



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PREMIER MINISTRE

SGAE

SECRETARIAT GÉNÉRAL
DES AFFAIRES EUROPÉENNES

Affaire suivie par : Julia CARATTI
Secteur : Travail, emploi, politique sociale, santé,
éducation, culture, audiovisuel et sport
Tél: 01.44.87.12.21
Courriel : julia.caratti@sgae.gouv.fr

Réf : LETTRES 2012/ 72-2012

Paris, le 29 novembre 2012

Le Secrétaire Général

À

Monsieur L'Ambassadeur

**Représentant Permanent de la France
auprès de l'Union européenne**

A l'attention de Vincent HOUDRY

OBJET : consultation publique sur l'expérience acquise vis-à-vis du règlement sur les médicaments à usage pédiatrique

PJ : Réponse des autorités françaises

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse des autorités françaises relative à la consultation citée en objet, que vous voudrez bien envoyer avant le 3 décembre, à sanco-pharmaceuticals-D5@ec.europa.eu.

Le Secrétaire général adjoint,

Pierre HEILBRONN

NOTE A LA COMMISSION EUROPEENE

OBJET : consultation publique sur l'expérience acquise vis-à-vis du règlement sur les médicaments à usage pédiatrique

1. Un changement culturel : le développement pédiatrique fait-il partie intégrante de l'ensemble du développement du produit dans l'Union européenne ?

L'apport du règlement pédiatrique européen est un succès concernant le respect de l'obligation de soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) depuis 2007, pour tout type de procédure (centralisé, reconnaissance mutuelle, décentralisée, nationale). En effet, les firmes s'acquittent bien cette obligation, du moins pour les procédures centralisées. Il faut par ailleurs souligner que les PIPs complétés des rapports d'évaluation (« summary reports des PIPs) et opinions (« opinions PIPs ») constituent des dossiers complets et adaptés aux besoins pédiatriques, intégrant le besoin médical et l'intérêt thérapeutique, ainsi que les développements qualité, préclinique et clinique – incluant la détermination de la dose – dans toutes les classes d'âge.

Dans ce cadre, les firmes pharmaceutiques semblent avoir instauré au niveau stratégique des organisations qui permettent d'aborder la problématique du développement pédiatrique dans son ensemble, en amont du développement, en particulier au sein des grandes firmes, ou des entreprises particulièrement impliquées en pédiatrie (telles que les sociétés impliquées dans le développement de médicaments visant à traiter les maladies orphelines).

Par ailleurs, le développement de recommandations européennes dans tous les domaines de la qualité, préclinique et secteurs thérapeutiques cliniques constitue un apport majeur qui permet de définir des bases de développement en pédiatrie, en particulier les travaux incluant l'extrapolation, avec les approches de modélisations et de simulations.

En revanche, les freins au développement pédiatrique résident dans le coût et dans la difficulté de la réalisation de développements spécifiques à la population pédiatrique (problématiques éthiques notamment liées à l'obtention du consentement des mineurs).

2. Rendu en terme de livrables ? Trop tôt pour juger

La problématique du retour sur investissement des entreprises pharmaceutiques dans l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne semble constituer un frein à la mise en œuvre de ce règlement. Seul une cinquantaine de procédures ont été finalisées en Europe jusqu'à 2011, dont une trentaine environ en procédure centralisée (13 nouvelles autorisations de mise sur le marché - AMM, 30 indications pédiatriques pour des médicaments déjà autorisés et 9 nouvelles formes pharmaceutiques).

Aussi, les délais de réalisation des études se trouvent rallongés de façon significative en raison, d'une part, des reports importants (de plusieurs années) sollicités par les firmes qui développent des médicaments pour un usage pédiatrique pour réaliser le développement adulte. D'autre part, les développements s'avèrent souvent plus longs compte tenu d'une faisabilité complexe des études dans une population nouvelle.

Une réelle collaboration internationale, notamment entre la Food and drug administration (FDA) et l'Agence européenne du médicament (EMA), pourrait s'avérer opportune. En effet, cette collaboration faciliterait la mise en œuvre de programmes de développement internationaux, permettant de disposer de la position de

différentes autorités compétentes, puisque l'évaluation du développement pédiatrique se fait souvent par étapes successives outre-Atlantique. Des collaborations déjà effectives (téléconférence mensuelles entre la FDA et l'EMA) seraient à davantage instituer, compte tenu de l'expérience plus importante de la FDA, depuis 1979, en matière de pédiatrie.

Au surplus, il convient de souligner qu'en France, l'utilisation hors-AMM en pédiatrie est mal identifiée, et diffère à l'hôpital et en ambulatoire, et ce malgré le rapport de l'ANSM, rendu dans le cadre de l'article 42 du règlement, en janvier 2009 (rapport relatif à l'ensemble des utilisations existantes de médicaments sur la population pédiatrique - utilisation hors-AMM).

La liste des besoins médicaux en pédiatrie, initiée pour la France par l'ANSM est devenue un outil important d'expertise au niveau communautaire et contribue au sein du Comité Pédiatrique (PDCO) à la réactualisation par secteurs thérapeutiques successifs. Cette liste permet d'orienter les recherches en pédiatrie vers des besoins établis.

3. Concept de l'autorisation de mise sur le marché pédiatrique: déception ?

Le concept de PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization – autorisation de mise sur le marché pédiatrique) en matière de développement exclusif pédiatrique génère en fait peu de demandes. Un seul médicament a bénéficié d'un PUMA et a pu être commercialisé avec une formulation adaptée pour les crises d'épilepsie, le midazolam.

Toutefois, quelques PME ont déposé plusieurs demandes, et ont pu bénéficier des investissements européens plutôt conséquents de l'Union Européenne, dans le cadre de programmes de recherche européens bénéfiques pour la santé publique (programmes qui mériteraient d'être mieux connus).

Pour autant, dans la mesure où les PUMA visent uniquement au développement de nouvelles formulations adaptées aux besoins des enfants, ils constituent généralement des innovations thérapeutiques faibles. De ce fait, le retour sur investissement attendu étant potentiellement peu intéressant, il semble être un frein à leur développement.

Enfin, le PUMA pourrait être un outil permettant le développement de médicaments à usage pédiatrique limité à certaines classes d'âges.

4. Absence de retard dans les demandes pour adultes

Le respect des délais de développement dans les demandes d'AMM pour des spécialités destinées aux adultes est possible en grande partie par la possibilité de reporter les études en pédiatrie, possibilité trop souvent utilisée par les firmes pour réaliser leur développement général du médicament.

L'action coordonnée avec les autorités américaines, ainsi que la mise en place d'un processus d'évaluation de développement pédiatrique par étapes successives (avec un accompagnement permanent de l'EMA) pourrait être une approche plus souple et plus constructive.

5. Le développement pédiatrique est en fait dépendant du développement adulte, et non pas des besoins pédiatriques

Les outils juridiques manquent pour obliger les firmes à réaliser un développement pédiatrique.

L'affaire Nycomed ayant trait au PIP perflubutane (dossier où l'Agence française était l'un des rapporteurs et où la France s'est impliquée de façon conséquente jusqu'à la fin de la procédure judiciaire) devant le Tribunal de première instance des communautés européennes (TPICE) portait sur la faculté du Comité pédiatrique (PDCO) de proposer une autre indication que celle décidée par la firme, si un besoin médical en pédiatrie est reconnu. Il en résulte, suite à la décision favorable rendu par le TPICE, que le PDCO dispose bien d'une faculté de proposer une autre indication que celle soumise par la firme lors de sa demande de PIP, qui reste toutefois limitée, puisque cette proposition est circonscrite au développement adulte.

6. L'approche « obligations compensées par des incitations »

L'approche « obligations compensées par des incitations » est à placer dans le contexte de la vie du produit. Les firmes sont ainsi incitées à conduire les essais cliniques chez l'enfant requis par les PIP dans des délais compatibles avec la durée de protection du médicament.

7. Article 45/46

Concernant les procédures d'échanges d'informations (« worksharing ») pédiatriques prévues aux articles 45 et 46 : afin de pouvoir harmoniser les Résumés des caractéristiques des produits (RCP)/notices des médicaments, dans les délais les plus rapides possibles, il apparaît nécessaire de prévoir des outils qui permettraient de centraliser rapidement les informations relatives à l'usage pédiatrique des spécialités pharmaceutiques concernées.

Dans cette perspective, une modification harmonisée des RCP actualisés au niveau européen pourrait être envisagée pour actualiser au plus vite les AMM des médicaments concernés (toutes procédures confondues).

8. Perte d'information : les professionnels de la santé moins réceptifs qu'espéré

Afin de favoriser la recherche clinique, les investigateurs potentiels pourraient être formés spécifiquement à la pédiatrie (notamment en ce qui concerne le consentement des parents pour les essais cliniques impliquant des enfants). De plus, une politique de recherche structurée en réseaux français, permettrait de faciliter le développement de médicaments en pédiatrie, excepté dans le domaine des maladies orphelines, où les centres de référence sont bien structurés en France.

D'autre part, la formation en pédiatrie pourrait être intégrée dans la formation post-universitaire chez les généralistes et pédiatres, à sensibiliser tout particulièrement, tout comme certains spécialistes, y compris hospitaliers, dans la mesure où ils constituent les principaux relais d'information. De plus, les sociétés savantes ont un rôle majeur de sensibilisation pour porter à la connaissance du corps médical les nouvelles données scientifiques pédiatriques.

Aussi, les congrès scientifiques, les journaux spécialisés sont autant de relais participant à cette formation post-universitaire, pour lequel un plan d'action pourrait être envisagé.

9. Essais cliniques chez les enfants : pas de problèmes spécifiques détectés

La mise en place d'une vraie collaboration internationale entre l'Union européenne et les Etats-Unis permettrait d'éviter la multiplicité des études en pédiatrie.

Le processus initié au PDCO et, particulièrement par la France, de mise en place et de développement d'outils innovants méthodologiques, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pertinents (avec des études d'optimisation de prélèvements sanguins, avec des prélèvements épars pour les plus jeunes enfants), utilisant le concept de l'extrapolation avec la modélisation et simulation, des designs innovants, intégrant la possibilité de méta-analyses et des études de pharmaco-épidémiologie, constitue une amélioration importante des développements en pédiatrie. Ce processus de développement adapté en particulier aux jeunes enfants serait à pérenniser.

Par ailleurs, les données de pharmaco-épidémiologie peuvent s'avérer utiles si elles sont anticipées. Au niveau communautaire des données de suivi de cohorte (par exemple en France lors des Autorisations Temporaires d'Utilisation, ou dans des registres, plus largement dans le cadre de plans de gestions de risque globaux) en vue de leur utilisation en pédiatrie peuvent s'avérer utiles, et représenter un gain de temps. Par exemple, favoriser la faisabilité des études cliniques avec un développement impliquant plusieurs produits complémentaires dans des maladies orphelines ou rares en Europe peut être envisagé.

De plus, les associations de patients peuvent également apporter davantage leur contribution à l'application de ce règlement pédiatrique en facilitant l'inclusion des enfants (par la promotion par exemple d'un livret sur l'information et le consentement des enfants dans le cadre des essais en pédiatrie avec la contribution de l'Agence), ou en apportant des solutions pratiques, car de plus en plus de patients sont hospitalisés à domicile.

10. Efforts non nécessaires ? Beaucoup de PIP ne sont pas aboutis

Comme exposé préalablement, une approche plus coordonnée entre la FDA et l'EMA de développement pédiatrique obligatoire, mais par étapes successives (qualité, pré-clinique, clinique, dont la pharmacocinétique et pharmacodynamique avec établissement de la (des) dose(s) en amont), serait peut-être un élément de développement des PIPs.

11. Cadre d'expertise élevé établi dans l'Union européenne

Le comité pédiatrique apporte des compétences scientifiques spécialisées dans le domaine pédiatrique via une approche concrète et utile aux divers développements proposés par les entreprises, quelque soit leur origine (privées ou publiques de tailles diverses), et favorisant une approche homogène.

Le réseau d'investigation clinique (Empr-EMA), mis en place en 2009 par le PDCO, vise à instituer un « supra-réseau » clinique européen, avec un label de qualité instauré, qui devrait à terme faciliter les études en pédiatrie en Europe. Là encore, du temps est nécessaire pour la mise en œuvre effective de ce « supra-réseau » clinique européen.

12. Autres

La mise en œuvre du règlement pédiatrique demande l'implication de différents acteurs : les autorités réglementaires d'évaluation, avec une action coordonnée internationale, principalement entre l'EMA et la FDA, les comités d'éthiques, les autorités fixant le prix des médicaments pédiatriques et les formulations pédiatriques, les sociétés savantes et les associations de patients. Ce règlement relativement récent est ambitieux et a déjà engendré des changements certains, mais sa mise en œuvre nécessite plusieurs axes de

développement qui demandent une implication conséquente de chacun des acteurs et du temps pour se mettre en place effective.

Certains signes sont encourageants et doivent se poursuivre. En France, les essais cliniques menés en pédiatrie depuis 2008 sont en constante augmentation (en 2008 72 essais cliniques – dont 49 par un promoteur industriel – ont été soumis pour autorisation à l'Agence, soit 7,2% du total des essais cliniques, et – en 2011 106 essais cliniques – dont 78 par un promoteur industriel - soit 12,20% du total des essais cliniques , soit une augmentation de 47% en quatre ans), et ce, dans des domaines thérapeutiques de plus en plus divers (6 en 2008, 10 identifiés en 2011). A cet égard, il convient de rappeler que la proposition de règlement relative aux essais cliniques de médicaments actuellement en cours de discussion au Conseil et qui vise à faciliter la réalisation des essais au sein de l'Union européenne devrait permettre le développement des essais en pédiatrie.

