

## À qui profite le règlement pédiatrique européen ?

Réponse à la consultation publique de la Commission européenne  
pour tirer les leçons de 5 premières années d'application du Règlement pédiatrique (1)

### Résumé :

- Adopté en 2006, l'objectif du Règlement européen (CE) n° 1901/2006, alias Règlement pédiatrique, était d'inciter au développement de médicaments adaptés aux enfants. Cependant, ce Règlement n'a pas été réellement construit autour des besoins des enfants, mais plutôt sur l'intérêt des firmes à obtenir des récompenses.
- Afin de répondre à la consultation relative aux leçons à tirer du Règlement pédiatrique européen après 5 ans, *Prescrire* a choisi de détailler un exemple particulièrement illustratif des aspects les plus déplorables de la mise en œuvre du Règlement pédiatrique : celui de la commercialisation de la forme pédiatrique de la suspension antihypertensive Cozaar° buvable en France.
- Le conditionnement du médicament Cozaar° buvable est mal conçu et dangereux. De plus, la firme n'a pas souhaité demander son inscription sur la liste des médicaments remboursables et le médicament est difficilement accessible en officine via les grossistes. L'exemple *losartan* (Cozaar°) buvable montre aussi l'incapacité du Règlement pédiatrique à permettre le développement des médicaments les plus utiles pour les enfants.
- La firme MSD a pourtant bénéficié de 6 mois d'extension de son exclusivité de commercialisation du *losartan* sur le territoire français, y compris pour ses indications non pédiatriques. Avec Cozaar° buvable, en application du Règlement pédiatrique, des dépenses supplémentaires par rapport à ce qu'elles auraient été avec le recours à un générique ont été effectuées en France, pour récompenser une firme d'avoir commercialisé un médicament au conditionnement inadapté, non remboursable, difficile à se procurer et qui n'est pas le traitement de référence à proposer aux enfants hypertendus.
- Le bilan n'est pas plus encourageant concernant l'autre modalité de récompense prévue par le Règlement pédiatrique : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour usage pédiatrique, en anglais Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA). Afin d'inciter une firme à développer une spécialité réservée exclusivement à un usage pédiatrique à partir d'un médicament dont la protection a expiré, l'obtention d'une AMM pour usage pédiatrique ouvre droit à un monopole de commercialisation durant 10 ans, et à des possibilités d'exemption de paiement de certaines redevances. Cependant, en cinq ans d'application du Règlement pédiatrique, le processus PUMA n'a eu que des résultats infimes pour les enfants : une seule AMM pour usage pédiatrique a été accordée, pour un médicament évalué par l'organisme français d'évaluation pharmaco-économique comme n'apportant qu'une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure.
- Au total, en 2012, les résultats concrets du Règlement pédiatrique sont décevants. Ce Règlement profite surtout aux firmes pharmaceutiques et guère à la santé des enfants.  
Son application doit fortement évoluer pour que :
  - le service rendu aux enfants progresse vraiment ;
  - les dangers auxquels les enfants sont exposés en raison de quantité de conditionnements mal conçus régressent.

# À qui profite le règlement pédiatrique européen ?

## Réponse à la consultation publique de la Commission européenne pour tirer les leçons de 5 premières années d'application du Règlement pédiatrique (1)

Adopté en 2006, l'objectif affiché du Règlement européen (CE) n° 1901/2006, alias Règlement pédiatrique, est « *d'améliorer la santé des enfants en Europe* », en incitant le développement des médicaments pour les enfants de toutes tranches d'âges (2). Cependant, le Règlement n'a pas été réellement construit autour des besoins des enfants (1), mais plutôt sur l'intérêt des firmes à obtenir des récompenses (2) (3).

En septembre 2012, pour tirer les leçons de 5 premières années d'application du Règlement pédiatrique, la Commission européenne a lancé une consultation publique (1), dont les constats corroborent ceux présentés dans les bilans d'étapes préparés par l'Agence européenne du médicament (4,5).

*Prescrire* partage le constat de l'Agence européenne du médicament : la mise en œuvre du Règlement pédiatrique est particulièrement décevante. En France, un dossier illustre à lui seul les aspects les plus déplorable de ces 5 dernières années de règlement pédiatrique : celui de la suspension pédiatrique antihypertensive Cozaar° buvable (6). Plutôt que de répondre à chacun des items de la consultation, *Prescrire* détaille cet exemple particulièrement instructif.

### Cozaar° buvable : consternant

Le *losartan* buvable – Cozaar°, un antagoniste de l'angiotensine II, a été le premier médicament pédiatrique à avoir fait l'objet en France d'une extension de 6 mois de son certificat complémentaire de protection, y compris pour ses indications non pédiatriques. Il s'agit de l'une des deux principales modalités de récompense prévues par le Règlement pédiatrique.

---

1- Les "listes de besoins prioritaires" élaborés par le Comité pédiatrique ont pris la forme d'un inventaire des pratiques existantes (médicaments indiqués chez les adultes et utilisés hors AMM chez les enfants ou ayant une AMM dans certains pays), alors que certaines pratiques ne sont pas étayées, voire peuvent être néfastes. Et certains besoins ne sont pas couverts (réf. 2).

2- Il existe deux modalités principales d'obtention de récompenses :

- pour les nouveaux médicaments ou les modifications d'AMM de médicaments encore sous brevet, en échange de la fourniture de résultats d'études jugés conformes à un plan d'investigation pédiatrique préalablement approuvé par l'agence européenne (EMA), il est possible d'obtenir une extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection, y compris pour les indications non pédiatriques ; c'est de cette récompense qu'a bénéficié la firme commercialisant la suspension buvable Cozaar° en France ;

- pour un médicament déjà sur le marché mais qui n'est plus protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, si une autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en vue d'un usage exclusivement pédiatrique (PUMA en anglais, pour "paediatric-use marketing authorisation"), la firme obtient une protection des données qui ont servi à obtenir l'AMM d'une durée de 10 ans, c'est-à-dire en pratique un monopole de commercialisation d'une durée de 10 ans (réf. 3).

Les récompenses prévues par le Règlement pédiatrique sont sans rapport avec les réels besoins des enfants ni avec le coût réel des recherches mises en œuvre (réf. 3).

**Cozaar° buvable : un conditionnement inadapté et dangereux, et un accès difficile.** La suspension *losartan* buvable – Cozaar° est apparue sous une forme pharmaceutique inaboutie, dans un conditionnement inadapté, complexe et dangereux car source de multiples confusions et erreurs de dose. Les constats de l'analyse effectuée par l'Atelier conditionnement de *Prescrire* ont été :

- la suspension n'est pas prête à l'emploi, et les éléments pour sa reconstitution et son administration sont sources d'erreurs :
  - la boîte contient 473 ml de solvant alors que 200 ml suffisent ;
  - le flacon prévu pour recueillir la suspension reconstituée a une capacité excessive, qui dépasse de 40 ml la capacité adéquate. On risque d'introduire plus de solvant que nécessaire et d'aboutir ainsi à un médicament trop dilué ;
  - sur ce flacon il manque la mention « *agiter avant l'emploi* » pourtant essentielle pour l'homogénéisation d'une suspension médicamenteuse ;
- la seringue doseuse fournie est graduée en ml, alors que la dose est prescrite en mg et que les calculs de conversion des mg prescrits en ml mesurés sont aussi sources d'erreur (6,7).

Par ailleurs, nous avons constaté qu'en France, l'accès à ce médicament était difficile, alors qu'il s'agit d'un antihypertenseur destiné à un usage chronique hors de l'hôpital (7), et que la firme n'a pas souhaité demander l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, imposant un prix public de près d'une centaine d'euros entièrement à la charge des patients.

Malgré tout, la firme MSD France a bénéficié de 6 mois d'extension de son exclusivité de commercialisation du *losartan* sur le territoire français, source de profits importants pour elle mais pas pour les finances publiques (3).

**Un Règlement qui n'incite pas au développement des médicaments les plus utiles pour les enfants.** Pour traiter l'hypertension artérielle chez les enfants, quand un médicament antihypertenseur paraît indispensable, les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants sont à privilégier (8). Chez les adultes, les substances de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont mieux éprouvées que les substances de la famille des antagonistes de l'angiotensine II. Aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) indiqué chez les enfants n'a été rendu disponible en France sous une forme pédiatrique, alors qu'on trouve parmi les IEC des substances mieux éprouvées que le *losartan* (8,9).

Le Règlement pédiatrique européen n'incite pas au développement des médicaments les plus utiles pour les enfants, qui sont souvent des médicaments anciens et qui ne sont plus protégés par un certificat complémentaire de protection. En effet, les spécialités qui ne sont plus protégées par un certificat complémentaire de protection sont régies par l'article 45 du Règlement pédiatrique et il n'est pas prévu de récompense telle qu'une extension d'exclusivité de commercialisation en cas de mise sur le marché d'une forme pédiatrique (4,5).

---

3- Selon les chiffres de la Caisse nationale des travailleurs salariés (Cnamts) des montants présentés au remboursement de l'année 2009, en France, 6 mois de remboursement du *losartan* non associé à l'hydrochlorothiazide représentent environ 27 millions d'euros (réf. 14).

4- L'article 45 permet la réévaluation de spécialités anciennes qui ne sont plus protégées par un certificat complémentaire de protection par le Comité pédiatrique. Cette réévaluation permet surtout de mettre au clair les mentions pédiatriques dans les différents résumés des caractéristiques du produit (RCP) nationaux (par exemple, le cas échéant, ajout des posologies pédiatriques ou de l'information « aucune donnée » chez les enfants). Une réévaluation sous article 45 a permis la restriction d'utilisation chez les enfants du métoclopramide par voie orale. Quarante ou cinquante médicaments passent en réévaluation sous article 45 par an (réf. 16). Malheureusement, les autorités sanitaires n'utilisent pas ces réévaluations pour demander des améliorations du conditionnement des médicaments indiqués chez les enfants afin qu'ils soient mieux adaptés à l'usage pédiatrique.

**Au total.** En France, en application du Règlement pédiatrique, des dépenses supplémentaires par rapport à ce qu'elles auraient été avec un recours plus précoce à des génériques ont été effectuées pour récompenser une firme d'avoir commercialisé un médicament pédiatrique au conditionnement inadapté, difficile à se procurer et qui n'est pas le traitement de référence à proposer aux enfants hypertendus.

## **Autorisation de mise sur le marché pour usage pédiatrique (PUMA) : très peu de résultats**

Le règlement pédiatrique européen a par ailleurs institué une disposition pour motiver une firme à développer une spécialité réservée exclusivement à un usage pédiatrique à partir d'un médicament dont la protection a expiré. Il s'agit de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour usage pédiatrique, en anglais Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) (2,3,10).

Les AMM pour usage pédiatrique ouvrent droit à un monopole de commercialisation durant 10 ans, et à l'exemption de paiement de certaines redevances (3).

En cinq ans d'application du Règlement pédiatrique, le processus PUMA n'a eu que des résultats infimes pour les enfants.

Une AMM chez les enfants de 6 mois à 9 ans pour un vaccin grippal contenant l'adjuvant MF59C.1 (Fluad<sup>®</sup>) a été demandée. En raison d'une balance bénéfices-risques négative, la Commission d'AMM européenne a recommandé de ne pas l'approuver cette AMM (11).

Une seule AMM PUMA a été accordée par la Commission Européenne, concernant le *midazolam* buccal dans le « *traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans)* » (Buccolam<sup>®</sup>) (12). En France, la Commission de la transparence, intégrée à la Haute autorité de santé, a constaté que l'amélioration du service médical rendu qu'il apporte n'est que « *mineure* » (ASMR IV) (13).

## **Améliorer l'application du Règlement pédiatrique**

En 2012, les résultats concrets du Règlement pédiatrique sont décevants. Mieux vaut dire la vérité aux enfants de l'Union européenne, à leurs parents et à leurs soignants: le règlement pédiatrique actuel profite surtout aux firmes pharmaceutiques et guère à la santé des enfants. Son application doit fortement évoluer pour que le service rendu aux enfants progresse vraiment.

---

5- Aux États-Unis, la réglementation permet à la FDA d'exiger des essais cliniques sur certains médicaments (en allant jusqu'à préciser les caractéristiques de l'essai), à partir d'une liste de besoins et de priorités établis par la FDA et le National Institute of Health (NIH). Cette possibilité a été prévue face au constat que les firmes n'orientaient pas spontanément leur recherche&développement pédiatrique vers les besoins prioritaires des enfants (réf. 17).

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, en recentrant les listes sur les besoins non couverts plus que sur un inventaire des pratiques existantes, en particulier quand elles sont néfastes pour les enfants ;
- garantir que les médicaments à indication pédiatrique représentent réellement des progrès thérapeutiques tangibles, conformément à la définition d'un bénéfice thérapeutique important telle qu'élaborée par la Commission européenne à l'occasion de la mise en application du Règlement (15) ;
- peser sur le Comité de coordination (CMDh) chargé de la réévaluation des spécialités anciennes en application de la procédure prévue à l'articles 45 pour que ces réévaluations soient sources d'amélioration pratiques (formes, conditionnements pédiatriques).

**Les enfants européens doivent pouvoir bénéficier d'une recherche correspondant le mieux à leurs vrais besoins, et de médicaments dont l'apport thérapeutique est bien évalué, de manière comparative.**



*Prescrire* est un organisme de formation permanente à but non lucratif, engagé en faveur de l'amélioration de la qualité des soins aux patients. *Prescrire* publie en toute indépendance des informations fiables sur les traitements et stratégies thérapeutiques, afin de permettre des prises de décisions réellement éclairées. *Prescrire* est exclusivement financé par ses abonnés. Sans subventions ni publicité. Sans actionnaires ni sponsors. [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)  
**Contact:** Pierre Chirac, responsable des relations avec la presse ([pierrechirac@aol.com](mailto:pierrechirac@aol.com);  
[presse@prescrire.org](mailto:presse@prescrire.org))

## Références :

- 1- European Commission "General report on experience acquired as a result of the application of the paediatric Regulation - deadline for public consultation 28 November 2012" 18 September 2012: 13 pages. ('PCPD/12/01 – Public consultation on pediatric report' sanco-pharmaceuticals-D5@ec.europa.eu)
- 2-"Regulation EC n° 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation EEC n° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation EC n° 726/2004" *Official Journal* of the European Union of 27 December 2006: L378/1-L378/19.
- 3- Prescrire Rédaction "Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 858-862.
- 4-EMA "5-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation" 8 July 2012: 187 pages.
- 5-EMA "Report to the European Commission" 3 May 2011: 72 pages.
- 6- Prescrire Editorial Staff "*Prescrire's* response to the public consultation on EMA/CHMP/QWP/180157/2011 "Draft - Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use": a pragmatic overview and 20 constructive proposals" 29 December 2011: 20 pages.
- 7-Prescrire Rédaction "Losartan buvable : bienvenu pour certains enfants, mais d'accès restreint pour le coût, dommage !" *Rev Prescrire* 2011; 31 (329): 181 + ANSM "RCP-Cozaar° 2,5 mg/ml" 16 juillet 2012 ; site ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) consulté le 31 octobre 2012 : 14 pages.
- 8-Prescrire Rédaction "Deux IEC autorisés chez les enfants" *Rev Prescrire* 2011; 31 (338): 900 + Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle chez les enfants : des traitements peu évalués" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (318) : 286-287.
- 9-ANSM "SPC-Triatec° 1,25 mg" 31 August 2012: 13 pages.
- 10- EMA "Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA)" 13 septembre 2011: 3 pages.
- 11- EMA-CHMP "Assessment Report-Fluad Paediatric° (influenza Vaccine adjuvanted with MF59C.1)-Procedure No.: EMEA/H/C/002299": 128 pages.
- 12- EMA – CHMP "Assessment Report – Buccolam (midazolam) – Procedure No.: EMEA/H/C/002267" 19 septembre 2011: 47 pages.
- 13- HAS "Avis de la Commission de transparence-Buccolam° solution buccale" 18 juillet 2012 : 14 pages.
- 14- Prescrire editorial staff "2011 drug packaging review: too many dangers and too many patients overlooked" *Prescrire Int* 2012; **21** (127): 133-138.
- 15- "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 Septembre 2008 : 12 pages.
- 16- CMDh "Article 45 - EU worksharing" Doc.Ref.: CMDh/014/2008/Rev20September 2012 : 17 pages.
- 17- Collectif Europe et Médicament "Proposition de règlement relatif aux médicaments pédiatriques : OUI à une recherche réellement utile pour les enfants !" 1er juillet 2005 : 2 pages.