



## Position du Collectif Europe et Médicament

# Sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments utilisés en pédiatrie

Le Collectif Europe et médicament a accueilli favorablement l'initiative de l'Union européenne visant à mettre des médicaments adaptés à la disposition des enfants, et de ceux qui les soignent. C'est donc avec intérêt que le Collectif a examiné la proposition de règlement sur les médicaments pédiatriques déposée par la Commission européenne à l'automne 2004.

La proposition ouvre des pistes pour inciter financièrement au développement de médicaments pédiatriques :

- pour les substances protégées par un brevet, ou un certificat complémentaire de protection : obligation de présenter un plan d'investigation pédiatrique lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (sauf quand le médicament ne concerne pas les enfants), et allongement de la durée de protection si le plan est réalisé, même si l'autorisation n'est pas accordée ;
- pour les substances qui ne sont plus protégées : création d'une autorisation de mise sur le marché spécifique, pour usage pédiatrique, avec récompense importante en terme de durée de protection des données.

Mais, comme il est habituel pour les textes proposés par la Direction Générale Entreprises de la Commission européenne, ce projet est centré sur les préoccupations financières des firmes pharmaceutiques et sur les mesures techniques susceptibles d'y répondre. Il laisse l'entière initiative aux firmes, s'écartant de l'objectif de santé

publique qui est de se donner tous les moyens envisageables pour mieux soigner les enfants.

Si la proposition de règlement sur les médicaments pédiatriques était adoptée dans sa forme actuelle, cela conduirait au développement d'un marché pédiatrique ne répondant pas aux besoins des groupes d'enfants les plus démunis de traitements, mais augmentant la consommation médicamenteuse inutile et risquée d'autres enfants.

Le Collectif Europe et Médicament considère que le texte doit être recentré sur l'objectif de santé publique initial qui est d'améliorer la santé des enfants de l'Union européenne. Un recensement rigoureux des besoins réels doit être réalisé, par une instance indépendante et sur financement public, pour orienter les efforts de recherche. Les incitations à la recherche doivent concerner les institutions publiques comme les firmes privées. L'initiative ne doit pas être laissée au bon vouloir des seules firmes pharmaceutiques privées. Les règles du jeu doivent être claires afin d'éviter les dérapages et l'utilisation inappropriée des incitations et des fonds mis à disposition. Les récompenses doivent être proportionnelles aux efforts fournis pour la recherche et le développement des médicaments réellement nécessaires. La pharmacovigilance au cours des essais pédiatriques doit être renforcée.

Pour contribuer au recentrage de la proposition de règlement concernant les médicaments pédiatriques sur les objectifs de santé publique, le Collectif Europe et Médicament souhaite faire les remarques qui suivent. Des amendements correspondants à chacune des remarques seront proposés par le Collectif en vue de l'examen du texte par le Parlement européen et le Conseil.

### **Remarque préliminaire : le concept d'autorisation de mise sur le marché pour un usage pédiatrique existe depuis toujours**

Il a toujours été possible de commercialiser des médicaments spécialement conçus pour les enfants, et des médicaments ayant à la fois des indications chez les adultes et chez les enfants (parfois sous des formes, des dosages, ou des présentations qui diffèrent). Beaucoup de firmes ont mis sur le marché européen de tels médicaments sans y être spécialement incitées. Les agences de régulation

n'ont pas fait remarquer que les dossiers d'évaluation qu'elles recevaient, à l'appui des demandes d'autorisation pour ces médicaments, étaient particulièrement insuffisants.

Le concept même de médicament pédiatrique n'est donc pas nouveau. Ce qui est en jeu aujourd'hui, c'est la capacité de donner une impulsion nouvelle à la recherche pédiatrique, pour trouver des médicaments adaptés aux besoins non encore couverts.

Dans ce sens, l'instauration annoncée d'un "Programme européen de recherche en pédiatrie" (alias MICE, pour "Medicines Investigation for the Children of Europe"), sur

l'utilisation de substances non couvertes par un brevet, est particulièrement bienvenue. De manière surprenante, cette initiative est signalée dans le texte de présentation de la proposition de règlement sur les médicaments pédiatriques, mais elle ne figure pas dans le corps du texte de la proposition.

Le Collectif Europe et Médicament considère qu'un article du règlement doit prévoir explicitement l'instauration du programme MICE, et préciser des délais de mise en œuvre, ainsi que des modalités de financement public, en tenant compte des autres programmes communautaires existants. (**Amendement 1 du Collectif**) ▶▶

## Remarques sur le fond : il faut partir des besoins réels des enfants qui n'ont pas encore de médicaments adaptés

Selon le communiqué de la Commission européenne présentant la proposition de règlement, l'objectif officiel est « *d'améliorer la santé des enfants d'Europe (...)* ». Si cet objectif est respecté, il ne s'agit donc pas de favoriser l'accroissement du nombre de médicaments pédiatriques dans les domaines déjà pourvus de moyens préventifs ou curatifs, pas plus que de favoriser la création par les firmes pharmaceutiques de faux besoins comme elles le font pour les adultes, mais de favoriser le développement de moyens thérapeutiques, préventifs ou curatifs, dans les domaines circonscrits où enfants et soignants sont à ce jour démunis.

**Des enfants européens souvent en bonne santé, n'ayant besoin d'aucun nouveau médicament.** Dans une large proportion, les 100 millions d'enfants vivant dans l'Union européenne sont en bonne santé, grâce notamment à la surveillance pré et post-natale, à la vaccination, à l'accès à l'eau potable, etc., et ils n'ont guère besoin de médicaments. La priorité pour eux est surtout la prévention primaire, en particulier nutritionnelle, pour leur éviter par exemple de devenir obèses, voire diabétiques.

Pour beaucoup d'affections qui nécessitent un traitement médicamenteux, un grand nombre de médicaments adaptés aux enfants sont déjà disponibles sur le marché européen. On est loin du "désert thérapeutique" décrit par divers media lors du lancement de l'initiative européenne sur les médicaments pédiatriques. Certains médicaments sont même parfois trop utilisés, ou mal utilisés,

chez les enfants. Ainsi, pour ne citer que quelques exemples : les antibiotiques administrés de manière trop systématique dans certains pays font craindre le développement accéléré des résistances bactériennes ; les antiasthmatiques prescrits à des doses de plus en plus élevées, après un diagnostic approximatif, provoquent des effets indésirables ; les antidépresseurs de plus en plus utilisés font craindre une augmentation des comportements auto-agressifs et suicidaires ; le méthylphénidate est de plus en plus utilisé même quand le diagnostic d'hyperactivité est mal établi. Dans ces domaines, la priorité est plutôt au retour à un usage raisonnable des médicaments déjà disponibles.

**Ne pas confondre mise en forme pharmaceutique et évaluation clinique complexe.** Pour les enfants de certaines tranches d'âge, on manque encore parfois de formes pharmaceutiques, de dosages ou de présentations bien adaptées, pour des substances dont la balance bénéfices-risques est déjà établie comme favorable chez les enfants. Dans ce cas, il convient d'encourager la mise au point de médicaments bien adaptés. Cette mise au point fait appel à des techniques pharmaceutiques, et souvent à des études de pharmacocinétique, mais pas à une évaluation clinique complémentaire. Elle est donc relativement peu coûteuse.

Pour d'autres groupes d'enfants, on se trouve confronté à l'absence d'évaluation clinique de médicaments utilisés jusqu'à présent de façon empirique, voire à un besoin de recherche plus fondamentale, quand les causes mêmes de la maladie, et les moyens de lutte, sont mal connus. La réalisation d'essais cliniques chez les enfants concernés, ou l'ouverture de nouvelles pistes de recherche demandent alors plus de moyens,

humains et financiers. Dans ces cas, des mesures incitatives sont bienvenues.

Les besoins spécifiques des différents groupes d'enfants concernés, doivent donc être identifiés avec soin, de manière à concentrer sur eux les moyens adéquats, et à trouver des solutions dans les meilleurs délais.

### Se donner les moyens d'un inventaire rigoureux.

La proposition de règlement de la Commission européenne ne fait pas de l'identification des besoins un préalable. Le principe d'un inventaire (et pas vraiment d'une analyse des besoins) n'apparaît qu'à l'article 41 d'un projet qui compte 56 articles. Cet article 41 stipule que le Comité pédiatrique sera chargé de cet inventaire, Comité institué au sein de l'Agence européenne du médicament (financée majoritairement par les firmes pharmaceutiques), et qui examinera dans le même temps les demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM). Ainsi, la même instance fera un inventaire, en vue de cerner les besoins de santé publique, et de la prestation de service aux firmes pharmaceutiques (l'AMM étant devenue aujourd'hui, de fait, une prestation de service aux firmes). En outre, selon les articles 41 et 42, l'inventaire se fera à partir des données collectées dans les États membres sur « *les utilisations actuelles de médicaments sur la population pédiatrique* ». Ce constat est certes indispensable, et il est en cours de réalisation depuis plusieurs années, mais les habitudes d'utilisation ne sont pas nécessairement fondées. Il convient de les confronter aux données internationales les plus fiables et surtout aux données épidémiologiques.

Pour le Collectif Europe et Médicament, le recensement des besoins doit être réalisé dès à présent (sans attendre les trois ans prévus à l'article 41) par une instance scientifique indépendante, financée

par des fonds publics, et comportant, outre des pédiatres, des spécialistes de santé publique et d'épidémiologie, des praticiens de médecine générale et d'autres disciplines qui prennent en charge des enfants, des représentants d'associations de parents, des représentants des organismes de protection sociale, des spécialistes en pharmacovigilance. Ce recensement, régulièrement mis en jour en fonction de l'état des connaissances, doit permettre d'établir une liste de situations prioritaires vers lesquelles les efforts de recherche doivent être orientés, à l'aide d'incitations s'adressant aux institutions de recherche publiques comme aux firmes privées.

Le Collectif propose que l'article 1 du règlement, qui mentionne les « *besoins thérapeutiques spécifiques de la population pédiatrique* », présente le recensement des besoins prévu actuellement à l'article 41 comme le cadre dans lequel les incitations seront attribuées pour le développement de médicaments pédiatriques. (**Amendement 2 du Collectif**)

## Remarques sur les mesures techniques proposées : mettre les moyens au service des besoins réels, et prévenir les dérapages

Le Règlement européen sur les médicaments orphelins, en application depuis maintenant 4 ans, avait été conçu pour favoriser le développement de médicaments permettant de traiter les patients atteints de maladies rares et sans traitement disponible. On peut aujourd'hui en mesurer les effets positifs : de petits groupes de patients bénéficient de quelques médicaments qui améliorent leur vie quotidienne, même s'ils ne les guérissent pas. Mais on mesure aussi ses effets négatifs : statut de médicament orphelin, et prix fort, accordé à des médica-



ments qui servent in fine à traiter des groupes de patients beaucoup plus larges que prévu ; médicaments très largement vendus et rentabilisés (tels le *célécoxib* ou le *sildénafil*) pour lesquels des firmes demandent un statut d'orphelin pour d'autres indications ; défaillances dans l'examen de dossiers d'évaluation (tel celui de l'*agalsidase*).

Le Collectif Europe et Médicament considère que l'adoption d'un règlement sur les médicaments pédiatriques doit tenir compte des problèmes rencontrés avec celui sur les médicaments orphelins, et propose les modifications ou précisions qui suivent.

**Transparence des procédures et motivation des décisions.** Le Règlement 726/2004 sur les autorisations de mises sur le marché européennes prévoit des garanties importantes en matière de transparence et d'accès aux données, même si elles sont encore insuffisantes dans le domaine de la pharmacovigilance. La proposition de règlement sur les médicaments pédiatriques renvoie au Règlement 726/2004 et devrait donc apporter les mêmes garanties. Toutefois, certains des articles proposés ne sont pas suffisamment clairs et précis.

Le projet d'article 5 qui traite du fonctionnement du Comité pédiatrique de l'Agence européenne du médicament stipule que si le consensus n'est pas atteint sur un avis, « l'avis est constitué par la position de la majorité des membres et les positions divergentes, avec leurs motifs ».

Le Collectif considère qu'une formulation plus claire est nécessaire, garantissant que le détail des votes soit mentionné et rendu public en même temps que la décision finale. **(Amendement 3 du Collectif)**

Le projet d'article 15 indique que l'Agence européenne du médicament « tient une liste de toutes les dérogations », c'est-à-dire de tous les cas dans les-

quels une firme n'aura pas à fournir de données d'évaluation pédiatriques car le médicament n'offre pas d'intérêt pour les enfants. La publication de cette liste peut être comprise comme implicite s'agissant d'un document administratif de l'Agence, mais le projet ne le précise pas.

Le Collectif considère que l'article doit mentionner précisément : « Cette liste, régulièrement mise à jour, est rendue accessible au public ». **(Amendement 4 du Collectif)**

**Précision des critères d'évaluation.** Dans la présentation de la proposition de règlement, il est dit que « les études ne doivent être réalisées que si l'on peut en escompter un avantage thérapeutique pour les enfants (en évitant tout double emploi) ». Mais d'après l'article 7.1.d de la proposition de règlement, le Comité pédiatrique qui évalue le plan d'investigation émet un avis « sur la qualité, la sécurité, et l'efficacité » du médicament. Disparaît ainsi dans le corps du texte l'idée de démonstration d'un progrès thérapeutique pour les enfants concernés. Dans ce projet, si un avantage thérapeutique était recherché, par rapport aux moyens déjà disponibles, et qu'il n'est pas démontré, le Comité pourra néanmoins donner un avis favorable, considérant le médicament comme efficace et sûr. Certes l'article 7.2 stipule que le Comité examinera si les données permettent « d'escompter un bénéfice thérapeutique important » et l'article 12.1.c prévoit une dérogation à l'obligation de présenter des données d'évaluation pédiatriques si « le médicament en cause n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques » mais le mot "important" est vague.

Le Collectif considère qu'il n'y a pas lieu d'attribuer une récompense à une firme pour un médicament n'apportant aucun avantage aux enfants

par rapport aux moyens thérapeutiques déjà disponibles. Le risque est de voir les enfants confrontés, comme les adultes, à la multiplication de médicaments similaires, source de confusions, de surconsommation, voire d'accidents. La valeur thérapeutique ajoutée doit faire partie des critères d'attribution des récompenses pour le développement d'un médicament pédiatrique. **(Amendement 5 du Collectif)**

**Délai d'examen des dossiers.** Si le projet d'article 18 est précis sur les délais d'examen des plans d'investigation pédiatriques, et sur leur prolongation en cas de demande d'informations supplémentaires, le projet d'article 23, qui concerne la modification d'un plan d'investigation, est beaucoup trop vague. Les essais cliniques en pédiatrie sont délicats à réaliser, et il peut être fréquent de devoir modifier un plan d'investigation. Le Comité pédiatrique doit alors disposer de délais suffisants pour examiner les modifications proposées et leurs conséquences sur la qualité et la pertinence de l'évaluation.

Le Collectif considère que des délais précis doivent être introduits dans l'article 23. **(Amendement 6 du Collectif)**

**Délais de mise à disposition du médicament.** Le projet d'article 34 indique que, quand un médicament a déjà été mis sur le marché avec d'autres indications (chez l'adulte), et que la firme obtient une autorisation pour une indication pédiatrique, elle doit mettre le médicament avec indication pédiatrique sur le marché dans les deux ans qui suivent l'autorisation. Ce délai n'a aucun sens si l'on part du principe que l'autorisation pédiatrique a été accordée parce que le médicament apporte un avantage aux enfants. La mise sur le marché devrait être la plus précoce possible après autorisation.

Cet article demande à être clarifié **(Demande de précision du Collectif)**

**Information du public sur les données d'évaluation.** Le projet d'article 29.1 stipule que les résultats des études réalisées selon le plan d'investigation pédiatrique « 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 ». Il est en effet important que professionnels de santé et patients soient informés des données d'évaluation, mais ce libellé appelle deux remarques.

D'une part, les mêmes informations (résultats des essais, mais aussi protocole) doivent être mises à la disposition du public et des professionnels et les mots « le cas échéant » n'ont pas lieu d'être. Même si le texte d'une notice doit être clair, concis et compréhensible, il ne doit pas occulter une partie des données.

D'autre part, il convient de bien séparer les données qui ont conduit à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, de celles qui ont conduit à un refus. La tendance est aujourd'hui à l'utilisation par les firmes de toutes les données, à des fins promotionnelles, grâce à une présentation floue et ambiguë des différents chapitres des résumés des caractéristiques.

Le Collectif considère que la rédaction de l'article 29.1 doit être plus précise et contraignante. **(Amendement 7 du Collectif)**

**Renforcement de la pharmacovigilance.** Dans la présentation de la proposition de règlement, tout est fait pour rassurer le public quant au renforcement de la pharmacovigilance en cas d'usage pédiatrique d'un médicament. Mais le projet d'article 35 consacré à la pharmacovigilance ne prévoit guère de mesures nouvelles par rapport à ce qui existe déjà ►►

► pour les médicaments destinés aux adultes.

Le demandeur est simplement tenu de fournir « *des informations précises sur les mesures mises en œuvre pour assurer le suivi de l'efficacité et des éventuels effets indésirables* ». Et l'autorité compétente peut exiger des études spécifiques après autorisation de mise sur le marché, ou un « *système de gestion du risque* ». Et le projet d'article 35.4 indique que l'Agence européenne du médicament sera chargée d'établir des lignes directrices pour la mise en œuvre de cet article.

Le Collectif considère que cet article est beaucoup trop vague. Les affaires de pharmacovigilance qui se multiplient aujourd'hui doivent provoquer un sursaut et un véritable renforcement de la recherche des effets indésirables et de leur prévention. Il convient de joindre le projet de lignes directrices au projet de règlement, et de rendre publiques les exigences (à court et à long terme) accompagnant une autorisation de mise sur le marché pédiatrique. **(Amendement 8 du Collectif)**

Un autre article doit en outre traiter du recueil des effets indésirables en cours d'investigation et de la visibilité de ces données une fois le médicament commercialisé. **(Amendement 9 du Collectif)**

Enfin, l'article 33 de la proposition de règlement, qui concerne l'identification des

médicaments à usage pédiatrique sur leur conditionnement, doit prévoir une obligation de mentionner des mises en garde et des précautions d'emploi bien visibles sur le conditionnement lorsque le médicament peut provoquer des effets indésirables graves **(Amendement 10 du Collectif)**

**Incitations financières proportionnelles aux frais de recherche.** L'examen attentif des dossiers d'évaluation des médicaments pédiatriques déjà disponibles sur le marché européen montre des différences importantes entre eux. Dans certains cas, la firme n'a réalisé qu'une mise au point pharmaceutique et une étude de bioéquivalence. Dans d'autres, elle a fait réaliser des essais cliniques, plus ou moins larges, selon un protocole plus ou moins complexe, et sur une durée plus ou moins longue.

Si la rémunération des efforts de recherche paraît nécessaire, il est clair que cette récompense doit être proportionnelle aux efforts consentis. Un nivellement des récompenses, tel que prévu dans la proposition de règlement (+ 6 mois de protection pour les médicaments encore protégés, + 2 ans pour les médicaments orphelins (déjà protégés pendant 10 ans), et 8 + 2 ans pour les médicaments qui ne sont plus protégés) risque d'induire deux phéno-

mènes : d'une part une distorsion au profit des médicaments aux chiffres d'affaires les plus importants, pour les médicaments encore protégés et dont les firmes souhaitent allonger la protection ; d'autre part un nivellement par le bas de la qualité de l'évaluation.

Le Collectif considère que les projets d'articles 36, 37 et 38 doivent comporter des mesures permettant de moduler les récompenses octroyées en fonction du plan d'investigation mis en œuvre, et non du chiffre d'affaires global du médicament. **(Amendement 11 du Collectif)**

Pour mémoire, le Collectif rappelle que, dans l'article 14.11 du Règlement 726/2004 auquel renvoie l'article 38 du projet, l'allongement de la durée de protection des données pour une nouvelle indication ne vaut que si l'indication est « *jugée apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes* ». Ce principe devra donc être respecté s'agissant des nouvelles indications pour usage pédiatriques.

Le Collectif considère en outre que, si les exigences des firmes privées vont au delà des incitations financières proposées, comme le montrent les récentes prises de position des organismes représentatifs des grandes firmes, la limite de la sous-traitance de la recherche aux seu-

les firmes privées aura été atteinte. Les incitations devront alors être réorientées en priorité vers les organismes de recherche publics. Dans tous les cas, l'attribution des incitations devra se faire dans la plus grande clarté, de même que l'évaluation des résultats obtenus.

## **En conclusion**

Le Collectif Europe et Médicament souligne que, si le projet tente de répondre à un vrai problème, circonscrit mais important, il est nécessaire de commencer par analyser précisément les besoins réels des enfants et de ceux qui les soignent, puis de définir des priorités. Les incitations mises en place doivent s'inscrire dans ces priorités. Elles doivent concerner la recherche publique comme la recherche privée, et être proportionnelles aux efforts de recherche et développement consentis. Les recherches doivent être réalisées dans la plus grande transparence, notamment pour ce qui concerne les éventuels effets indésirables apparaissant au cours des essais, et qu'il convient de rechercher activement.

**Collectif Europe et Médicament**  
 europedumedicament@free.fr  
 20 décembre 2004