EUROPE ET MÉDICAMENT

Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application

- **Le projet de règlement européen sur les médicaments pédiatriques proposé par la Commission européenne en 2004 était plus centré sur les intérêts des industriels que sur ceux des enfants.**
- **Ce projet a été ensuite amélioré en partie, grâce notamment au Collectif Europe et Médicament.**
- **Malgré des insuffisances, le Parlement et le Conseil européens ont favorisé une meilleure prise en compte des besoins des enfants, une plus grande transparence à diverses étapes importantes de la procédure, et un renforcement de la pharmacovigilance pour les médicaments pédiatriques.**
- **Les récompenses offertes aux firmes restent sans rapport avec le progrès thérapeutique pour les enfants ni avec le coût réel des recherches mises en œuvre.**
- **Le Comité pédiatrique de l'Agence européenne du médicament a un rôle essentiel pour permettre au règlement de répondre le mieux possible aux besoins des enfants. Il lui faudra notamment faire respecter des priorités dans les besoins réels des enfants, et garantir que les médicaments à indication pédiatrique représentent réellement des progrès thérapeutiques tangibles.**
- **L'application du Règlement pédiatrique a donné lieu à une définition bienvenue du "bénéfice thérapeutique relatif important".**

Rev Prescrire **2007 ; 27 (289) : 858-862.**

L'Union européenne a adopté fin 2006 un règlement présenté comme incitant les firmes pharmaceutiques à étudier et à développer des médicaments destinés aux enfants. L'entrée en application du Règlement n° 1901-2006 "relatif aux médicaments à usage pédiatrique" est étagée entre 2007 et 2009 (**a**)(1,2). Il est temps de présenter les grandes lignes de ce règlement, ainsi que les espoirs et les craintes qu'il suscite.

Une proposition initiale trop centrée sur l'intérêt des firmes

L'objectif affiché de la Commission européenne « *d'améliorer la santé des enfants en Europe* », en incitant les firmes pharmaceutiques à mettre au point et à évaluer des médicaments adaptés aux enfants, est peu discutable sur le principe (3). Pour certaines maladies graves en effet, on manque de médicaments bien adaptés sur le plan pharmaceutique et/ou bien évalués chez les enfants. En pratique cependant, il ne faudrait pas qu'une meilleure étude des médicaments chez les enfants soit seulement l'occasion d'ouvrir de nouveaux marchés aux firmes, conduisant à une médicamentation excessive chez les enfants et les adolescents, dont la très grande majorité sont en bonne santé. C'est pourquoi *Prescrire*, et plus largement le Collectif Europe et Médicament auquel elle participe, ont accueilli avec intérêt et vigilance la proposition de la Commission européenne concernant un règlement sur les médicaments à usage pédiatrique (**b**)(4).

La première proposition de règlement de la Commission publiée en 2004 était trop centrée sur les récompenses financières aux firmes, et pas assez sur les besoins réels des enfants. Elle était également insuffisante en termes de : qualité et pertinence de l'évaluation des bénéfices cliniques ; pharmacovigilance ; transparence des procédures d'autorisation ; qualité de l'information des parents (accès aux données d'évaluation, clarté des notices) (5). La proposition de règlement prévoyait aussi de récompenser les études faites chez les enfants indépendamment du coût de recherche et de l'intérêt thérapeutique du médicament (3).

Quelques obligations pour les firmes, en échange d'une grosse récompense

À l'issue de son passage devant le Parlement et le Conseil européens, et après des améliorations introduites à cette occasion (lire en encadré page 861), le Règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique qui a finalement été adopté comporte quelques nouvelles obligations pour les firmes et des récompenses importantes.

Nouveaux médicaments : études pédiatriques obligatoires dès 2008, sauf dérogation. À partir du 26 juillet 2008, les firmes pharmaceutiques devront fournir, dans leur dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), pour tout nouveau médicament, des documents et renseignements concernant l'usage chez les enfants : soit les résultats des études réalisées conformément à un "plan d'investigation pédiatrique" préalablement approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMEA) (**c**) ; soit une décision de l'EMEA accordant une dérogation spécifique au médicament ou une dérogation de classe dispensant de telles études (lire plus loin) (**d**) ; soit une décision de l'EMEA accordant un report de la fourniture des résultats de ces études (**e**)(1).

Ces obligations, ainsi que celles concernant les nouvelles indications, formes ou voies d'administration, et les AMM pour usage pédiatrique (lire ci-dessous), concernent toutes les procédures d'autorisation des médicaments en Europe, centralisées ou non (1).

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Nouvelles indications, formes ou voies d'administration de médicaments encore sous brevet : études pédiatriques obligatoires dès 2009, sauf dérogation. À partir du 26 janvier 2009, l'obligation entrée en vigueur en 2008 pour les nouveaux médicaments sera étendue aux demandes d'AMM de nouvelles indications (pédiatriques ou non) de médicaments encore protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouvelles voies d'administrations (1).

Médicaments déjà sur le marché : une AMM pour usage pédiatrique. Depuis le 26 juillet 2007, pour les médicaments déjà sur le marché, tout particulièrement les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, les firmes peuvent demander une "AMM en vue d'un usage pédiatrique" (PUMA en anglais, pour paediatric-use marketing authorisation). Il leur faut fournir les « *renseignements et documents nécessaires pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit auprès de la population pédiatrique, y compris les données spécifiques éventuellement requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit, conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé* » (1).

Dans ce cas aussi, la demande d'AMM devra comporter l'approbation par l'EMEA d'un plan d'investigation pédiatrique (1).

Règles communes. Qu'il s'agisse de médicaments nouveaux, de médicaments déjà commercialisés et encore sous brevet, ou de médicaments hors brevet, les plans d'investigation pédiatrique devront couvrir toutes les classes d'âge de 0 à 17 ans inclus, sauf dérogation accordée par le Comité pédiatrique pour une ou plusieurs classes d'âge (1).

Les études conduites selon un plan d'investigation pédiatrique peuvent conduire à l'octroi d'indications chez les enfants ou à leur refus. Dans ces deux cas, les résultats des études pédiatriques sont inclus dans le résumé des caractéristiques (RCP), « *et le cas échéant, figurent sur la notice du médicament, pour autant que l'information soit jugée utile pour le patient par l'autorité compétente* » (1).

Bien entendu, les médicaments pour lesquels aura été délivrée une dérogation à l'obligation de réaliser des études chez les enfants, n'auront pas d'indication pédiatrique.

Au plus tard le 26 janvier 2010, tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché avec indication pédiatrique porteront sur l'étiquette et sur la notice un symbole spécifique (1).

Forte récompense pour les firmes. L'obtention d'une "AMM en vue d'un usage pédiatrique" donnera droit à une protection des données qui ont servi à obtenir l'AMM, c'est-à-dire en pratique à un monopole de commercialisation, d'une durée de dix ans (1).

Pour les médicaments ayant par ailleurs le statut de médicament orphelin, la durée d'exclusivité est portée à 12 ans (1).

Dans le cas général des demandes d'AMM pour les nouveaux médicaments, nouvelles indications, nouvelles formes pharmaceutiques ou nouvelles voies d'administration, pour lesquelles les firmes auront fourni des résultats d'études jugées conformes aux plans d'investigation pédiatrique approuvés (par le Comité pédiatrique), le monopole de commercialisation du médicament concerné sera prolongé de 6 mois (y compris pour ses indications non pédiatriques), que des indications pédiatriques aient finalement été octroyées ou non (1). ►►

a- Le Règlement proprement dit (réf. 1) a été immédiatement amendé (réf. 2) pour apporter certaines précisions découlant d'un nouveau mode de fonctionnement des institutions européennes.

b- Le site internet www.prescrire.org a regroupé de nombreux textes dans sa rubrique "Europe et médicament", notamment sur le Règlement pédiatrique et le Collectif Europe et Médicament.

c- « 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 susceptibles d'être concernés ». Ce plan, ou une demande de dérogation, doit être soumis au plus tard à la date à laquelle les études de pharmacocinétique sont terminées chez les adultes (réf. 1).

d- Les dérogations (waivers en anglais) pour un médicament ou une classe de médicaments sont octroyées à la demande d'une firme par le Comité pédiatrique, ou établies à l'initiative de ce dernier. Elles sont octroyées si le médicament n'est « probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique », si la maladie n'existe pas chez les enfants, ou si le médicament concerné « ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques » (réf. 1).

e- Au moment du dépôt du plan d'investigation pédiatrique, la firme peut demander à bénéficier d'un report (deferral en anglais) du dépôt des résultats des études (et qui seront donc déposés après la fourniture du dossier principal de demande d'AMM), pour des « raisons scientifiques et techniques » ou des « raisons liées à la santé publique » (réf. 1). Le Comité pédiatrique est chargé d'accepter ou non ces demandes et d'en suivre l'avancée.

Bénéfice thérapeutique relatif important : pour les enfants seulement ?

La mise en application du Règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique a été l'occasion pour la Commission européenne de préciser ce qu'était selon elle un "bénéfice thérapeutique important".

Cette définition mérite d'être reproduite in extenso.

« *Un bénéfice thérapeutique important peut être démontré par :*
– une amélioration attendue de l'efficacité chez les enfants, par comparaison avec le standard de référence pour le traitement, le diagnostic ou la prévention de l'affection concernée ;
– une amélioration substantielle attendue de la sécurité d'emploi, en termes d'effets indésirables ou d'erreurs potentielles d'administration ;
– un schéma posologique ou une méthode d'administration améliorés (nombre de doses par jour, voie orale versus administration intraveineuse, réduction de la durée de traitement) conduisant à une amélioration de l'efficacité, de la sécurité d'emploi ou de l'observance ;
– la mise à disposition d'une nouvelle composition mieux adaptée aux enfants ;
– la mise à disposition d'une nouvelle information cliniquement pertinente pour l'utilisation d'un médicament chez les enfants, conduisant à une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi chez les enfants ;
– un mécanisme d'action différent présentant un avantage potentiel pour les enfants en termes d'amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi » (1).

Il reste à vérifier si cette définition servira réellement de filtre pour l'octroi des AMM dans le domaine pédiatrique. Si c'est le cas, ce sera une raison supplémentaire pour les adultes de regretter de ne plus être enfants.

©LRP

1- "Commission 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" European Commission Janvier 2007 : 19 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Application du Règlement : des points-clés à surveiller

Le Règlement européen offre des opportunités et présente des insuffisances, mais tout dépendra en pratique de son application.

Comité pédiatrique de l'EMEA : une responsabilité très importante. Un "Comité pédiatrique", instauré en juillet 2007, est notamment chargé de délivrer à l'EMEA des avis sur le contenu des plans d'investigation pédiatrique et sur les demandes de dérogation ou de report (lires les notes c,d,e page 859). Ce Comité (PDCO en anglais, pour paediatric committee) est également chargé, mais seulement à la demande de l'agence du médicament concernée par la demande d'AMM, de donner son avis sur la conformité des études fournies au plan d'investigation pédiatrique approuvé) ; et de donner son avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique (1).

Ce Comité est chargé aussi de dresser un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques, et d'animer un réseau européen de chercheurs spécialisés dans les études sur les enfants (**f**)(1).

Ce Comité a donc un rôle déterminant pour que le Règlement réponde aux besoins réels des enfants et ne soit pas, en pratique, détourné de cet objectif.

Le Comité pédiatrique est composé de cinq membres et leurs suppléants, nommés par la commission d'AMM européenne (CHMP) de l'EMEA, de membres et leurs suppléants nommés par chaque État membre non représenté parmi les 5 membres précédents (1), de 3 représentants des professionnels de santé et de 3 représentants des patients (**g**)(6). Au 12 septembre 2007, ces 6 derniers n'étaient pas encore nommés. Souhaitons que ce délai supplémentaire permette de sélectionner des représentants au service réel des enfants, et notamment sans conflit d'intérêts avec des firmes.

Essais cliniques, attention à l'éthique ! Le Règlement a pour but d'augmenter le nombre de médicaments étudiés et développés chez les enfants. Il va donc augmenter le nombre d'essais cliniques chez les enfants, perspective en général considérée comme délicate, voire inquiétante. Cette crainte explique que le Comité pédiatrique sera chargé de délivrer des dérogations aux études pédiatriques dans les cas où l'affection visée par la demande d'AMM de la firme ne concerne pas les enfants, où le médicament « *n'est probablement ni efficace ni sûr* », et où le médicament « *ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques* » (1).

De plus, la Commission européenne a jugé nécessaire de repréciser les conditions dans lesquelles les essais cliniques doivent être pratiqués chez les enfants, aux différents âges (7). Il est intéressant à cet égard de constater que certaines recherches sont jugées non éthiques par principe, telles par exemple des comparaisons réalisées avec des traitements connus comme étant inférieurs à ceux disponibles (7). La Commission européenne insiste pour que les comités d'éthique (nommés en France Comités de protection des personnes), chargés de se prononcer sur la validité éthique des essais prévus chez des enfants, prennent également en compte la validité scientifique de ces essais (**h**)(7).

Souhaitons que de telles avancées bénéficient bientôt aussi aux adultes.

Quels besoins ? Le Règlement n'est pas réellement construit autour des besoins des enfants mais plutôt sur l'intérêt des firmes à obtenir les récompenses. Il est certes prévu que le Comité pédiatrique dresse un inventaire des besoins thérapeutiques (au plus tard le 26 janvier 2010, soit 3 ans après l'entrée en vigueur du Règlement) « *notamment en vue de déterminer des priorités de recherche* » (1). Mais le règlement prévoit que cet inventaire soit réalisé sur la base « *des données disponibles concernant l'ensemble des utilisations existantes de médicaments sur la population pédiatrique* », que les États membres doivent fournir à l'EMEA au plus tard le 26 janvier 2009 (1).

Dans l'intervalle, le Comité utilise les listes établies par le groupe de travail pédiatrique de l'EMEA. L'EMEA a publié d'une part une liste de besoins et d'autre part une liste de priorités dans le domaine des médicaments non couverts par un brevet (8,9). La liste des besoins a pris la forme d'un inventaire des médicaments indiqués chez les adultes et utilisés hors AMM chez les enfants, ou ayant une AMM pédiatrique dans certains pays (**i**). La seconde liste propose une liste non hiérarchisée de médicaments existants, aux balances bénéfices-risques très différentes.

On peut comprendre que l'on commence un inventaire des besoins par un recensement des pratiques du moment, mais on ne saurait en rester là : certaines pratiques ne sont pas étayées, d'autres peuvent être inutiles, voire néfastes ; certains besoins ne sont pas couverts. L'amendement du Collectif Europe et Médicament visant à étendre l'inventaire aux besoins actuellement non couverts a finalement été rejeté ; mais rien n'interdit au Comité pédiatrique de se contenter d'un inventaire des seules pratiques existantes (4).

En pratique, on ne devrait guère étudier chez les enfants des médicaments pour lesquels des effets indésirables graves sont connus, ou soupçonnés, chez les adultes ; on ne devrait étudier chez les enfants que des médicaments dont l'efficacité est bien établie chez les adultes, à moins d'avoir de sérieuses raisons pour émettre l'hypothèse qu'un médicament inefficace chez des adultes puisse être efficace chez des enfants ; on devrait se fixer comme objectif d'évaluer chez les enfants, dans les diverses classes pharmacothérapeutiques, en priorité, le médicament qui a la meilleure balance bénéfices-risques chez les adultes, et qui est considéré comme le traitement de référence (10).

Enfin apparaît la notion de bénéfice thérapeutique relatif important ! Un élément-clé du Règlement est que le Comité pédiatrique peut accepter des demandes de dérogations, ou en décider de sa propre initiative, à l'obligation de conduire un plan d'investigation pédiatrique, pour un médicament ou une classe de médicaments, si le médicament « *ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants* » (1). Cette possibilité de dérogation devrait permettre de limiter le nombre de médicaments étudiés chez des enfants, et d'augmenter les exigences relatives à l'efficacité des médicaments pour lesquels une indication pédiatrique est revendiquée.

À cet égard, le projet de recommandation de la Commission européenne, visant à préciser certaines conditions

.....

f- *L'EMEA a publié en juillet 2007 un projet pour la constitution de ce réseau chargé notamment de « coordonner les études relatives aux médicaments pédiatriques, de réunir les compétences scientifiques et administratives nécessaires au niveau européen, et d'éviter la duplication d'études et d'expérimentations chez les enfants » (réf. 18).*

g- *L'Afssaps dispose d'un Comité d'orientation pédiatrique et d'une Cellule médicaments pédiatriques (réf. 19).*

h- *La revue Prescrire a participé à la consultation publique sur le projet de recommandation relatif aux essais cliniques chez les enfants. Elle a jugé la proposition globalement "acceptable" mais a suggéré quelques renforcements de la sécurité des enfants (réf. 20).*

i- *La revue Prescrire a fait part de ses préoccupations au Comité pédiatrique sur le projet de liste de besoins thérapeutiques pédiatriques (réf. 10).*

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Grâce à la mobilisation citoyenne, un règlement amélioré en partie

Au printemps 2005, les députés de la Commission environnement et santé du Parlement européen ont déposé 289 amendements, qui reprenaient très majoritairement les positions du Collectif Europe et Médicament visant à recentrer le projet de Règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique sur l'intérêt des enfants et la santé publique (1,2). Les débats ont été riches et ont conduit au vote de plusieurs amendements importants (3). Certains des progrès réalisés à ce stade ont été ensuite atténués au cours des votes en plénière et lors du passage devant le Conseil, mais le Règlement finalement adopté en 2006 comporte des avancées significatives par rapport à la proposition d'origine de la Commission.

Un début de recentrage sur les besoins des enfants. Le programme de recherche sur de possibles indications pédiatriques de médicaments non protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, financé par les fonds européens, n'était pas prévu en 2004 (4). Il l'est à présent. Alors que l'essentiel du Règlement est basé sur l'intérêt des firmes à obtenir 6 mois de prolongation de leur monopole de commercialisation pour leurs médicaments, toutes indications confondues, ce programme public suivra une logique déconnectée de l'intérêt commercial des firmes.

On peut également espérer une meilleure prise en compte des besoins réels des enfants du fait que la composition du Comité pédiatrique a été élargie pour couvrir « *les domaines scientifiques pertinents pour les médicaments pédiatriques, à savoir au moins le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, les médecins généralistes, la pharmacie pédiatrique, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique* » (4).

Des amendements ont renforcé la prise en compte des essais pédiatriques déjà réalisés dans des pays tiers, pour éviter les essais inutiles (4).

Davantage de transparence. La version finale du Règlement garantit plus de transparence sur les conflits d'intérêts éventuels des membres du Comité pédiatrique, l'accès aux avis de ce comité, l'accès à la liste des dérogations à l'obligation d'effectuer des études pédiatriques, et un accès partiel à la base de données sur les essais cliniques pédiatriques (4).

Un léger mieux en pharmacovigilance. La proposition initiale de Règlement prévoyait que l'EMEA puisse exiger la mise en place par les firmes d'un système de gestion des risques « *s'il existe des motifs de préoccupation particuliers* ». Cette possibilité est désormais une obligation : « *doit exiger* », au lieu de « *peut exiger* » (4). La Commission n'a pas voulu rendre ces plans de gestion des risques obligatoires dans tous les cas ; mais il a été ajouté que le Comité pédiatrique pouvait demander des « *rapports additionnels* » (4).

Selon son habitude, la Commission a vivement résisté aux députés favorables à la transparence quant aux effets indésirables : les données de pharmacovigilance restent donc inaccessibles au public (**a**)(5).

Prise en compte du progrès thérapeutique. Le projet de Règlement a été présenté par la Commission comme visant notamment à ne pas « *priver la population pédiatrique du bénéfice des avancées thérapeutiques* », et le Comité pédiatrique a été chargé de « *tenir compte des importants bénéfices thérapeutiques potentiels pour les patients en pédiatrie* » (4).

Dans cette logique, le Collectif Europe et Médicament a demandé que la démonstration d'une valeur thérapeutique ajoutée fasse partie des obligations de la firme (1). La majorité des députés et le Conseil n'ont pas souhaité aller jusque-là, mais le Comité pédiatrique doit clairement prendre en compte la valeur thérapeutique ajoutée, quand il « *examine si les études proposées permettent d'escompter un bénéfice thérapeutique important et/ou de répondre à un besoin thérapeutique de la population pédiatrique* » (4).

La définition donnée par la Commission du "bénéfice thérapeutique important" offre en pratique au Comité pédiatrique tous les moyens pour établir au plus près de l'intérêt des enfants la liste des dérogations à l'obligation de réaliser des études, et pour réorienter les plans d'investigation pédiatrique proposés par les firmes (lire en encadré page 859) (6). À lui de s'en saisir efficacement.

©LRP

a- Un projet de recommandation de l'EMEA sur la pharmacovigilance chez les enfants, publié en janvier 2007, indique pourtant qu'il y a matière à préoccupation particulière dans ce domaine (réf. 7).

1- Collectif Europe et Médicament "Position du Collectif Europe et Médicament sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments utilisés en pédiatrie" décembre 2004. Site www.prescrire.org consulté le 9 août 2007 : 4 pages.

2- "Europe et médicaments pédiatriques" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : page III de la Lettre aux Abonnés.

3- Prescrire Rédaction "Médicaments pédiatriques : Règlement européen en partie amélioré, mais des manques importants" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 781-782.

4- "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" *Journal Officiel* de l'Union européenne du 27 décembre 2006 : L 378/1-L 378/19.

5- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.

6- "Commission 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" European Commission janvier 2007 : 19 pages.

7- EMEA "Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population" 25 janvier 2007. Site www.emea.europa.eu consulté le 27 août 2007 : 13 pages.

d'application du Règlement, donne au Comité pédiatrique de bonnes bases pour travailler (11). La Commission a en effet précisé que « *pour permettre au Comité pédiatrique de réaliser son évaluation, l'appliquant* [NDLR : le demandeur d'AMM] *doit fournir une comparaison du médicament objet de l'évaluation avec le standard de référence actuel pour le traitement, le diagnostic ou la prévention de la maladie ou de l'affection qui sont l'objet de l'indication revendiquée chez les enfants* » (11). Il est heureux que la Commission ait su définir ce que pouvait signifier un "bénéfice thérapeutique important", pour les enfants, après s'être vivement opposée à la notion d'évaluation comparative au moment de la révision de la Directive et du Règlement adoptés en 2004 (voir encadré page 859) (12). ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

La vigilance sera cependant de mise ici aussi : il est prévu que le demandeur puisse dans certains cas se limiter à des « *suppositions plausibles et bien argumentées* » ou se borner à faire référence à l'inventaire des besoins thérapeutiques établis par le Comité pédiatrique (11).

Des occasions manquées

Le Règlement comporte des limites et des possibilités de détournement.

Récompenses trop uniformes. Attribuer 6 mois de prolongation du monopole de commercialisation, pour tout plan d'investigation pédiatrique jugé conforme, est un gaspillage regrettable des deniers publics. Ces 6 mois de monopole représentent des sommes extrêmement variables selon les médicaments, par définition sans lien aucun ni avec le coût de recherche chez les enfants, ni avec l'intérêt thérapeutique chez les enfants.

Le Collectif Europe et Médicament a plaidé, en vain, pour que ces récompenses prennent mieux en compte les efforts réels des firmes (13).

Or il s'agissait du cœur même de la proposition de Règlement, qui cherchait en pratique à offrir aux firmes les mêmes avantages en Europe que ceux dont elles bénéficient aux États-Unis d'Amérique depuis 1997 (14).

Une étude réalisée aux États-Unis a montré que le bénéfice financier par médicament pédiatrique (c'est-à-dire la différence entre 6 mois de ventes supplémentaires et le coût des études) s'étageait de - 9 millions à + 509 millions de dollars (14).

Il existe un débat aux États-Unis sur la nécessité de ramener la récompense de 6 mois à 3 mois, et le Sénat a même proposé officiellement que la récompense soit limitée à 3 mois dans le cas des médicaments ayant un chiffre d'affaires annuel supérieur à 1 milliard de dollars (14,15).

Les députés européens qui proposaient une telle durée n'ont pas été suivis ; c'est d'autant plus regrettable que les récompenses offertes en Europe vont venir s'ajouter à celles offertes aux États-Unis, probablement grâce aux mêmes études pédiatriques.

Il est dommage aussi que l'attribution de récompenses ne s'accompagne d'aucune contrepartie en termes de prix des médicaments à usage pédiatrique.

Lacunes possibles et risques de dérapages. Pour les médicaments déjà sur le marché, les firmes ne sont tenues de réaliser des études chez les enfants que si elles demandent une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. Il est probable que ces études ne seront pas réalisées pour des médicaments à petit chiffre d'affaires (16).

Pour toute nouvelle AMM à partir du 26 juillet 2008, les firmes devront fournir, sauf dérogation, les résultats d'un plan d'investigation pédiatrique. Il est à craindre que certaines firmes seront tentées de revendiquer une indication pédiatrique dans une seule classe d'âge, étroite, ce qui leur donnerait tout de même droit à la récompense, et de demander une dérogation dans les autres classes d'âge où l'évaluation pourrait être plus délicate ou plus coûteuse (17). Le Comité pédiatrique devra être capable de contrecarrer de telles stratégies.

Enfin, le Règlement prévoit que les agences du médicament pourront modifier les résumés des caractéristiques des médicaments (RCP) sur la base des études déjà réalisées chez les enfants au moment de l'entrée en vigueur du Règlement (1). La vigilance sera de mise, ici aussi, pour assurer que ces modifications reposent sur des bases solides.

Observer le Comité pédiatrique et les agences du médicament. Il est bienvenu de chercher à ce que les médicaments soient mieux étudiés chez les enfants, afin de mieux les soigner lorsqu'ils ont une maladie grave et qu'un médicament peut les aider. Mais il ne faudrait pas que ce Règlement serve de tremplin à une médicamentation excessive des enfants et des adolescents.

Il reviendra au Comité pédiatrique, aux côtés des agences du médicament, la responsabilité de veiller à ce que ne soient commercialisés que des médicaments susceptibles de représenter un bénéfice thérapeutique relatif important pour les enfants. Une mission qui doit appeler à une vigilance active tous les soignants et tous les parents.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©La revue Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

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" *Journal Officiel* de l'Union européenne du 27 décembre 2006 : L 378/1-L 378/19.

2- "Règlement CE n° 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CEE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie" *Journal Officiel* de l'Union européenne du 27 décembre 2006 : L 378/20-L 378/21.

3- "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)" 29 septembre 2004. Site ec.europa.eu consulté le 7 août 2007 : 57 pages.

4- Collectif Europe et Médicament "Position du Collectif Europe et Médicament sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments utilisés en pédiatrie" décembre 2004. Site www.prescrire.org consulté le 9 août 2007 : 4 pages.

5- Prescrire Rédaction "La proposition de Règlement européen relative aux médicaments "pédiatriques" est trop loin des besoins des enfants" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 226-227.

6- EMEA "New paediatric committee holds its first meeting". Site www.emea.europa.eu consulté le 14 août 2007 : 2 pages.

7- European Commission "Ethical considerations for clinical trials performed in children - Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use". Site ec.europa.eu consulté le 14 août 2007 : 34 pages.

8- EMEA "List of paediatric needs (as established by the Paediatric Working Party)". Site www.emea.europa.eu consulté le 13 août 2007 : 2 pages.

9- EMEA "Updated priority list - revised for studies into off-patent paediatric medicinal products" June 2007. Site www.emea.europa.eu consulté le 13 août 2007: 5 pages.

10- Prescrire Rédaction "Analyse de la méthode d'élaboration des listes de besoins pédiatriques préparées par le "Medicines for Children - paediatric expert group"" mars 2007 : 6 pages.

11- "Commission 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" European Commission janvier 2007 : 19 pages.

12- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.

13- Prescrire Rédaction "Médicaments pédiatriques : Règlement européen en partie amélioré, mais des manques importants" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 781-782.

14- Li JS et coll. "Economic return of clinical trials performed under the pediatric exclusivity program" *JAMA* 2007 ; **297** (5) : 480-488.

15- "House and Senate negotiators set to tackle differences in FDA use fee/drug safety bill" *Scrip* 2007 ; (3277) : 14.

16- "Paediatric regulation will benefit innovative more than generics firms, says report" *Scrip* 2007 ; (3235) : 7.

17- "Paediatric medicines law : expect teething problems" *Scrip* 2007 ; (3233) : 6.

18- EMEA "The network of paediatric networks at the EMEA. Draft implementing strategy" 7 juillet 2007. Site www.emea.europa.eu consulté le 22 août 2007 : 6 pages.

19- Afssaps "Médicaments pédiatriques en France". Site www.afssaps.sante.fr consulté le 6 septembre 2007 : 2 pages.

20- Prescrire Rédaction "Comments on Ethical considerations for clinical trials performed in children" 16 janvier 2007 : 2 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement