



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

PROMOUVOIR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES *Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie* Suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012¹

Introduction

Le problème de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant est évoqué régulièrement depuis de nombreuses années. Or la population pédiatrique européenne représente plus de 100 millions d'individus (20 % de la population totale a moins de 18 ans).

En pédiatrie, une grande partie des médicaments (de 11 % à 80 %)¹ sont prescrits en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire dans une indication, une posologie, avec une forme galénique ou à un âge différent de ceux précisés dans l'AMM, en extrapolant à partir des données disponibles chez l'adulte, et sans que des essais cliniques spécifiques chez l'enfant aient été conduits.

Or la mise en application du règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne² a démarré en juillet 2007. Les termes de ce règlement étaient précis : (il a) " ... *pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches éthiques d'une grande 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 au sein des diverses populations pédiatriques. Il importe d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âges de la population.* "

Cinq années plus tard, la réalité montre que les mesures incitatives mises en place pour rendre disponibles des médicaments pédiatriques adaptés nécessitent sans doute d'être ajustées à la réalité des pratiques et aux contraintes économiques. En particulier, le nombre de dossiers soumis selon la procédure PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation) concernant les substances actives qui ne sont plus sous brevet mais largement administrées chez l'adulte, est très faible comparé aux dossiers déposés conformément à un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour de nouveaux produits. Le niveau important des exigences des dossiers n'est pas forcément adapté ni à la faisabilité des essais chez l'enfant, ni à la pratique quotidienne d'administration de préparations pharmaceutiques réalisées en l'absence de spécialités disponibles. Enfin, même si la période de cinq ans semble être un délai insuffisant pour mesurer toute la portée de ce règlement, il est raisonnable d'espérer pouvoir disposer à terme d'un nombre significatif de médicaments pédiatriques dont l'efficacité et la sécurité pourront être démontrées, avec des formulations adaptées aux différentes tranches d'âges en pédiatrie et permettant de limiter l'utilisation des médicaments « hors AMM ».

Les recommandations sont proposées sur la base d'un état des lieux de la situation exposée lors d'une séance thématique de l'Académie nationale de Pharmacie le 16 mai 2012, et des questionnements soulevés lors de la table ronde. Ont été identifiés la difficulté de mise au point de

¹ Séance académique à l'organisation de laquelle ont participé : 1. Coordination : Françoise Brion, An Lê ; 2. Conférenciers : Badis Bensaad, Vincent Grek, Anne Gayot, Dominique Pradeau, Gilles Aulagner, 3. Table ronde : Anne Carpentier, Hugo Devlieger, Hugues Bienaymé, Martial Fraysse, Jean-Yves Fagon. Compte-rendu et recommandations disponibles sur le site de l'Académie : www.acadpharm.org.

ce type de médicaments au regard des prix proposés, l'alternative de la reconnaissance officielle des préparations réalisées en l'absence de spécialités disponibles et enfin les éléments permettant de faciliter l'enregistrement des médicaments pédiatriques notamment pour les produits anciens.

État des lieux des demandes d'autorisation en Europe et implication de la France dans le processus

Depuis la réglementation européenne de janvier 2007, les firmes pharmaceutiques ont l'obligation de déposer un dossier détaillant le développement pédiatrique qu'elles proposent, avant toute nouvelle demande d'AMM. Ce dossier doit être accompagné des résultats des études et de toutes données collectées conformément à un PIP préalablement approuvé. Ce dernier prévoit notamment la réalisation des essais cliniques complémentaires nécessaires en précisant leur date de finalisation. Cette exigence est également applicable à toute modification d'AMM initialement destinée à des adultes : nouvelle(s) indication(s), nouvelles forme(s) pharmaceutique(s). Dans ce cas, la nouvelle spécialité pédiatrique doit être commercialisée dans les deux années suivant la délivrance de l'AMM.

Dans les PIP qu'elles soumettent, les firmes pharmaceutiques peuvent proposer :

- un plan d'investigation pédiatrique détaillé ;
- et/ou demander un report de ce plan (« deferral ») si les données ne sont pas suffisantes chez l'adulte en particulier en termes de sécurité d'emploi ;
- et/ou demander une dérogation (« waiver »), justifiée réglementairement si :
 - le médicament ou la classe ne sont ni efficaces ni sûrs pour tout ou partie de la population pédiatrique,
 - la pathologie n'existe pas chez l'enfant ou l'adolescent,
 - les bénéfices thérapeutiques apportés ne sont pas importants par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

L'application de ce dispositif complet a nécessité la mise en place de nouvelles instances européennes (le comité pédiatrique - PDCO - placé sous l'égide de l'agence européenne du médicament - EMA -) ainsi que la mobilisation des agences de santé nationales des différents états membres.

Ainsi, depuis cinq ans, plus de 1 600 PIP et dérogations complètes ont été déposés et 1 200 ont été validés par le PDCO. Des difficultés de mise en œuvre ont été constatées, liées probablement à une complexité apparente du règlement mais également à une démarche nouvelle qui engage les firmes pharmaceutiques à soumettre aux autorités des plans de développement pédiatriques dès la phase Ib du développement adulte, impliquant une évaluation nouvelle des besoins thérapeutiques, la planification de synopsis détaillés d'essais cliniques pédiatriques accompagnés de problématiques de recrutement et d'éthique concernant des patients différents des adultes et différents entre eux selon les classes d'âge concernées.

Bien que la période de cinq ans semble être un délai insuffisant pour mesurer toute la portée de ce règlement, les premiers résultats rapportés apparaissent encourageants.

En effet, depuis 2007 et jusqu'à fin 2011, 29 PIPs ont été considérés comme finalisés et conformes à l'opinion du PDCO, soit 29 spécialités pédiatriques nouvelles.

Par ailleurs, depuis 2008, la quantification du nombre de médicaments issus du règlement pédiatrique est la suivante :

- 10 nouveaux médicaments autorisés en pédiatrie *via* une procédure centralisée dont un PUMA (soit 6 % environ des nouveaux médicaments autorisés par voie centralisée) et trois selon une procédure nationale,

- 18 médicaments déjà autorisés selon une procédure centralisée et 12 suivant une procédure nationale présentent de nouvelles indications pédiatriques
- 9 nouvelles formulations pharmaceutiques autorisées sont disponibles.

De plus, selon la base de données EudraCT, qui permet d'enregistrer les études cliniques en Europe, il apparaît que le nombre d'études cliniques pédiatriques nouvellement enregistrées est en constante augmentation avec environ 350 études par an depuis 2007.

Néanmoins, il est vrai que certaines améliorations doivent être apportées pour optimiser les délais d'évaluation des dossiers PIPs comme, par exemple, faciliter les procédures de demande de modifications successives des plans de développement suite aux échanges entre les firmes pharmaceutiques et les autorités³.

Concernant les médicaments plus anciens, la problématique est différente. Pour ces médicaments, qui ne sont plus sous brevet et qui ne relèvent plus des articles 7 et 8 du règlement pédiatrique, les firmes pharmaceutiques doivent déposer une demande présentée au titre de l'article 30 ou « PUMA » (Paediatric Use Marketing Autorisation). Ce dernier relève d'un dispositif basé sur le volontariat des entreprises, et sur la réalisation d'études conduites selon un plan d'investigation pédiatrique.

Même si le nombre de demande de PUMA reste faible, avec seulement 7 avis positifs du PDCO sur les 15 demandes déposées, il apparaît nécessaire d'encourager plus encore les firmes afin de limiter l'usage hors AMM en pédiatrie.

Il est à noter que pour les médicaments « hors brevets », l'Agence du Médicament Européenne (EMA) publie et met à jour une liste de cinquante médicaments à adapter en priorité^{3bis}. De son côté, *via* son programme FP7, la Commission de l'Union Européenne finance jusqu'à six millions d'euros par programme des projets de développement de médicaments pédiatriques issus de cette liste. Plusieurs projets proposés par des sociétés françaises ont été retenus et les développements des médicaments sont en cours mais selon un positionnement hors PUMA.

Enfin, dans le cadre des articles 45 et 46, les laboratoires ont fourni l'ensemble des études pédiatriques déjà réalisées à la date d'entrée en vigueur du règlement ou complétées par la suite. L'évaluation des données pour 149 substances actives à la fin 2011 a permis d'améliorer l'information du RCP concernant la pédiatrie de 65 médicaments.

D'autres dispositions ont été proposées par l'Union Européenne et figurent dans le règlement pédiatrique :

1. dans le cadre des articles 45 et 46, les laboratoires ont fourni l'ensemble des études pédiatriques déjà réalisées à la date d'entrée en vigueur du règlement (18 000 études concernant plus de 1 000 substances actives) ou complétés dans un deuxième temps les médicaments autorisés.
2. dans le cadre de l'article 42, il s'agit pour les états membres de collecter toutes les données disponibles concernant l'ensemble des utilisations existantes « hors-AMM » de médicaments sur la population pédiatrique. Ces données permettent la réactualisation en cours par classes thérapeutiques successives des besoins thérapeutiques en pédiatrie.

Les données montrent que la mise en œuvre du règlement pédiatrique est positive. Elle permet de rassembler les données scientifiques disponibles et de favoriser le développement de nouveaux médicaments, d'identifier les extensions d'indication, les formulations galéniques adaptées ou les voies d'administration utiles en pédiatrie. Il est clair que les autorités françaises sont très engagées dans le processus d'évaluation et spécialistes de certains axes thérapeutiques. Toutefois, l'application de la réglementation implique de nouvelles approches de développement dans une nouvelle population cible, ce qui demande un temps de mise en œuvre à prendre en compte, avant de pouvoir évaluer tous les impacts de la réglementation.

Il reste un problème délicat : le prix. Contrairement à la réglementation des médicaments orphelins, le prix de ces nouveaux médicaments pédiatriques n'est pas encadré en France comme dans la plupart des 27 états membres. En raison du petit volume de la population, ces médicaments ne sont potentiellement pas rentables à moins de choisir de développer des médicaments « orphelins » pédiatriques.

L'Académie nationale de Pharmacie, au vu de ce premier constat, recommande de :

1. Assouplir et accélérer l'usage du règlement européen pour aider à l'enregistrement d'un plus grand nombre de médicaments et/ou favoriser les extensions d'indications en pédiatrie.

Pour atteindre cet objectif, il faut :

- **développer un consensus conduisant dans le cadre des PIPs** à une méthodologie d'essais plus adaptée à la réalité du terrain (éthique, consentement....) afin de faciliter et d'augmenter le nombre d'essais cliniques chez l'enfant ;
- **faciliter l'obtention d'une AMM pour de vieux médicaments consacrés par l'usage dans le cadre des PUMA mais aussi pour les préparations hospitalières déclarées à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) par les Pharmacies à usage Intérieur (PUI). A cet effet :**
 - simplifier et d'harmoniser les critères d'autorisation par classes d'âge pour les produits déjà autorisés,
 - préciser les contours de développement clinique nécessaires et suffisants,
 - encourager les cofinancements des petites et moyennes entreprises pour des développements conjoints de nouvelles formes galéniques.
- **identifier les besoins prioritaires et accompagner les demandeurs d'autorisation pour ces produits :**
 - utiliser à cet effet les listes des médicaments prioritaires comme celle établie par le Comité d'Orientation Pédiatrique de l'Afssaps en 2006 ou celle mise en place par l'European Medicines Agency et régulièrement mis à jour ,
 - promouvoir et rendre plus visible ces listes en lien avec les préparations hospitalières déclarées,
 - accompagner les demandeurs de firmes de façon individuelle dans la constitution des dossiers prioritaires et organiser des formations pratiques dédiées.

2. Revoir au niveau européen (CMPH de l'EMA) les exigences minimales permettant d'améliorer l'information (Résumé des caractéristiques des produits) des spécialités actuellement utilisées hors cadre légal chez l'enfant.

Dans un esprit plus pragmatique :

- développer un niveau de preuve scientifique adapté et harmonisé avec une meilleure prise en compte des données physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques notamment afin de diminuer le nombre et/ou la taille des essais requis,
- partager les données entre les différents états membres pour les mettre à disposition des utilisateurs le cas échéant.

Points clef du développement du médicament pédiatrique

Optimisation de la forme pharmaceutique

En raison de la particularité de la population pédiatrique, la vigilance vis-à-vis de la sécurité et de la qualité du médicament pédiatrique doit être renforcée. Les autorités de santé y sont très sensibles

lors de l'évaluation mais la mise en application de cette disposition ne doit pas se faire au détriment de l'innovation galénique et du développement de formes pédiatriques⁴.

La **sécurité des excipients** doit faire l'objet de travaux de recherches publiés dans des articles scientifiques faisant office de référence pour les autorités de santé. Les nouveaux-nés et les nourrissons sont particulièrement concernés par cet aspect, d'autant plus que les formes qui leur sont administrées sont souvent liquides et nécessitent la mise en œuvre d'excipients dont la sécurité peut être mise en cause.

Le développement des médicaments pédiatriques nécessite une connaissance approfondie de la physiologie en fonction des tranches d'âges en lien avec la biodisponibilité et à terme l'efficacité des produits. Les attributs critiques de formulation pourront ainsi être mieux définis et partagés, certaines études cliniques allégées voire supprimées.

Les formes orales solides posent le problème de l'**acceptabilité et de l'évaluation de la palatabilité**. Les firmes pharmaceutiques doivent collaborer avec des laboratoires d'analyse sensorielle pour que les études de palatabilité effectuées scientifiquement selon les règles éthiques apportent les informations nécessaires. L'impact positif de la directive pédiatrique est sur cet aspect mesurable en 2012. De nouveaux dispositifs tels des micropompes, des formulations utilisant des excipients réellement inertes pour l'enfant, de nouvelles méthodologies évitant de cumuler les essais chez l'enfant et permettant, par exemple, l'évaluation du goût virtuellement avec des langues électroniques. Il apparaît finalement que les nombreuses contraintes imposées au développement pédiatrique sont de forts stimulants à l'innovation.

L'Académie nationale de Pharmacie, compte-tenu des éléments précités, recommande de :

- 3. Encourager les efforts de mise au point de formes galéniques adaptées ou de conditionnement nouveau en acceptant systématiquement d'attribuer une ASMR et/ou un SMR supérieure, plus un prix en adéquation avec l'amélioration développée.**
- 4. Développer les tests de palatabilité pour une meilleure évaluation de l'acceptabilité des formes pédiatriques.**

Outils permettant la mise à disposition de préparations pharmaceutiques de bonne qualité en l'absence de spécialités en pédiatrie

Le dispositif législatif et réglementaire permet de pallier en partie le manque de spécialités disponibles et adaptées, en autorisant les pharmaciens hospitaliers ou officinaux à réaliser des préparations. Les préparations réalisées à petite échelle sont définies par le législateur comme des médicaments. Leur mise en œuvre se fait soit extemporanément sur prescription pour un patient déterminé, soit en étant préparées à l'avance, stockées et destinées à plusieurs patients mais délivrées sur prescription médicale, soit enfin préparées sur la base d'une formule standardisée publiée dans le Formulaire national, stockées et délivrées sur conseil du pharmacien. Les conditions de réalisation de ces préparations respectivement **magistrales, hospitalières, et officinales**⁵ doivent s'effectuer dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparations⁶ sous la responsabilité partagée du pharmacien qui la délivre et du prescripteur le cas échéant.

Il est à noter que l'existence de préparations hospitalières (PH) est une spécificité française, cette catégorie n'étant pas précisée dans la législation communautaire. C'est pourquoi, à ce jour, les réflexions conduites entre les différents états membres au regard de l'harmonisation européenne des préparations à petite échelle, ne peuvent se construire que sur la base d'études comparatives prenant en compte leur qualité, leur procédé de préparation, leurs conditions de stockage et de soustraction et en premier lieu leur intérêt thérapeutique.

Depuis 2004, les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé sont tenus de déclarer à l'Afssaps les PH qu'ils réalisent, le contenu de

ces déclarations étant fixé par arrêté ministériel. Le bilan de ces déclarations a fait l'objet d'un rapport publié tous les deux ans par l' Afssaps. Les trois derniers rapports publiés montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique et qu'elles progressent en nombre : de 40 % des préparations hospitalières déclarées en 2004 à 51 % en 2010 et ce malgré une chute du nombre total de préparations hospitalières déclarées sur la même période. De plus, les dix premières préparations déclarées en volumes sont des formes pharmaceutiques sèches (gélules principalement). Par ailleurs, une enquête effectuée fin 2011 auprès de 1 320 officinaux, met en évidence qu'une grande partie des préparations magistrales réalisées par les pharmaciens d'officine sont à visée pédiatrique en sortie d'hospitalisation.

Ce constat met en exergue la carence de spécialités équivalentes sur le marché et en corollaire le besoin d'identification et de standardisation de ces préparations.

Les travaux d'harmonisation par les groupes d'experts du Formulaire national menés depuis 2002, se concentrent sur des formules de PH dont l'intérêt thérapeutique a été reconnu et qui sont largement préparées au sein des PUI. Néanmoins le manque de ressources alloués tant aux PUI qu'aux autorités de contrôle ne permettent pas une mise à disposition rapide de formules harmonisées. En effet la mise en œuvre de formes galéniques plus innovantes, la rationalisation des formulations en lien avec le choix des excipients, de même que le développement et la validation des méthodes d'analyse permettant un contrôle qualité approprié nécessitent un investissement humain et technique important.

Enfin, le regroupement de la fabrication des préparations par un établissement pharmaceutique publique, permet de centraliser les préparations hospitalières sur le territoire national, de les fabriquer en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication⁶ même si seules les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)^{6bis} sont requises. Cette démarche permet de favoriser le développement et l'enregistrement de ces préparations.

Au niveau européen, le Conseil de l'Europe a récemment publié une résolution qui souligne les paramètres à prendre en compte dans l'évaluation du risque de la préparation⁷. Une démarche initiée par la Commission de la Pharmacopée européenne a conduit à identifier des besoins en matière de préparations pédiatriques réalisées à petite échelle pour les états membres du conseil de l'Europe et il a été décidé de démarrer un groupe de travail en vue d'élaborer un Formulaire Européen.

L'Académie nationale de Pharmacie, dans ce contexte, recommande de :

5. Soutenir le développement de monographies pédiatriques dans le cadre d'un formulaire européen, en lien avec les besoins prioritaires identifiés et la pratique des différents états membres afin de mettre à disposition des patients des préparations de qualité de niveau comparable à celle des spécialités.

A cet effet, il convient de :

- **favoriser la centralisation et la sous-traitance des préparations majoritairement préparées et dont l'intérêt thérapeutique a été reconnu au niveau national,**
- **faciliter l'approvisionnement des matières premières** utiles à la réalisation des préparations en consolidant et en mettant à jour les listes d'établissements en mesure de fournir des matières premières de qualité pharmaceutique et de garantir leur traçabilité selon la réglementation en vigueur,
- **adapter les Bonnes Pratiques de Préparation** pour notamment favoriser le contrôle qualité en optimisant les coûts,
- **harmoniser les conditions de gestion de risques qualité des préparations réalisées à petite échelle** en mettant à dispositions des pharmaciens hospitaliers et des officinaux des

bases de données communes partagées relatives aux données de stabilité ou de conditions d'utilisation des excipients notamment,

- **assurer un suivi des patients tant à l'hôpital qu'en ville, une collecte d'informations et une analyse des données afin de favoriser à terme les demandes de dossiers PUMA.**

Perspectives offertes par la nouvelle loi de santé publique et l'utilisation des spécialités « Hors-AMM »

Les récents décrets d'application^{8 et 9} pris pour l'application de l'article 18 (et 31) de la Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, encadrent les prescriptions non conformes en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. Ces dispositions particulières sont appelées les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Cette réglementation nouvelle a pour vocation d'assurer une équité d'accès pour les patients et une sécurité d'utilisation des médicaments prescrits en dehors de leurs Autorisations de Mise sur le Marché. Elle est également contraignante pour les firmes pharmaceutiques pouvant relever d'une situation de RTU, car le laboratoire doit s'engager à assurer un suivi des patients, et transmettre une analyse des données colligées dans un rapport final après trois années d'utilisation.

En pratique, une analyse récente des statuts des médicaments prescrits à l'hôpital Robert Debré a montré que sur 64 447 lignes de prescription durant les six derniers mois 2011/2012 :

- seulement 34 % étaient indiqués en pédiatrie sans limite d'âge (IP),
- 41,4 % étaient indiqués en pédiatrie avec une limite d'âge ou de poids (LA),
- 9,4 % ne présentaient aucune information pédiatrique dans le RCP (R),
- 6,3 % avaient dans le RCP la mention « en absence de données, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez l'enfant » (AD),
- 1,8 % étaient réservés à l'adulte (RA) et 1,2 % étaient contre indiqués chez l'enfant (CI).

Soit au total, après vérification de chacune des prescriptions ayant une limite d'âge ou de poids, **28 %** des prescriptions sont situées en dehors des recommandations des RCP pour l'enfant. Cette évolution est significativement positive mais susceptible d'être encore améliorée.

Il apparaît donc, qu'au niveau national l'impact de cette nouvelle réglementation devrait avoir un retentissement important pour renforcer le niveau de preuve scientifique dans le domaine pédiatrique, et renforcer la sécurité d'emploi des spécialités utilisées dans ce contexte.

L'Académie nationale de Pharmacie recommande de :

6. Reconnaître et de développer les moyens légaux existants permettant un usage sécurisé des médicaments en-dehors du cadre strict de l'AMM : ATU (autorisations temporaires d'utilisation), RTU (recommandations temporaires d'utilisation), en utilisant les recommandations des autorités et des sociétés savantes...

7. Mettre en application dans les établissements de soins un système d'information et d'éducation sur le bon usage, une traçabilité des prescriptions ainsi qu'une validation pharmaceutique afin d'améliorer la sécurité sanitaire des produits de santé :

- **'inscrire au livret thérapeutique, Dans un hôpital pédiatrique, au sein d'une même classe thérapeutique, que les médicaments ayant l'AMM pédiatrique,**
- **rendre l'information « Hors AMM » obligatoire sur les ordonnances, accessible aux pharmaciens, aux parents des patients,**
- **suivre des cohortes de patients, par tranches d'âges, sous prescription « Hors-AMM » et analyser les éventuels effets indésirables.**

En conclusion, il est nécessaire de rappeler que l'utilisation en pédiatrie d'un médicament insuffisamment étudié :

- n'est pas éthique,
- peut exposer à un risque potentiel d'inefficacité ou de toxicité et d'erreur d'administration,

De plus, il n'est pas non plus éthique d'empêcher l'accès des enfants à toutes innovations thérapeutiques et de ne pas favoriser la mise sur le marché de dosages et de formes pharmaceutiques adaptées à l'utilisation en pédiatrie.

Références Bibliographiques

1. PANDOLFINI C., BONATI M. *A literature review on off-label drug use in children.*
Eur. J. Pediatr. 2005; 164(9):552-558
2. *Règlement (CE) N° 1901/2006 du parlement et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments pédiatriques, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2001/20/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004*
3. *Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies*
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:243:0001:0012:EN:PDF>
- 3bis. *Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products for the 7th Call of the Seventh Framework Programme (FP7) of the European Commission (Work Programme 2013, to be published in July 2012)*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf
4. *Draft Guideline on "Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use" (EMA/CHMP/QWP/180157/2011)*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107908.pdf
5. Code de la santé publique. Article L. 5121-1, ed Dalloz
- 6 Décision du 13 janvier 2011 relative aux *Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain* (publiée au JO du 6 mars 2011 - annexe publiée au BO N° 2011/8BIS)
- 6bis. Décision du 5 novembre 2007 relative aux *Bonnes Pratiques de Préparation* (publiée au JO du 21 novembre 2007 - texte publié au BO N° 2007/7BIS)
7. Résolution CM/ResAP(2011)1 du Conseil de l'Europe sur *les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient* (adoptée par le Comité des Ministres le 19 janvier 2011, lors de la 1103^{ème} réunion des Délégués des Ministres)
8. Décret N° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux *recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques*. JO du 10 mai 2012.
9. Décret N° 2012-740 du 9 mai 2012 relatif à *la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits et prestations*. JO du 10 mai 2012.