

État des médicaments pédiatriques dans l'Union 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union ¹

Angie Bouchez

Etudiante en M2 Juriste européen – UT1 Capitole

La Commission publie le 26 octobre 2017 un rapport sur l'état des médicaments pédiatriques dans l'Union européenne, conformément à l'article 50 paragraphe 3 du règlement 1901/2006².

Un bref rappel du contenu du règlement s'impose (I) avant d'examiner les lignes principales du rapport de la Commission (II).

I. Le règlement relatif aux médicaments pédiatriques en quelques points.

Le règlement a trois objectifs essentiels : d'abord encourager les recherches d'une grande qualité dans le domaine de la mise au point de médicaments destinés aux enfants, ensuite garantir la disponibilité d'informations précises et utiles sur les médicaments à usage pédiatrique enfin, assurer que ces médicaments soient spécifiquement adaptés aux enfants et autorisés à cet effet.

Il prévoit que lorsqu'une entreprise introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché, elle doit élaborer un plan d'investigation pédiatrique (PIP) comportant des données sur l'usage du médicament chez l'enfant. En contrepartie l'entreprise bénéficie de « récompenses », notamment, d'une prorogation de six mois de son certificat complémentaire de protection.

Les articles 3 à 6 du règlement instaurent un comité pédiatrique indépendant au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Celui-ci fournit des avis sur les questions relatives aux médicaments destinés à l'enfant. Il est également responsable de l'évaluation scientifique et de l'approbation des plans d'investigation pédiatrique.

Les exigences spécifiques relatives aux autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments pédiatriques font l'objet d'un titre II (art.7 à 26), au sein duquel le chapitre 3 est consacré au plan d'investigation. Le titre III porte quant à lui sur les procédures d'AMM (art. 27 à 32), le titre IV sur les exigences après AMM et le titre V sur les récompenses et incitations afin d'encourager la recherche et le développement de médicaments pédiatriques.

¹ Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004. Ce règlement est entré en vigueur le 26 janvier 2007.

² Article 50 règlement (CE) 1901/2006 « *Au plus tard le 26 janvier 2017, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'expérience résultant de l'application des articles 36, 37 et 38. Ce rapport comprend une analyse de l'impact économique des récompenses et incitations, ainsi qu'une analyse des répercussions estimées du présent règlement sur la santé publique, en vue de proposer toute modification requise* ».

Le règlement prévoit également la mise en place d'un inventaire des besoins thérapeutiques chez l'enfant à l'échelle de l'Union européenne pour axer la recherche, le développement et l'autorisation des médicaments. On notera que la redevance pour l'examen d'une demande d'AMM centralisée pour un médicament pédiatrique est réduite et que certaines évaluations du comité pédiatrique sont gratuites (art.47).

II. Synthèse du rapport de la Commission du 26 octobre 2017³

« État des médicaments pédiatriques dans l'Union - 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union »

Avant le règlement 1901/2006, un grand nombre de produits utilisés chez les enfants étaient prescrits et administrés sur base de l'expérience personnelle des médecins et non des résultats d'études cliniques. Les pédiatres devaient, la plupart du temps, recourir à des médicaments autorisés pour les adultes et en adapter la posologie et la forme. Cela pouvait entraîner un risque d'inefficacité et/ou d'effets indésirables chez les enfants, le médicament étant utilisé hors résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Le règlement pédiatrique a été adopté afin de remédier à ce problème, celui-ci prévoyait dans son article 50 paragraphe 3 un rapport pour les 10 ans d'application de ce règlement.

L'effet incontestable du règlement est l'accroissement de l'attention portée au développement pédiatrique ainsi que l'investissement financier en sa faveur, les entreprises étant contraintes de se constituer une infrastructure pédiatrique.

À côté des avancées permises par l'adoption de ce règlement, le rapport met en évidence certains points faibles.

1. Plus de médicaments pour les enfants mais problème de disponibilité de ceux-ci

Entre 2007 et 2016, les études montrent que 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique ont été autorisés, que le nombre de PIP (plan d'investigation pédiatrique) est en hausse, avec plus de 60% finalisés au cours des dernières années.

Ces chiffres attestent l'impact du règlement sur la mise sur le marché, cependant il est vrai que cela ne se traduit pas par une disponibilité immédiate du produit pour les patients, en raison de l'attente des décisions de remboursement au niveau national mais aussi des habitudes des médecins de prescrire des médicaments hors RCP. Un médecin pourra préférer prescrire un médicament hors RCP plutôt que de prescrire le nouveau médicament. Cette indisponibilité des médicaments peut également s'expliquer par l'achèvement tardif des études pédiatriques par rapport à la finalisation et à l'autorisation du produit pour adultes correspondant.

³ COM (2017) 626.

En pratique, comme le souligne le rapport, presque tous les PIP relatifs à de nouveaux médicaments qui sont liés à un développement pour les adultes incluent le report d'une ou de plusieurs mesures. Le comité pédiatrique a, dans certains cas, approuvé des reports de très longue durée ce qui entraîne une double frustration pour le clinicien et pour le patient. En effet ce report du comité pédiatrique signifie que le produit pédiatrique sera disponible plusieurs années après la délivrance de l'autorisation pour les adultes.

Par ailleurs, si le début de l'essai clinique pédiatrique est repoussé à une date postérieure à l'autorisation pour les adultes le recrutement de patients aux fins d'essais pédiatriques s'avère plus difficile. En effet, la perception de la valeur ajoutée apportée par la participation d'enfants à une étude clinique est beaucoup moins perceptible par les parents qui constatent que le médicament pour adultes peut déjà être prescrits (hors RCP) pour les enfants. L'EMA et son comité pédiatrique étudient actuellement les pratiques antérieures pour garantir une certaine cohérence et éviter des reports importants.

2. De meilleurs médicaments pour les enfants, mais sans stratégie spécifique

Le règlement a permis la mise au point de meilleurs médicaments pour les enfants notamment dans les domaines de la rhumatologie et des maladies infectieuses.

Ces évolutions positives ne suivent pas un plan stratégique de lutte contre la maladie mais plutôt le développement de ces mêmes médicaments sur le marché des adultes. Cela peut s'expliquer par le fait que les avancées dans un champ pédiatrique dépendent du portefeuille de produit pour adultes des entreprises et sont influencées par les perspectives de revenu dans un segment de marché en particulier.

Il existe un très grand nombre de maladies qui sont biologiquement différentes chez les adultes et les enfants, pour lesquels la charge de morbidité ne touche que les enfants. Le mécanisme prévu par le règlement se confronte donc à la réalité.

L'étude cite deux exemples : le diabète de type II et l'oncologie pédiatrique. Le diabète de Type II, en augmentation chez les adultes, a fait l'objet d'une vague de nouveaux développements et assuré aux entreprises un portefeuille de nouveaux produits. Parallèlement, l'augmentation du nombre de programmes de recherche pédiatrique a été significative mais cette augmentation ne correspond pas aux besoins pédiatriques, les enfants étant rarement touchés par ce type de maladie. De plus, conséquence directe de ce constat, le nombre d'enfants-patients susceptibles de participer aux études des PIP peut s'avérer insuffisant.

Il est donc suggéré que les entreprises prennent part à des activités de recherche collaborative pour mieux utiliser la réserve limitée de patients.

S'agissant de l'oncologie pédiatrique, maladie rare touchant exclusivement les enfants, la recherche dépend uniquement de la décision stratégique d'une entreprise d'investir dans un domaine indépendant de tout programme en cours pour les adultes.

Malgré une conclusion pouvant être considérée comme positive, car l'analyse des programmes de recherche pédiatrique montre que les maladies pédiatriques couvrent une multitude de maladies, un grand nombre de PIP approuvé n'est pas pour autant achevé. En effet les maladies comme la rhumatologie représentent 14% de PIP autorisés et achevés alors que les maladies comme l'oncologie représentent 7% de PIP autorisés et achevés.

Cela signifie que l'évolution pédiatrique est motivée par le développement de la médecine chez l'adulte ce qui ne correspond pas aux besoins pédiatriques.

L'oncologie pédiatrique est souvent utilisée comme exemple d'avancées insuffisantes dans un domaine où ces besoins sont largement insatisfaits. Même si le cancer de l'enfant est rare, il reste la principale cause de mortalité due à la maladie après la petite enfance, malgré une amélioration des taux de survie pour certains types de cancer ces dernières décennies.

Le règlement, dans son article 11, permet de déroger aux exigences de PIP pour des médicaments spécifiques ou pour certaines classes de médicaments dans des circonstances précises : c'est le cas pour les médicaments qui ne sont probablement ni efficaces ni sûrs pour les enfants (article 11 paragraphe 1 a). Il est vrai qu'il est souvent approprié de renoncer à des études pédiatriques si la maladie ciblée n'existe pas chez les enfants, mais il peut arriver que le composé reste bénéfique à la population pédiatrique pour une autre affection.

L'EMA, en 2015, a réexaminé sa décision relative aux dérogations de classe à la lumière du principe du mécanisme d'action, limitant ainsi sa portée. Cette démarche peut contribuer à engager le dialogue avec les entreprises qui développent des médicaments contre le cancer. Si ces entreprises souhaitent toujours recourir à une dérogation, elles devront le justifier au moyen d'une demande directe au comité pédiatrique (au travers d'une dérogation spécifique au produit). Ce processus permet une discussion mettant en lumière le potentiel pédiatrique malgré cette demande de dérogation. Il contraint également les entreprises à contacter le comité à un stade plus précoce du développement pour s'assurer des exigences du règlement. Les effets de cette dérogation de classe restent à observer car la période de transition de trois ans n'est pas encore terminée, mais la démarche peut susciter une meilleure adhésion des entreprises qu'avec des règles statutaires imposées.

3. Faire avancer les développements purement pédiatriques

Le règlement a entraîné des effets positifs dans l'intégration de l'innovation pédiatrique notamment dans le développement général de nouveaux médicaments. Néanmoins, ces effets positifs sont moins visibles pour les développements purement pédiatriques.

Il ne peut pas exister de conclusion ferme et définitive au vu des données, mais certains estiment que la procédure PIP ajoute un niveau de complexité à un produit destiné au traitement des enfants, entraînant un prolongement des délais de développement.

Le règlement tente d'inciter un intérêt particulier pour les développements exclusivement pédiatriques par l'introduction d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA).

Il s'agit de stimuler la recherche sur des composés existants non protégés par un brevet et de favoriser la transformation d'une utilisation hors résumé des caractéristiques du produit en une utilisation autorisée plus sûre et mieux encadrée par la mise sur le marché.

Une fois approuvée, la PUMA octroie au fabricant une période de protection de mise sur le marché de dix ans, au cours de laquelle aucune copie générique ne peut être commercialisée.

A ce jour, seulement trois PUMA ont été accordées ce qui est insuffisant par rapport aux attentes, ce faible résultat pouvant s'expliquer par la crainte des industriels envers les praticiens qui continuent de prescrire des médicaments non adaptés aux enfants alors même qu'une PUMA a été délivrée, et ce pour des raisons principalement économiques.

4. Le coût des médicaments pédiatriques

Il est vrai que le règlement inflige un coût supplémentaire pour les entreprises pharmaceutiques en leur demandant de mener des recherches pédiatriques, mais il est également prévu un système de récupération de ces coûts par le biais d'une protection prolongée.

Ce système de « récompense » est mis à disposition une fois que le PIP est achevé et que celui-ci a entraîné une AMM. Cependant, cette récompense n'est pas liée au résultat en lui-même, mais à la recherche.

Le règlement prévoit donc la récompense du CPP prolongé de 6 mois (article 36). En 2016, 40 médicaments ont bénéficié de cette récompense et les entreprises ont déposé une demande de certificat correspondant au niveau national. Cependant cette demande de prorogation de CCP peut être considérée comme une procédure trop complexe, car étant des titres nationaux, les prorogations doivent être octroyées par l'office national de brevets de chaque État membre. Cette demande doit être déposée 2 ans avant l'expiration du certificat, ce qui a pu empêcher des entreprises de bénéficier de cette récompense car elles n'avaient pas achevé le PIP à temps.

Le règlement prévoit également dans son article 37 une récompense pour les médicaments orphelins⁴, une prorogation de 2 ans de l'exclusivité commerciale. Cette récompense a été

⁴ Selon le règlement (CE) 141/2000 dans son article 3 « Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir: qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou

donnée pour la première fois en 2014, mais en réalité les entreprises préfèrent demander la récompense CCP car elle s'étend à toute la gamme de produit d'un composé spécifique contrairement à la récompense médicaments orphelins qui ne permet de protéger l'utilisation que dans le traitement des maladies orphelines. Comme le souligne le rapport « cette situation révèle une faiblesse de la récompense des médicaments orphelins, qui est principalement axée sur les produits non protégés par un brevet et ne permet pas aux entreprises de conserver le statut de médicament orphelin tout en optant pour la récompense du CCP ».

5. Une mise en œuvre améliorée

L'EMA joue un rôle clé dans la mise en œuvre du règlement notamment pour ce qui est de la responsabilité dans la gestion des PIP et des dérogations. Mais il reste difficile pour l'Agence d'étudier les aspects clés du développement de médicaments lorsque certaines informations ne sont pas encore connues et que tout repose sur des hypothèses et des données insuffisantes.

6. Davantage d'essais cliniques sur les enfants

Il est prouvé par les études que les essais cliniques sur les enfants ont augmenté de 50% entre 2007 et 2016. Parallèlement, la recherche sur les sous-populations pédiatriques est en hausse alors qu'avant le règlement, la recherche sur les nouveau-nés était quasiment inexistante dans le domaine des médicaments. La législation de l'Union européenne garantit le caractère scientifique et éthique de ces essais cliniques, permettant de faire avancer la recherche pédiatrique.

Conclusion

Le rapport souligne que le règlement pédiatrique a eu des répercussions très importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union et que ce développement fait désormais partie intégrante du développement général des médicaments. Le nombre de nouveaux produits présentant des indications pédiatriques spécifiques est encourageant et devrait contribuer à diminuer l'utilisation hors RCP de médicaments pour adultes au sein de la population pédiatrique. Cependant on peut regretter que ces résultats positifs ne soient concentrés que dans certains domaines thérapeutiques, en fonction des priorités de développement des médicaments développés pour les adultes. La Commission compte étudier les effets combinés du règlement concernant les médicaments orphelins et du règlement pédiatrique en évaluant conjointement ces deux instruments juridiques.

de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection ».