



Bruxelles, le 26.10.2017
COM(2017) 626 final

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

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

1. INTRODUCTION

Aujourd'hui, il est largement reconnu que les enfants méritent d'avoir accès à des médicaments ayant été spécialement développés et étudiés pour une utilisation chez les jeunes patients. Toutefois, jusqu'à récemment, le développement et l'essai de médicaments à usage pédiatrique étaient loin d'être satisfaisants. Un grand nombre des produits utilisés chez les enfants étaient prescrits et administrés sur la base de l'expérience personnelle des médecins et non des résultats d'études cliniques. Par ailleurs, les médicaments n'étaient souvent pas disponibles sous une forme pharmaceutique adaptée aux enfants. Les pédiatres devaient recourir à des médicaments autorisés pour les adultes et en adapter la posologie et la forme, par exemple en écrasant des comprimés pour adultes et en utilisant seulement une partie. Cette utilisation de médicaments pour adultes hors résumé des caractéristiques du produit (RCP) présente un risque d'inefficacité et/ou d'effets indésirables chez les enfants. Les effets secondaires, susceptibles de ne pas toucher les adultes, peuvent être importants et graves chez les enfants.

Des études ont montré que, dans de nombreux domaines thérapeutiques, l'utilisation de médicaments hors RCP était répandue et dépassait souvent les 50 %. La vaccination des enfants a constitué une exception notable à ce tableau et est l'une des grandes réussites de la médecine moderne.

Il existe de nombreuses explications au fait que le développement de médicaments à usage pédiatrique a été largement négligé. Jusqu'aux années 1980, il a souvent été allégué que les enfants devaient être protégés des études cliniques pour des questions d'éthique. Depuis, ce point de vue a progressivement changé et il est aujourd'hui reconnu que les enfants méritent le même niveau de soins de santé que toute autre classe d'âge, y compris la prescription de médicaments basée sur des données probantes. Des considérations économiques sont également à l'origine de la réticence des entreprises à investir proactivement dans ce secteur. Parce que les enfants grandissent et mûrissent, ils ne constituent pas un sous-groupe uniforme. Les besoins ainsi que les caractéristiques biologiques et physiologiques des nouveau-nés sont très différents de ceux des adolescents. Par conséquent, des études supplémentaires appropriées à l'âge sont souvent nécessaires, ce qui complique le processus de développement de médicaments à usage pédiatrique.

Le règlement pédiatrique¹ (le «règlement») a été adopté pour remédier à ce problème. Une intervention législative a été jugée nécessaire pour renverser les tendances antérieures. Un processus de consultation et de discussion de plusieurs années a précédé cette législation, qui a également été inspirée par les évolutions observées aux États-Unis, où les démarches législatives en faveur du développement de produits à usage pédiatrique ont débuté à la fin des années 1990.

L'année 2017 marque le 10^e anniversaire du règlement. Conformément à l'article 50, paragraphe 3, de ce dernier, le présent rapport rend compte des répercussions du règlement sur la santé publique et de l'impact économique, et analyse dans quelle mesure ses objectifs ont été atteints. Même s'il a été possible, en dix ans, de construire une solide

¹ Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

base d'expérience, cette période reste relativement courte compte tenu des longs cycles de développement de médicaments, qui avoisinent souvent la décennie.

Le présent rapport repose sur un rapport décennal rédigé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et son comité pédiatrique², une étude externe sur l'incidence du règlement, commandée par la Commission³, une consultation publique ainsi que des discussions avec les États membres, le Parlement européen⁴, les patients, les entreprises, les parties intéressées et les partenaires extérieurs concernant leur expérience des répercussions du règlement.

2. LE REGLEMENT PEDIATRIQUE

Le règlement est structuré autour de trois grands objectifs:

- encourager et permettre la conduite de recherches de qualité pour la conception de médicaments destinés aux enfants;
- assurer qu'à terme la majorité des médicaments utilisés chez les enfants seront expressément autorisés pour cette utilisation suivant des formes et des formulations appropriées à l'âge; et
- accroître la disponibilité d'informations de qualité sur les médicaments utilisés chez les enfants.

Pour atteindre ces objectifs, le règlement établit un système d'obligations, de récompenses et de mesures d'incitation, et met en place des mesures pour assurer que les médicaments fassent régulièrement l'objet d'activités de recherche et développement et d'autorisations, afin de satisfaire les besoins thérapeutiques des enfants. Il repose sur l'idée simple selon laquelle une entreprise devrait avoir l'obligation de contrôler chacun des produits qu'elle conçoit sous l'angle de son utilisation potentielle chez les enfants, augmentant ainsi progressivement le nombre de produits présentant des indications pédiatriques.

Le règlement oblige les entreprises à convenir, à un stade précoce du développement, d'un programme de recherche et de développement (R-D) pédiatriques («plan d'investigation pédiatrique») avec l'EMA. Le règlement a une incidence directe sur les dépenses de R-D des entreprises, dans la mesure où il impose un investissement dans la recherche pédiatrique. Si une entreprise ne respecte pas l'accord, l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné (pour les adultes) peut être bloquée. Le règlement va donc au-delà des mécanismes établis dans la législation relative aux médicaments pour

² 10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (Rapport décennal à la Commission européenne – Rapport général sur l'expérience acquise à la suite de l'application du règlement pédiatrique).

³ Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives (Étude des effets économiques du règlement pédiatrique, dont ses récompenses et mesures d'incitation), 2017.

⁴ Résolution du Parlement européen du 15 décembre 2016 sur le règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

les maladies rares (le «règlement concernant les médicaments orphelins»)⁵, qui prévoit des mesures d'incitation uniquement pour les entreprises.

L'obligation exposée dans le règlement est complétée par d'autres mesures, en particulier:

- la mise en place d'un système de dérogations concernant les médicaments peu susceptibles de bénéficier aux enfants et d'un système de reports en lien avec le calendrier des mesures pédiatriques à prendre;
- l'octroi d'une récompense pour avoir respecté l'obligation, à savoir une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection⁶;
- l'instauration d'une récompense spécifique pour les médicaments orphelins, qui porte de dix à douze ans la période d'exclusivité commerciale octroyée en vertu du règlement concernant les médicaments orphelins;
- l'introduction d'un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, afin d'encourager l'élaboration d'indications pédiatriques pour les produits non protégés par un brevet;
- la création d'un comité d'experts, à savoir le comité pédiatrique (PDCO), au sein de l'EMA; ainsi que
- la mise en place d'un système de conseils scientifiques gratuits fournis à l'industrie par l'EMA.

En outre, le règlement fait la promotion d'informations et de recherches de qualité au travers d'autres mesures, telles que:

- la création d'un réseau européen de réseaux de chercheurs et de centres d'essai menant des recherches pédiatriques (Enpr-EMA);
- l'élaboration d'un inventaire européen des besoins pédiatriques;
- la constitution d'une base de données publique sur les études pédiatriques; ainsi que
- l'obligation pour les entreprises de soumettre toute étude pédiatrique existante sur des médicaments autorisés à l'examen des autorités de réglementation.

L'un des effets positifs incontestés du règlement est qu'il accroît l'attention portée au développement pédiatrique ainsi que l'investissement financier en sa faveur. En somme, les entreprises ont été contraintes de se constituer une infrastructure pédiatrique et de

⁵ Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1).

⁶ Règlement (CE) n° 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (JO L 152 du 16.6.2009, p. 152).

développer leur expertise afin de disposer de capacités de recherche pédiatrique appropriées au développement de leurs produits.

En 2013, la Commission a publié un premier rapport sur l'influence du règlement et conclu que les signes de progrès étaient prometteurs⁷. Néanmoins, elle a estimé qu'en raison de la durée de développement des médicaments, une période d'au moins dix ans serait nécessaire pour parvenir à comprendre la situation dans son intégralité.

L'article 50, paragraphe 3, du règlement dispose que la Commission doit publier un deuxième rapport en 2017. Ce deuxième rapport devrait également examiner s'il convient de prévoir des modifications au règlement.

3. PLUS DE MEDICAMENTS POUR LES ENFANTS

Les chiffres montrent que le règlement a eu des répercussions importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union. Les entreprises pharmaceutiques considèrent maintenant ce développement comme faisant partie intégrante du développement général des médicaments, même si certaines perçoivent encore la recherche pédiatrique comme une nécessité réglementaire et non comme un choix commercial.

Entre 2007 et 2016, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique (nouvelles autorisations de mise sur le marché et nouvelles indications) ont été autorisés, essentiellement en lien avec les exigences du règlement. Le nombre de plans d'investigation pédiatrique (PIP) approuvés a été supérieur à 1 000 en 2017 et 131 d'entre eux ont été achevés à la fin de l'année 2016. Le nombre de PIP achevés est en nette hausse, plus de 60 % d'entre eux ayant été finalisés au cours de ces trois dernières années. Par ailleurs, les évaluations d'études pédiatriques réalisées par les autorités compétentes avant l'entrée en vigueur du règlement (article 45) ont contribué à consolider les éléments de preuve préexistants et à compléter les informations sur les produits par des données pédiatriques.

Une comparaison de la situation avant et après l'entrée en vigueur du règlement montre un effet positif évident en ce qui concerne les nouveaux médicaments autorisés. Il en va de même pour les comparaisons effectuées à l'échelle internationale entre les systèmes juridiques dotés d'une législation spécifique dans le domaine pédiatrique et les autres: dans les systèmes juridiques appliquant des dispositions législatives spécifiques, le nombre de nouveaux médicaments à usage pédiatrique est beaucoup plus élevé.

L'analyse quantitative susmentionnée montre des progrès évidents. Ces chiffres sont également conformes aux attentes dans la mesure où la mise sur le marché d'un médicament peut prendre jusqu'à dix ans, ce qui souligne le changement progressif suscité par le règlement.

Dans le même temps, la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou l'ajout d'informations pédiatriques à des autorisations existantes ne se traduit pas automatiquement par une disponibilité immédiate du produit pour tous les patients pédiatriques de l'Union. Cela peut être dû à l'attente des décisions de remboursement au niveau national ou aux habitudes de prescription des médecins, qui peuvent ne pas se

⁷ De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité, COM(2013) 443.

tourner directement vers les produits récemment autorisés. Dans une étude ayant contribué au présent rapport⁸, la plupart des personnes interrogées ont estimé que l'augmentation du nombre de médicaments disponibles était de l'ordre de 5 à 10 %. En ce qui concerne les habitudes de prescription, 58 % des personnes interrogées ont indiqué que les praticiens étaient de plus en plus nombreux à prescrire des médicaments approuvés en fonction de leur indication autorisée pour les enfants, grâce au règlement. Cela démontre une tendance positive, mais souligne également une certaine inertie. Finalement, la diminution de l'utilisation hors RCP chez les enfants ne dépend pas seulement d'un plus grand nombre de médicaments à usage pédiatrique autorisés, mais aussi de leur disponibilité réelle et de leur utilisation au chevet des patients.

Dans ce contexte, il est observé que les entreprises ont souvent recours à un déploiement échelonné des nouveaux produits, ce qui a pour effet de retarder leur disponibilité finale dans toute l'Union. Ce retard ne peut être complètement évité, même si le règlement inclut plusieurs instruments visant à s'assurer de la mise sur le marché du produit une fois le PIP achevé et le médicament à usage pédiatrique autorisé. Par exemple, la récompense concernant la prolongation du certificat complémentaire de protection prévue à l'article 36 ne sera octroyée que si le produit est autorisé dans tous les États membres. L'article 33 impose également une mise sur le marché du produit dans les deux années suivant la date d'autorisation d'une nouvelle indication pédiatrique.

La disponibilité rapide des médicaments à usage pédiatrique peut également être compromise par un achèvement tardif des études pédiatriques par rapport à la finalisation et à l'autorisation du produit pour adultes correspondant. Certaines dispositions du règlement prévoient le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans un PIP (article 20) afin de s'assurer que les recherches sont menées uniquement lorsqu'elles sont sûres et éthiques. Ce report a également pour but d'éviter de bloquer ou de retarder l'autorisation de produits destinés aux adultes.

L'expérience montre que le report est un instrument couramment utilisé. En pratique, presque tous les PIP relatifs à de nouveaux médicaments qui sont liés à un développement pour les adultes incluent le report d'une ou de plusieurs mesures. En principe, le report est un instrument utile et approprié, et rien ne prouve que les exigences pédiatriques aient retardé le traitement de demandes concernant des médicaments pour adultes. Toutefois, le comité pédiatrique a, dans certains cas, approuvé des reports de très longue durée. Cette situation peut engendrer une certaine frustration chez les cliniciens et les patients, en particulier si cela signifie qu'un produit à usage pédiatrique prometteur ne sera disponible que plusieurs années après la délivrance de l'autorisation pour les adultes. En outre, si le début de l'essai pédiatrique est repoussé à une date ultérieure à l'autorisation pour les adultes, l'expérience montre que le recrutement de patients aux fins d'essais pédiatriques devient plus difficile. Les parents sont susceptibles de ne pas percevoir la valeur ajoutée qu'apporte le fait d'autoriser leur enfant à participer à une étude clinique si le produit pour adultes peut déjà être utilisé (hors RCP) chez les enfants. Dans certains cas, les reports étaient également liés à la soumission tardive d'un PIP. Même si ces soumissions tardives sont en baisse (10 à 20 % actuellement), l'approbation d'un report dans ces cas peut nécessiter un examen plus approfondi afin d'éviter que ces soumissions tardives ne nuisent à une avancée rapide des traitements pédiatriques.

⁸ Étude Technopolis, chapitre 5.

Dans ce contexte, l'EMA et son comité pédiatrique étudient actuellement les pratiques antérieures pour garantir une certaine cohérence et éviter des reports importants. Compte tenu de l'évolution de la science, il peut être allégué que le fait d'approuver des reports de longue durée équivaut à remettre en cause l'important bénéfice thérapeutique du développement de produits par rapport aux traitements actuels destinés aux enfants. Dans ces cas, la valeur ajoutée des études pédiatriques pourrait être marginale. Par ailleurs, les reports de longue durée sont susceptibles de nuire à la force exécutoire des exigences pédiatriques et à la disponibilité de toute récompense, en particulier si le report prend fin après l'expiration des périodes de protection du produit.

4. DE MEILLEURS MEDICAMENTS POUR LES ENFANTS

Ces dix dernières années, la disponibilité des médicaments destinés aux enfants s'est considérablement améliorée dans certains champs thérapeutiques grâce au règlement. La rhumatologie ou les maladies infectieuses sont souvent citées en exemple. La forte augmentation du nombre de nouveaux traitements destinés aux enfants atteints de maladies rhumatologiques à la suite de l'achèvement de PIP a transformé un secteur auparavant négligé.

Dans le même temps, ces évolutions positives ne suivent pas un plan stratégique, mais sont souvent liées aux développements sur le marché des adultes. Dans la mesure où le point de départ de la plupart des PIP est un programme de recherche et de développement concernant les adultes, les avancées dans un champ pédiatrique dépendent du portefeuille de produits pour adultes des entreprises et sont influencées par les perspectives de revenus dans un segment de marché en particulier. Si les besoins des adultes ou les attentes du marché coïncident avec les besoins pédiatriques, les enfants en bénéficieront directement. Cependant, il existe un très grand nombre de maladies qui sont biologiquement différentes chez les adultes et les enfants, où la charge de morbidité diffère, ou qui ne touchent que les enfants. C'est dans le cas de ces maladies que le mécanisme introduit par le règlement est parfois confronté aux réalités scientifiques, cliniques et du marché.

Cela vaut dans les deux sens. Citons l'exemple récent d'une maladie pour laquelle une vague de nouveaux développements pour les adultes risque de surcharger le système: le diabète de type II, maladie marquée par une prévalence en constante augmentation chez les adultes depuis les années 1980. Ces dernières années, de nombreuses entreprises se sont concentrées sur ce domaine thérapeutique, ce qui a entraîné un pic d'activités et fait évoluer le portefeuille de nouveaux produits. Parallèlement, ces vagues augmentent le nombre de programmes de recherche pédiatrique, même si – en matière de besoins thérapeutiques – un nombre moins important aurait pu être suffisant, dans la mesure où le diabète de type II reste relativement rare chez les enfants. Ce décalage entre la charge de morbidité chez les adultes et les enfants peut également compromettre la faisabilité des essais pédiatriques, puisqu'il peut tout simplement ne pas y avoir assez de jeunes patients pour participer aux études des PIP. Afin de surmonter ces problèmes, il a été suggéré que les entreprises prennent part à des activités de recherche collaborative pour mieux utiliser la réserve limitée de patients. Celles-ci sont toutefois hésitantes, en particulier si cela concerne des développements relatifs à un médicament vedette potentiel chez les adultes. Dans le même temps, le comité pédiatrique n'est pas en mesure d'établir les priorités entre les PIP appartenant au même domaine thérapeutique. La situation est souvent kafkaïenne puisque seuls les résultats des essais cliniques pourraient éclairer le choix du comité pédiatrique quant aux composés susceptibles de produire les résultats les plus

prometteurs chez les enfants. Néanmoins, l'intervention du comité pédiatrique et l'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique ont généralement lieu avant que ces résultats soient disponibles car l'objectif d'un PIP est de déterminer et de convenir des études qui doivent être menées.

À l'autre extrémité se trouvent les maladies touchant exclusivement les enfants, où le développement pédiatrique dépend typiquement de la décision stratégique d'une entreprise d'investir dans ce domaine indépendamment de tout programme en cours pour les adultes. Cela est particulièrement vrai pour les maladies pédiatriques rares, telles que l'oncologie pédiatrique.

Ce qui est rassurant, c'est qu'une analyse des PIP approuvés montre que ces derniers couvrent un large éventail de domaines thérapeutiques, les maladies infectieuses (12 %), l'oncologie (10 %) ainsi que l'endocrinologie et les maladies métaboliques (9 %) étant au premier plan, mais sans qu'un domaine particulier ne domine. Globalement, il s'agit d'un signe positif, qui démontre que les activités pédiatriques couvrent une multitude de maladies. Toutefois, un grand nombre de PIP approuvés n'est pas nécessairement synonyme d'un grand nombre de PIP achevés. Actuellement, les affections présentant le plus grand nombre de PIP achevés sont l'immunologie et la rhumatologie (14 %), les maladies infectieuses (14 %) ainsi que les maladies cardiovasculaires et les vaccins (10 % respectivement), tandis que l'oncologie et l'endocrinologie /les maladies métaboliques ne représentent que 7 % des PIP achevés. Par ailleurs, le développement en matière de PIP approuvés et achevés ne correspond pas nécessairement à la charge de morbidité pédiatrique, ce qui souligne que l'évolution de la médecine pédiatrique est souvent motivée par le développement chez les adultes. La faculté du règlement à orienter les activités vers certains domaines thérapeutiques est limitée. Il s'agit d'un catalyseur important, mais les répercussions qualitatives dépendent toujours des forces du marché, des moteurs de la croissance et des considérations stratégiques des entreprises.

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

Le débat sur l'oncologie pédiatrique est souvent lié au concept de dérogation exposé à l'article 11 du règlement, qui dispose qu'il peut être dérogé aux exigences d'un PIP pour des médicaments spécifiques ou pour certaines classes de médicaments dans des circonstances précises. C'est le cas si un médicament n'est probablement ni efficace ni sûr pour les enfants, ou s'il ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants. Il est également dérogé à l'obligation si la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament est destiné n'existe que chez les adultes.

La dérogation, qui a pour but d'éviter des travaux de recherche inutiles voire non éthiques et de délimiter correctement la portée des obligations, est considérée comme un instrument approprié. Entre 2007 et 2016, l'EMA a accordé quelques dérogations par classe ainsi que 486 dérogations spécifiques à un produit concernant l'utilisation d'un médicament dans le traitement d'une ou de plusieurs affections. Toutefois, alors qu'il est généralement approprié de renoncer à des études pédiatriques si la maladie ciblée n'existe pas chez les enfants, il n'est pas exclu que le composé reste bénéfique à la population pédiatrique pour une autre affection. Par exemple, même si de nombreux

cancers pédiatriques partagent des similitudes biologiques avec les cancers de l'adulte, ils touchent des organes différents et sont donc généralement considérés comme des affections différentes. Une entreprise peut donc prétendre à une dérogation même si le mécanisme d'action du composé développé pour les adultes et sa cible moléculaire sont susceptibles d'être également efficaces dans le traitement de certains cancers pédiatriques.

Ces dernières années, il a été constaté que le nombre de médicaments innovants contre le cancer de l'adulte entrant sur le marché a connu une forte augmentation, certains produits, les premiers de leur classe, créant de meilleures options de traitement, donnant de meilleurs résultats chez les patients et offrant un meilleur taux de survie. Actuellement, les traitements contre le cancer représentent la catégorie la plus importante de nouveaux médicaments, ce qui est aussi dû à leur potentiel de revenus. Ils devraient continuer à transformer le paysage thérapeutique⁹.

Grosso modo, un quart de l'ensemble des médicaments actuellement en fin de développement sont des traitements contre le cancer. Autre indicateur du grand intérêt persistant pour le développement de médicaments contre le cancer, les traitements anticancéreux font partie des affections orphelines les plus fréquemment désignées dans le règlement concernant les médicaments orphelins, ce qui montre une tendance au développement de médicaments étroitement ciblés¹⁰. Cependant, ce rythme d'avancées constaté pour les traitements destinés aux adultes ne se reflète pour l'instant pas chez les patients pédiatriques. Dans certains cancers de l'enfant, les médicaments les plus utilisés, s'il en existe, datent des années 1990.

Dans le même temps, le règlement a eu une incidence et a conduit à l'autorisation de nouveaux produits contre le cancer. Sept développements ont été accomplis dans le cadre de PIP, offrant des solutions de traitement contre le gliome de haut grade, le rhabdomyosarcome, l'astrocytome et la leucémie aiguë lymphoblastique.

Le nombre de PIP approuvés concernant des médicaments contre le cancer (68), qui couvrent plus de 30 mécanismes d'action différents, sont une promesse de nouvelles améliorations à venir. Certains de ces PIP reposent sur le principe du mécanisme d'action, à savoir que l'entreprise, alors qu'elle aurait pu recourir à une dérogation, s'est engagée dans des recherches pédiatriques compte tenu du bénéfice potentiel du composé dans le traitement des cancers de l'enfant.

Les effets secondaires du règlement pourraient avoir contribué à ces engagements dans la mesure où, par définition, ce dernier encourage les entreprises à renforcer leur expertise dans le développement de médicaments pédiatriques. Cela pourrait avoir influencé les décisions stratégiques des entreprises en faveur de la couverture des besoins pédiatriques, en particulier au travers de l'utilisation de méthodes d'essai innovantes, comme des essais panier, qui consistent à tester un composé contre plusieurs types de cancer afin de pouvoir sélectionner rapidement les développements les plus prometteurs. En outre,

⁹ Institut QuintilesIMS, Outlook for global medicines through 2021 (Perspectives relatives aux médicaments mondiaux jusqu'en 2021), décembre 2016.

¹⁰ Commission européenne, Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products (Inventaire des mesures d'incitation de l'Union et des États membres destinées à soutenir la recherche et le développement concernant les médicaments orphelins ainsi que leur disponibilité), SWD(2015)13.

l'Union octroie un financement ciblé pour la recherche contre le cancer, notamment par l'intermédiaire de son Fonds européen pour les investissements stratégiques¹¹.

Les résultats susmentionnés sont mitigés, ce qui a conduit certains à prôner un recours accru au principe du mécanisme d'action et des modifications législatives du concept de dérogation afin de contraindre les entreprises à investir davantage dans le développement de médicaments contre le cancer de l'enfant. Cela pourrait néanmoins avoir une incidence sur la prévisibilité de la portée d'un PIP et amener les entreprises à revoir le développement général de leurs produits.

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

Par ailleurs, on ne comprend pas très bien pourquoi les entreprises s'abstiennent de retirer les avantages du règlement concernant les médicaments orphelins pour les cancers pédiatriques comme elles le font pour les cancers de l'adulte. Un très grand nombre de nouveaux produits contre le cancer de l'adulte prospèrent grâce au règlement concernant les médicaments orphelins, mais ce n'est pas le cas pour les cancers de l'enfant, bien que tous soient considérés comme rares au sens dudit règlement.

5. FAIRE AVANCER LES DEVELOPPEMENTS PUREMENT PEDIATRIQUES

Les effets positifs du règlement et le changement de culture qu'il a suscité sont essentiellement visibles dans l'intégration du développement pédiatrique dans le développement général de nouveaux médicaments. Ils sont moins évidents dans les développements purement pédiatriques, lesquels ne sont pas dérivés d'un projet pour les adultes, l'entreprise visant à concevoir un médicament exclusivement destiné aux enfants pour le traitement d'une maladie pédiatrique en particulier.

Les données disponibles ne sont pas assez probantes pour en tirer une conclusion ferme. Toutefois, certains font valoir que, pour les produits exclusivement destinés aux enfants, la procédure de PIP ajoute un niveau de complexité à un produit qui était destiné au traitement des enfants, ce qui peut prolonger les délais de développement. Même si l'EMA et le comité pédiatrique peuvent toujours donner des recommandations utiles et garantiront que le développement couvre tous les sous-ensembles pédiatriques pertinents, l'impact est moins important que pour les développements destinés aux adultes. Ceci dit, au moins pendant les premières années du règlement, il est possible que les entreprises aient privilégié les projets pédiatriques liés à un développement pour les adultes par

¹¹ https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_fr.

rapport aux projets exclusivement pédiatriques pour assurer leur achèvement en temps opportun. Même si cela pourrait progressivement changer, en particulier pour les maladies pédiatriques rares, il semble nécessaire de mieux comprendre les répercussions combinées du règlement concernant les médicaments orphelins et du règlement pédiatrique ainsi que la façon dont ils sont liés pour évaluer la valeur ajoutée de ces instruments statutaires en ce qui concerne les maladies exclusivement pédiatriques.

Il existe une catégorie de développements exclusivement pédiatriques pour lesquels le règlement essaye de susciter un intérêt particulier, en vain jusqu'à présent. Il a introduit le concept d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Le principal objectif de ce concept de PUMA est de stimuler la recherche sur des composés existants non protégés par un brevet et/ou de favoriser la transformation d'une utilisation hors RCP connue en une utilisation autorisée plus sûre et mieux encadrée au travers de l'autorisation de mise sur le marché. Une fois approuvée, la PUMA octroie au fabricant une période de protection de mise sur le marché de dix ans, au cours de laquelle aucune copie générique ne peut être commercialisée.

À ce jour, seules trois PUMA ont été accordées. Ce chiffre est nettement inférieur aux niveaux attendus, dans la mesure où un financement européen spécifique provenant du programme FP7 a été octroyé pour plusieurs années concernant les médicaments non protégés par un brevet. Alors que l'EMA a approuvé plus de 20 PIP en vue d'une PUMA, le nombre de PIP qui seront un jour achevés et conduiront à la commercialisation d'un nouveau produit reste incertain.

S'efforçant de susciter plus d'intérêt, la Commission et l'EMA ont précisé en 2014 qu'un PIP relatif à une PUMA ne devait pas nécessairement concerner tous les groupes d'âge, mais les répercussions sont à ce jour limitées. Même si cela pourrait permettre aux entreprises de concentrer leur recherche sur les sous-ensembles pédiatriques à la plus forte prévalence, le risque est de réduire encore plus la population cible et les revenus potentiels.

Le concept de PUMA rencontre des problèmes similaires à ceux de tout programme destiné à encourager les entreprises à investir dans de nouvelles recherches sur des composés connus présents sur le marché depuis longtemps (repositionnement). Les concepteurs de médicaments craignent qu'une PUMA n'empêche pas nécessairement les médecins de continuer de prescrire des produits concurrents contenant la même substance active mais autorisés pour d'autres indications hors RCP, à un coût moindre, ni les pharmaciens de substituer à leurs médicaments des formes pharmaceutiques meilleur marché. Par ailleurs, les caisses nationales d'assurance maladie hésitent généralement à approuver un prix plus élevé pour ces produits.

Compte tenu du nombre actuellement limité de PUMA accordées, il n'est pas possible de vérifier si ces risques sont justifiés ni de confirmer la valeur économique de l'octroi d'une PUMA. Même si les données disponibles indiquent que les produits autorisés dans le cadre de PUMA ont reçu des décisions de remboursement positives dans plusieurs États membres et représentent de bons dossiers, il pourrait tout simplement s'agir d'une exception à la règle, en partie soutenue par les spécificités des produits et non par le seul concept de PUMA.

Cela montre que le succès commercial d'une PUMA est influencé par des facteurs complexes auxquels il est difficile de s'attaquer au niveau de l'Union. Ils concernent le processus décisionnel en aval, au niveau national, lequel n'est pas du ressort du droit

européen. Les mesures d'incitation législatives ne peuvent compenser la réussite économique. Il a été suggéré qu'une PUMA pourrait être efficace lorsqu'une formulation ou forme pharmaceutique spécifique aux enfants est requise mais, même si cette hypothèse est théoriquement valide, l'expérience montre que la PUMA n'empêche pas complètement les médecins de continuer de prescrire des produits non adaptés aux enfants.

6. LE COUT DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

Le règlement impose une charge supplémentaire aux entreprises pharmaceutiques en leur demandant de mener des recherches pédiatriques qu'elles n'auraient peut-être pas entreprises par ailleurs. Elles nécessitent un investissement supplémentaire ainsi qu'un suivi de la conformité. Néanmoins, le règlement associe cette obligation à un système de récompense pour permettre aux entreprises de récupérer, grâce à des périodes de protection prolongées, les frais initiaux supplémentaires découlant de cette charge additionnelle. À cet égard, le système de l'Union diffère de celui des États-Unis, où les exigences pédiatriques imposées par l'Administration américaine chargée des aliments et des médicaments (FDA) ne donnent lieu à aucune récompense, à moins qu'une entreprise s'engage volontairement dans des recherches supplémentaires à la suite d'une «demande écrite» correspondante de la FDA.

La récompense est mise à disposition une fois que le PIP est achevé et que ses résultats se reflètent dans une autorisation de mise sur le marché correspondante. L'entreprise a droit à cette récompense même si les résultats des études pédiatriques ne soutiennent finalement pas l'utilisation pédiatrique du composé, puisque cette mesure est liée à la recherche en elle-même, et non à un résultat en particulier. Le règlement distingue deux récompenses principales: la récompense du certificat complémentaire de protection (CCP) et celle des médicaments orphelins. Elles s'excluent mutuellement et servent différents objectifs, mais elles ont toutes deux pour effet de retarder l'entrée sur le marché de produits concurrents. Ainsi, le revenu supplémentaire généré par les récompenses est finalement couvert par les caisses nationales d'assurance maladie et/ou les patients, car la société ne bénéficie pas d'une concurrence accrue et de prix inférieurs pendant toute la durée de la prorogation de l'exclusivité.

En vertu de l'article 36 du règlement, l'entreprise peut obtenir une prorogation de six mois de la durée du CCP. Ces CCP sont un droit sui generis autonome, lié à l'existence d'un brevet de base. Ils compensent les longs délais d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, pendant lesquels le titulaire d'un brevet ne peut pas exploiter commercialement ce dernier. Le CCP octroie donc une position similaire à un droit de brevet pendant une durée variable (de zéro à cinq ans maximum). C'est cette période qui sera prolongée par la récompense du CCP ou qui pourra être rendue positive si elle était préalablement négative¹². Il est intéressant de noter que le corps législatif a choisi un système de récompense externe lié au statut du brevet sur un produit au lieu du système de récompense spécifique aux médicaments, à savoir la protection réglementaire des données.

¹² Cour européenne de justice dans l'affaire C-125/10 Merck Sharp & Dohme contre Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

La récompense des médicaments orphelins (article 37) consiste en une prorogation de deux ans de la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin, ce qui la porte à 12 ans. L'introduction d'une récompense spécifique pour les médicaments orphelins a notamment été motivée par le fait qu'au moment du débat relatif à la proposition du règlement, la plupart des produits destinés aux traitements des maladies orphelines n'étaient pas protégés par un brevet. Il a donc semblé approprié d'offrir une autre récompense afin que les fabricants de médicaments orphelins puissent également avoir accès à une compensation.

Le système du règlement est basé sur l'hypothèse selon laquelle les produits concernés par l'exigence d'un PIP devraient donner droit à la récompense une fois le développement pédiatrique achevé. En réalité cependant, toutes les entreprises n'ont pas pu obtenir une récompense. Les chiffres montrent que, jusqu'à présent, seuls 55 % des PIP achevés ont bénéficié d'une récompense, consistant le plus souvent en une prorogation du CCP. Dans quelques cas, la période d'exclusivité commerciale d'un médicament orphelin a été accordée. Même si la proportion de produits bénéficiant de la récompense devrait augmenter au fil du temps, il est peu probable que le taux de réussite atteigne un jour les 100 % dans la mesure où les entreprises commencent à mieux planifier leur recherche pédiatrique et que celle-ci intervient plus tôt.

6.1. La récompense du certificat complémentaire de protection

La prorogation du CCP est souvent considérée comme la récompense la plus précieuse. Jusqu'à la fin de l'année 2016, plus de 40 médicaments ont bénéficié de cette récompense et les entreprises ont déposé une demande de certificat correspondant au niveau national. Le nombre de prorogations de CCP accordées ces dix dernières années (plus de 500) montre que les entreprises reçoivent régulièrement la récompense de l'office national de brevets auprès duquel elles ont déposé leur demande, ce qui témoigne du bon fonctionnement du système de récompense.

Dans le même temps, le recours à un système de récompense externe lié à un autre instrument juridique entraîne des complications et des inefficacités. Par exemple, les CCP étant des titres nationaux, les prorogations doivent être octroyées par l'office national de brevets de chaque État membre dans lequel un CCP existe, et sont donc considérées par certains comme une procédure excessivement complexe.

En outre, la demande de prorogation de CCP doit être déposée deux ans avant l'expiration du certificat. Dans certains cas, cette exigence a empêché des entreprises de bénéficier de la récompense car elles n'avaient pas achevé le PIP à temps. D'autre part, ce délai incite les entreprises à accélérer l'achèvement de la recherche pédiatrique et permet aux fabricants de produits génériques concurrents d'être informés suffisamment à l'avance de toute prorogation de la période de protection susceptible d'influer sur la mise sur le marché de copies génériques.

Le règlement CCP fait actuellement l'objet d'une évaluation initiée par la Commission pour déterminer l'utilité de l'instrument¹³. Ses résultats et ses conséquences pour l'avenir du système de CCP ne sont pas encore connus, mais ils sont attendus dans les prochains

¹³ DG GROW, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions (Optimiser le cadre juridique relatif à la propriété industrielle sur le marché intérieur en ce qui concerne les certificats complémentaires de protection [CCP] et les dérogations au brevet aux fins de recherche), 16.2.2017.

mois. Toute modernisation ou tout recalibrage peut remédier à certaines inefficacités du système CCP, mais également avoir une incidence directe sur le fonctionnement du système de récompense pédiatrique et donc sur le règlement lui-même. Par conséquent, il est important d'intégrer les résultats de cette évaluation dans toute décision politique relative au règlement.

La valeur monétaire des récompenses du CCP dépend en grande partie du revenu global qu'un produit particulier génère pendant la période au cours de laquelle il est protégé par un CCP. La concurrence des produits génériques sera retardée pour l'ensemble du médicament (y compris son utilisation pour les adultes), garantissant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché une période supplémentaire de revenus plus élevés. Historiquement, cette période correspond au pic des ventes. Toutefois, les nouvelles tendances du marché peuvent entraîner un raccourcissement de la période de recettes. La position d'un produit sur le marché peut être réduite au fil du temps par la mise sur le marché de nouveaux produits innovants appartenant à la même classe thérapeutique.

Pour estimer l'avantage économique que la récompense confère aux entreprises, il faut d'abord déterminer les coûts réglementaires représentés par le respect d'un PIP. Sur la base d'une étude externe commandée par la Commission¹⁴, le coût total du règlement pour l'ensemble de l'industrie est estimé à 2,1 milliards d'euros par an. Ce chiffre a été obtenu à partir d'une extrapolation basée sur 85 PIP réels. En moyenne, le total des frais de R-D s'élève à 18,9 millions d'euros par PIP, chaque plan comprenant une moyenne de trois études cliniques. Les entreprises supportent également des frais initiaux d'environ 720 000 euros en lien avec le dépôt de la première soumission d'un PIP et les modifications ultérieures.

Même si ces moyennes reposent sur un effectif d'échantillon relativement important, les risques de sur- ou de sous-estimation ne peuvent être complètement exclus. Par ailleurs, les estimations fondées sur des moyennes supposent des écarts, en particulier concernant le coût des essais cliniques (de phase II et de phase III), qui représente la part la plus importante des frais de R-D¹⁵. Néanmoins, ces chiffres suggèrent que le surcoût pour l'industrie en raison du règlement n'entraîne qu'une augmentation limitée du coût total du développement de médicaments.

Pour comparer ces coûts avec la valeur de la récompense du CCP, huit médicaments ont été spécialement analysés. Cette sélection comprend des produits ayant fait l'objet d'une prorogation de CCP et ayant perdu leur protection avant la fin de l'année 2014. L'effectif de l'échantillon est naturellement très restreint dans la mesure où seule une fraction des produits dont les PIP sont achevés ont déjà perdu leurs droits d'exclusivité et fournissent donc des données concernant les répercussions de cette perte sur les revenus. Même si les chiffres relatifs à ces produits requièrent une interprétation prudente, dans la mesure où les entreprises peuvent avoir privilégié les premières années les produits offrant le retour sur investissement estimé le plus élevé du fait de la prorogation du CCP, ils donnent un aperçu intéressant de la valeur économique de la récompense, sur la base d'une comparaison entre les revenus réels générés grâce à la prorogation de CCP et les revenus hypothétiques qui seraient générés sans prorogation.

¹⁴ Étude Technopolis, chapitre 2.

¹⁵ Étude Technopolis, chapitre 2.2.

Les données indiquent que la chute des prix des produits de marque commence souvent au premier trimestre suivant la perte d'exclusivité, mais de manière limitée (jusqu'à 20 %), avant d'amorcer une baisse plus importante. Il existe des différences notables entre les produits et les pays, lesquelles sont très probablement liées à la compétitivité du marché thérapeutique concerné et/ou aux politiques nationales visant à stimuler la substitution de produits génériques aux médicaments de marque, ce qui entraîne une forte variation de la valeur économique de la prorogation de CCP en pourcentage du revenu total (entre 10 et 93 %). Globalement, la valeur économique ajustée de la récompense du CCP pour les huit produits concernés s'élève à 926 millions d'euros, les revenus étant particulièrement axés sur certains produits vedettes compris dans l'échantillon.

Même si ce chiffre peut être comparé avec les frais de R-D moyens par PIP (18,9 millions d'euros), une méthode plus granulaire pourrait se concentrer sur un rapport avantages-coûts des huit développements basé sur le produit. Cela suppose de comparer les avantages estimés pour la société et la santé de l'enfant résultant du développement pédiatrique mis en œuvre avec les frais supportés par la société en lien avec la rente de monopole supplémentaire obtenue par l'entreprise au travers du système de récompense.

Cette comparaison est de nature exploratoire, dans la mesure où elle doit attribuer une valeur monétaire à l'amélioration du traitement pour les enfants et à la réduction de l'utilisation hors RCP, mais aussi au risque d'effets indésirables du médicament. Sur la base d'un modèle élaboré dans le cadre de l'étude économique, deux des huit produits affichent un rapport avantages-coûts très favorable pour les systèmes de santé pour un calcul sur dix ans, à savoir que les avantages pour la société et la santé d'un point de vue monétaire compensent le supplément de coût dû à la rente de monopole supplémentaire. Tous les autres produits ont un rapport avantages-coûts négatif sur dix ans, notamment ceux pour lesquels l'achèvement du PIP n'a pas débouché sur une nouvelle indication pédiatrique. Même s'il reste utile de savoir avec certitude qu'un médicament destiné aux adultes ne devrait pas être utilisé chez les enfants, la valeur économique de ces informations est bien inférieure aux produits, qui offrent de nouvelles solutions de traitement aux patients pédiatriques.

Ces résultats sur la base des produits peuvent néanmoins nécessiter un ajustement avec les médicaments qui ont dû respecter l'obligation du PIP mais qui n'ont pas pu obtenir une récompense dans la période pertinente (environ 45 %). Ceux-ci ont permis la mise à disposition d'informations pédiatriques de valeur sans que la société ne participe aux frais engagés au moyen de rentes de monopole supplémentaires. Si ces produits font partie de l'équation, les résultats s'améliorent mais le rapport avantages-coûts reste négatif.

En outre, le règlement peut avoir un effet d'entraînement économique grâce à l'investissement de R-D supplémentaire à l'égard de médicaments nouveaux et améliorés, qui déclenche de nouveaux investissements et contribue à la création d'emplois, à la croissance et à une activité innovante dans tous les secteurs. Un taux de rendement estimé plus prudent sur un investissement annuel en R-D pédiatrique de 2,1 milliards d'euros pourrait, au bout de dix ans, générer un bénéfice social total d'environ 6 milliards d'euros¹⁶. Ce bénéfice social estimé est bien supérieur à la valeur économique de la prorogation de CCP, ce qui suggère, en termes monétaires, que les

¹⁶ Étude Technopolis, chapitre 6.

avantages du règlement pour la société compensent le coût associé à la rente de monopole supplémentaire.

6.2. La récompense des médicaments orphelins

Jusqu'à présent, sept produits ont obtenu la récompense des médicaments orphelins, à savoir une prorogation de deux ans de l'exclusivité commerciale, la première ayant été octroyée en 2014. Toutefois, dans certains cas, les entreprises ont volontairement renoncé à la désignation de médicament orphelin pour que le produit puisse prétendre à la récompense du CCP. Cela peut s'expliquer par le fait que cette récompense protège la gamme de produits toute entière d'un composé spécifique pour différentes indications thérapeutiques, alors que la récompense des médicaments orphelins se limite à protéger l'utilisation dans le traitement des maladies orphelines. Par conséquent, lorsque des médicaments s'adressent à la fois à des affections communes et rares, les revenus découlant d'une prorogation de CCP de six mois peuvent être supérieurs à ceux liés aux deux ans d'exclusivité commerciale supplémentaires concernant l'affection orpheline.

Il est possible que cette situation soit favorisée par le fait que de plus en plus de médicaments orphelins récemment autorisés sont protégés par un brevet (plus de 90 % actuellement), ce qui est une bonne nouvelle puisque cela montre que le système établi par le règlement concernant les médicaments orphelins attire des produits innovants basés sur de nouvelles recherches. D'un autre côté, cette situation révèle une faiblesse de la récompense des médicaments orphelins, qui est principalement axée sur les produits non protégés par un brevet et ne permet pas aux entreprises de conserver le statut de médicament orphelin tout en optant pour la récompense du CCP.

À ce stade et sans études plus approfondies, il est impossible d'estimer la valeur économique de la récompense des médicaments orphelins sur la base d'un effectif d'échantillon similaire à celui de la récompense du CCP, dans la mesure où la plupart des produits sont toujours protégés. Il n'est donc pas possible d'analyser les répercussions réelles de la perte d'exclusivité sur les revenus. Par exemple, rien ne garantit que les produits génériques entreront sur le marché aussi vite que dans le cas des médicaments non orphelins, ni même qu'ils y entreront un jour, compte tenu de la rareté de la maladie et de la taille limitée du marché pertinent. Néanmoins, pour estimer la valeur économique, il serait possible d'utiliser un modèle économique similaire à la méthode de calcul de la récompense du CCP, la principale différence étant que le délai est de deux ans au lieu de six mois.

7. UNE MISE EN ŒUVRE AMELIOREE

Le règlement attribue à l'EMA et à son comité pédiatrique la responsabilité première dans la gestion des PIP, des reports et des dérogations. L'EMA joue donc un rôle clé dans la mise en œuvre du règlement. Des efforts ont été déployés pour tirer les leçons des premières années de mise en œuvre et simplifier les avis sur les PIP de façon à réduire le besoin de modification si le programme ne subit aucun changement important. Ces efforts ont contribué à faire baisser le ratio global des changements, même si les chiffres montrent qu'en moyenne, un PIP a été modifié au moins une fois. Ces changements portent le plus souvent sur les délais (43 %) ou le nombre d'enfants participant à une étude (14 %).

En outre, la révision des lignes directrices de la Commission relatives au format et au contenu des plans d'investigation pédiatrique en 2014¹⁷ a introduit des mesures visant à rationaliser le processus d'approbation des plans. Par ailleurs, en 2015, l'EMA a piloté des réunions d'interaction précoces avec les entreprises pour permettre l'intégration des besoins pédiatriques dans les premières phases du développement de médicaments. Sur la base de cette expérience, le concept de débat concernant le développement axé sur un projet est actuellement révisé pour permettre une discussion sur le calendrier approprié et une intégration des mesures pédiatriques dans le contexte du développement général.

La facilitation d'une discussion et d'un échange de connaissances sur le produit entre les différents comités et groupes de travail dans le cadre de leurs attributions respectives est un élément essentiel de la fonction de coordination de l'EMA. En matière de développement pédiatrique, cela concerne notamment la collaboration du comité pédiatrique avec les autres comités scientifiques ou groupes consultatifs. Des activités d'amélioration continue sont en cours pour permettre cette collaboration.

Pour augmenter la coopération entre les régions, un forum de discussion («cluster pédiatrique») a été créé en 2007 dans le but d'échanger régulièrement des informations, principalement au moyen de téléconférences. Ce cluster inclut des membres de la FDA américaine et de l'EMA et a depuis été rejoint par l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA), par Santé Canada et par l'Administration australienne des produits thérapeutiques (TGA) en tant qu'observateur. En 2013, l'EMA et son équivalent américain ont lancé des «commentaires communs» sur les plans de développement pédiatrique, qui ont été soumis à l'EMA et à la FDA et sont ainsi en cours d'examen par les deux agences. Bien qu'informels et non contraignants, ces commentaires et discussions entre les deux agences ont permis d'aligner les points de vue et d'éviter des exigences contradictoires concernant le programme de développement pédiatrique.

Cependant, il reste difficile pour l'EMA et son comité pédiatrique, ainsi que pour les entreprises, d'étudier les aspects clés du développement de médicaments lorsque certaines informations ne sont pas encore connues et que les discussions reposent toujours sur des hypothèses et des données insuffisantes. Cela est particulièrement vrai dans la mesure où l'un des objectifs des plans de développement pédiatrique est de créer une sécurité juridique quant aux attentes des autorités de réglementation à l'égard des entreprises. D'un autre côté, seule une planification précoce permet une intégration parfaite du développement pédiatrique dans le développement général des produits, au lieu d'en faire une réflexion après-coup. En principe, elle devrait également rendre la R-D plus efficace (et rentable) puisqu'elle permet, par exemple, d'envisager d'intégrer les patients pédiatriques (comme les adolescents) dans les essais sur les adultes ainsi que dans la planification précoce de l'élaboration des formulations, ce qui réduit les dépenses générales de développement.

8. DAVANTAGE D'ESSAIS CLINIQUES SUR LES ENFANTS

Le règlement vise à s'assurer de la production de données probantes sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments avant leur utilisation par des enfants. Cela

¹⁷ Lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique (JO C 338 du 27.9.2014, p. 1).

suppose une augmentation des études cliniques sur les enfants avant l'autorisation des médicaments. Les chiffres disponibles montrent une hausse notable. La proportion d'essais cliniques figurant dans EudraCT (la base de données de l'Union sur les essais cliniques) auxquels participent des enfants a augmenté de 50 % entre 2007 et 2016, passant de 8,25 % à 12,4 %. De plus, la recherche sur les sous-populations pédiatriques auparavant négligées a fortement progressé. Avant le règlement, la recherche sur les nouveau-nés était quasiment inexistante dans le domaine du développement de médicaments.

D'une manière générale, la législation de l'Union est suffisamment fournie pour garantir le caractère scientifiquement valide et éthique de la recherche pédiatrique. Ces aspects sont pris en considération non seulement par le comité pédiatrique de l'EMA dans son évaluation des PIP, mais aussi par les comités d'éthique et les autorités de réglementation nationales qui sont chargés d'autoriser les essais cliniques individuels.

Le règlement a encouragé un débat d'experts sur la conception optimale des essais pédiatriques, qui comprend des initiatives liées à l'échange de bonnes pratiques et l'élaboration de nouvelles lignes directrices scientifiques. L'un des facteurs favorisant a été la création d'un réseau de réseaux de recherche à l'EMA (Enpr-EMA)¹⁸, qui en raison de son excellent travail a maintenant dépassé les frontières de l'Europe, avec l'adhésion de réseaux nationaux et multispécialités américains, canadiens et japonais.

La poursuite du développement de concepts d'essai innovants ainsi que de stratégies de modélisation et de simulation en vue de réduire le nombre de participants nécessaires aux études a également été stimulée. En outre, le règlement a attiré l'attention sur le débat concernant le rôle que les enfants devraient jouer dans les décisions en matière de recherche. Parmi les initiatives figurent la création de groupes consultatifs composés de jeunes gens, une discussion sur les informations appropriées pour les patients et les parents concernant les études cliniques et des questions pratiques, comme des formulaires de consentement.

Il n'en reste pas moins que les essais pédiatriques représentent des défis particuliers. Par exemple, les difficultés de recrutement entraînent fréquemment des retards dans leur organisation et leur achèvement. Les essais pédiatriques tendent également à être multicentriques, ne comptant parfois que quelques patients par site, ce qui peut créer des difficultés opérationnelles, notamment concernant le maintien du personnel et de l'expertise nécessaires sur place. Pour renforcer le soutien à l'égard de l'infrastructure d'essais cliniques pédiatriques, l'«initiative en matière de médicaments innovants», un partenariat public-privé financé par l'Union, a lancé à la fin de l'année 2016 un projet visant à créer un réseau paneuropéen durable d'essais cliniques pédiatriques¹⁹.

En outre, avec son initiative récente destinée à établir des réseaux européens de référence²⁰, la Commission soutient des réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins dans l'ensemble de l'Europe afin de lutter contre des affections rares ou complexes qui nécessitent un traitement hautement spécialisé et une concentration de connaissances

¹⁸ Réseau européen de recherche en pédiatrie de l'Agence européenne des médicaments.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

²⁰ Créés en vertu de l'article 12 de la directive 2011/24/UE relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_fr.

et de ressources. Certains des réseaux thématiques inclus dans le projet sont spécifiquement axés sur les maladies pédiatriques rares. Ils encourageront la coopération et ouvriront la voie à de nouvelles recherches cliniques qui n'auraient peut-être pas été faisables auparavant.

Globalement, le règlement a stimulé la recherche pédiatrique. Il est cependant reconnu que cette recherche est axée sur le développement de produits. Pour certaines maladies ou certains domaines thérapeutiques, une bonne compréhension de l'affection sous-jacente fait toujours défaut. De nouvelles recherches fondamentales sur les maladies elles-mêmes seraient donc bénéfiques pour permettre et éclairer un développement de produits approprié. Cela ne peut être garanti par le règlement, mais requiert des efforts et des fonds supplémentaires de la part de sources publiques et privées.

9. PROCHAINES ETAPES

Le mode de développement des médicaments peut changer au fil du temps en raison des progrès scientifiques, des évolutions technologiques et de la mutation des modèles commerciaux. Parmi les tendances récentes figurent le développement stratifié de médicaments ou le concept de médecine personnalisée, qui vise à optimiser l'utilisation de médicaments en les ciblant sur les gènes individuels des patients pour s'assurer qu'ils réagissent vraiment aux traitements. À cela pourrait s'ajouter une plus grande entrée sur le marché de sociétés technologiques ayant pour mission de soutenir les traitements en proposant une assistance et des services technologiques au patient.

Même si la plupart de ces nouveaux paradigmes de développement semblent parfaitement compatibles avec le mécanisme introduit par le règlement, ils peuvent influencer la façon dont les entreprises décident des priorités d'investissement et conçoivent les essais cliniques. À court terme, il est peu probable que ces tendances aient une incidence sur le règlement, dans la mesure où le nombre de nouveaux médicaments au dernier stade de développement est historiquement élevé, le lancement annuel de 45 nouvelles substances actives étant prévu jusqu'en 2021. Toutefois, le processus de PIP doit offrir la flexibilité nécessaire pour s'adapter à ces tendances, tout en garantissant que les enfants bénéficient pleinement des concepts émergents tels que la médecine personnalisée.

À un niveau plus précis, il faut également tenir compte du fait que la mise en œuvre du règlement présuppose un investissement de ressources important, de la part de l'EMA²¹ comme des États membres, en nommant des membres au PDCO et en contribuant à l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique ou des résultats d'essais pédiatriques historiques ou récents soumis par les entreprises. Le règlement dispose que les demandeurs peuvent profiter de ces procédures sans engager de frais, ce qui fait partie des mesures d'incitation destinées à favoriser le développement pédiatrique. Bien qu'il n'existe aucune preuve que l'absence de frais ait jusqu'à présent nui à la qualité de l'évaluation, les répercussions à long terme sur le bon fonctionnement du système sont encore inconnues. Dans son évaluation actuelle du système de redevances de l'EMA, la Commission vérifiera également le coût de l'évaluation des PIP.

²¹ Conformément à l'article 48 du règlement, la contribution budgétaire versée à l'EMA par l'Union soutient l'exécution de ses activités pédiatriques.

10. CONCLUSION

Le règlement pédiatrique a eu des répercussions très importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union. Grâce à lui, ce développement fait désormais partie intégrante du développement général des médicaments. Ce résultat, qui n'aurait pas été obtenu sans une législation spécifique, souligne que le règlement garde sa pertinence. En outre, les mesures prises pour améliorer son application ont progressivement renforcé son efficacité.

En termes économiques, le règlement donne des résultats globalement positifs d'un point de vue socioéconomique, ce qui démontre que cet investissement direct est utile pour améliorer la disponibilité des médicaments à usage pédiatrique. La combinaison d'obligations et de récompenses semble efficace pour déplacer l'attention sur le développement de produits pédiatriques. Pour autant, le recours aux récompenses était limité à 55 % des PIP achevés et des cas de sur- ou sous-compensation ont été observés, ce qui indique que le système actuel n'est pas encore abouti. De même, le concept de PUMA, avec sa récompense spécifique, n'a pas porté ses fruits.

L'accroissement de la recherche pédiatrique et du nombre de nouveaux produits présentant des indications pédiatriques spécifiques est encourageant et contribuera à diminuer progressivement l'utilisation hors RCP de médicaments pour adultes au sein de la population pédiatrique. Toutefois, ces résultats positifs ne sont pas répartis uniformément dans tous les domaines thérapeutiques, mais concentrés dans certains, ce qui est souvent lié à la priorité accordée à la recherche chez les adultes plutôt que chez les enfants.

Cela montre que le règlement fonctionne mieux dans les domaines où les besoins des patients adultes et pédiatriques coïncident. En particulier, pour ce qui est des maladies rares et/ou touchant exclusivement les enfants qui sont, dans de nombreux cas, soutenues de la même manière par la législation concernant les médicaments orphelins, aucune grande avancée thérapeutique ne s'est encore concrétisée. Un examen plus approfondi sera nécessaire pour en déterminer la raison, de même que la raison pour laquelle la récompense des médicaments orphelins n'est, dans certains cas, pas en mesure de stimuler le développement pédiatrique de la même manière que le développement des médicaments orphelins destinés aux adultes.

Par conséquent, avant de proposer toute modification, la Commission compte étudier de plus près les effets combinés du règlement concernant les médicaments orphelins et du règlement pédiatrique en évaluant conjointement ces deux instruments juridiques destinés à soutenir le développement de médicaments chez les sous-populations en ayant particulièrement besoin. Dans la mesure où les faiblesses décelées dans le présent rapport sont souvent liées aux maladies pédiatriques dites orphelines, seul cet effort combiné permettra d'ajuster les bons paramètres, si nécessaire.

Le présent rapport marque, non pas la fin, mais une étape intermédiaire essentielle dans le débat concernant une vision commune des paramètres ultérieurs relatifs aux médicaments pédiatriques et orphelins. L'évaluation approfondie soutenant ce processus a pour but de donner des résultats d'ici 2019 afin de permettre à la prochaine Commission de prendre une décision éclairée concernant les solutions politiques envisageables. Elle permettra également l'intégration des prochains résultats de l'évaluation du CCP pour l'avenir du règlement pédiatrique.

Dans l'intervalle, la Commission est engagée dans un programme d'actions concrètes positif afin de rationaliser l'application et la mise en œuvre actuelles en collaboration avec l'EMA²², le cas échéant. Ce programme comprend:

- l'amélioration de la transparence des nouveaux produits autorisés présentant des indications pédiatriques;
- l'analyse de l'expérience du recours aux reports et la prévision de changements de pratique en vue d'accélérer l'achèvement des PIP;
- la révision des procédures et des attentes dans le contexte de la gestion des demandes de PIP et, si nécessaire, l'adaptation des lignes directrices correspondantes de la Commission;
- l'exploration des possibilités de discussion concernant les besoins pédiatriques dans le cadre d'un dialogue ouvert et transparent réunissant toutes les parties prenantes pertinentes, telles que le monde universitaire, les prestataires de soins de santé, les patients ou soignants, les réseaux d'essais cliniques pédiatriques, l'industrie et les organismes de réglementation;
- la communication d'informations régulières concernant le développement et les tendances du paysage des médicaments pédiatriques au sein de l'Union; ainsi que
- la promotion de la coopération et de l'harmonisation au niveau international.

Par ailleurs, ce programme continuera de soutenir les soins de santé et la recherche pédiatrique de qualité par l'intermédiaire de projets tels que les réseaux européens de référence, qui mettent en relation les prestataires de soins de santé et les centres d'expertise. Ces réseaux pourraient fortement améliorer l'accès au diagnostic et au traitement à court terme et faire la différence en matière de santé des enfants.

²² Dans ce contexte, il faudra peut-être tenir compte des priorités de continuité d'activité en raison de la relocalisation de l'EMA.