing authorisation applications will be made that will attract the 50% fee reduction. Hence the EMEA will have to pay the National agencies but this will not be covered by adequate fees.

Staff requirement	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years
Secretariat Paediatric Committee Paediatric Investigation Plan applications	1	3	3	3	3	3
Paediatric Research Network		1	1	1	3	3
Funding of studies	1	2	2	2	4	4
Support staff						
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>26</b>

Expenditure costs will mostly cover the reimbursement of the experts in relation with the new committee ‘Paediatric Committee’, as well as other missions and trainings. Some IT developments will also be necessary in order to include this new category of medicinal products in the several existing databases.

Expenditure Other	2007	2008	2009	2010	2011	2012 and subs. Years
Meetings Paediatric Committee						
31 members and 5 experts 11 x 2-day meetings	0,050	0,413	0,452	0,474	0,498	0,523
Workshops, trainings and missions	0,100	0,119	0,127	0,133	0,165	0,173
IT development and web publication	0,050	0,110	0,110	0,110	0,110	0,110
<b>TOTAL</b>	<b>0,200</b>	<b>0,642</b>	<b>0,689</b>	<b>0,717</b>	<b>0,773</b>	<b>0,806</b>

## 7 IMPACT ON STAFF AND ADMINISTRATIVE EXPENDITURE

### 7.1. Impact on human resources

Types of post		Staff to be assigned to management of the action using existing resources		Total	Description of tasks deriving from the action
		Number of permanent posts	Number of temporary posts		
Officials or temporary staff	A	N.A.			<i>If necessary, a fuller description of the tasks may be annexed.</i>
	B				
	C				
Other human resources					
Total					

## 7.2. Overall financial impact of human resources

Type of human resources	Amount (€)	Method of calculation *
Officials	N.A.	
Temporary staff		
Other human resources (specify budget line)		
Total		

The amounts are total expenditure for twelve months.

## 7.3. Other administrative expenditure deriving from the action

Budget line (number and heading)	Amount €	Method of calculation
<b>Overall allocation (Title A7)</b>	N.A.	
ex A0701 – Missions		
ex A07030 – Meetings		
ex A07031 – Compulsory committees <sup>1</sup>		
Paediatric Committee		
A07032 – Non-compulsory committees <sup>1</sup>		
A07040 – Conferences		
ex A0705 – Studies and consultations		
Other expenditure (specify)		
Training		
<b>Information systems (A-5001/A-4300)</b>		
<b>Other expenditure - Part A (specify)</b>		
IT developments		
Total		

The amounts are total expenditure for twelve months.

<sup>1</sup> Specify the type of committee and the group to which it belongs.

I. Annual total (7.2 + 7.3) in 2011
-------------------------------------

- |  |
|--|
| II. Duration of action                   |
| III. Total cost of action (2007 to 2012) |

The needs for human and administrative resources shall be covered within the allocation granted to the managing DG in the framework of the annual allocation procedure

## **8. FOLLOW-UP AND EVALUATION**

### **8.1. Follow-up arrangements**

Many of the effects of the draft paediatric legislation lend themselves to measurement. Others, including the overall objective of improved child health will be more difficult to measure due to a lack of robust EU-wide data. Collection of the following data is possible.

- The dates on which the Paediatric Committee and EU network of clinical trialists are established and guidelines and first inventory of therapeutic needs are adopted.
- The date on which the database of paediatric studies becomes operational.
- The number of clinical trials in children initiated and completed (broken down by country and type of trial).
- The number of children enrolled into clinical trials.
- The number of draft paediatric investigation plans submitted for assessment and the number of paediatric investigation plans agreed by the Paediatric Committee.
- The number of requests for waivers and the number of waivers granted by the Paediatric Committee.
- The number of requests for deferrals and the number of deferrals granted by the Paediatric Committee.
- The number of requests for scientific advice.
- The numbers of marketing authorisation applications made and granted for adults and children.
- The number of PUMA applications made and PUMAs (with their associated data protection) granted.
- The number of requests for post-marketing studies, pharmacovigilance plans and risk management systems and the delivery against those plans.
- The number of existing studies in children submitted and the number of marketing authorisations updated as a result.

- The number of times marketing authorisations record that a paediatric investigation plan has been complied with. This provides a measure of the number of supplementary protection certificates that can be extended.
- Impact on the budget of the EMEA.

These data would provide a robust measure of the impact of the draft paediatric regulation in terms of stimulating research, development and authorisation of medicines for children and any collateral effect on the authorisation of medicines for other populations. They would also provide a measure of the financial impacts on the EMEA.

Prospective measurement of the costs to industry and on the price of medicines is not proposed as such measurement lends itself better to a post-hoc study.

Section 4 of the extended impact assessment points out that the impact, both financial and social, of improved health of the children of Europe is very difficult to measure. Unless there is major investment in the central collection of indices of EU child health, this difficulty will remain when attempting to measure, in the future, the impact of the draft paediatric Regulation.

## **8.2. Arrangements and schedule for the planned evaluation**

The draft paediatric regulation includes proposals for: a database of paediatric studies; annual reports from the Member States to the Commission on problems encountered with the implementation of the draft paediatric regulation; annual publication of lists of companies that have benefits from the rewards / incentives or companies that have failed to comply with the obligations, and; within six years of entry into force, a general report on experienced acquired as a result of the application of the draft paediatric Regulation, including in particular a detailed inventory of all medicinal products authorised for paediatric use since it came into force.

Through these measures, specifically proposed in the draft paediatric Regulation, *ex post* evaluation is already planned. The general report will likely be based on the indices listed in section 8.1. Furthermore, the need for a designated independent study to support the general report should be considered. Such an independent study could include within its scope the financial and social impacts for which prospective data collection is problematic.

## **9. ANTI-FRAUD MEASURES**

The European Medicines Agency has specific budgetary control mechanisms and procedures. The Management Board, which comprises representatives of the Member States, the Commission and the European Parliament, adopts the draft budget (Article 57.5) as well as the final budget (Article 57.6). The European Court of Auditors examines the execution of the budget each year (Article 57.9) and the Management Board gives a discharge to the Director regarding the budget (Article 57.10). In addition the Agency adopted on 1 June 1999 a decision concerning co-operation with the European Anti-Fraud Office (EMEA/D/15007/99).

The Quality Management System applied by the Agency supports a continuous review with the intention of ensuring that the correct procedures are followed and that these procedures and policies are pertinent and efficient. Several internal audits are undertaken each year as part of this process.