

LA RÉFORME EUROPÉENNE DU RÉGIME JURIDIQUE DU MÉDICAMENT DESTINÉ À LA POPULATION PÉDIATRIQUE: FIN D'UNE PARTIE DE CACHE-CACHE?

Mots clé: Médicament, pédiatrique, Europe, réforme

Résumé: Plus de 50 % des médicaments destinés à la population pédiatrique sont utilisés en Europe hors Autorisation de Mise sur le Marché. La Communauté Européenne a donc décidé de rompre avec le système actuel. Est donc mis en place un régime juridique composé d'obligations mais aussi d'incitations et de récompenses qui incitent les industriels pharmaceutiques à développer et à mettre sur le marché des médicaments pédiatriques sûrs et efficaces.

Depuis 2006, l'Europe a décidé de se doter d'un régime juridique spécifique pour la mise sur le marché des médicaments destinés à la population pédiatrique. Le Règlement du 12 décembre 2006 [(CE) 1901/2006], du Parlement et du Conseil, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, met à la charge des fabricants des obligations mais aussi leur octroie des récompenses¹ et des incitations pour leurs efforts accomplis dans le développement de produits sûrs, de bonne qualité et efficaces.

Ce Règlement tente de rompre avec l'utilisation de certains produits à des fins pédiatriques dont la sécurité et l'innocuité ont parfois été mises en doute. En effet, certains médicaments sont déjà commercialisés pour la population adulte et sont susceptibles d'être transposés à la population pédiatrique. Dans un premier temps, ils font l'objet d'un calcul qui permet de déterminer proportionnellement à la taille et au poids des enfants la dose qui est leur est la plus adéquate. Dans un second temps, les produits ainsi déterminés font l'objet d'une surveillance étroite lors de leur

utilisation sur la durée mais sans pour autant avoir fait l'objet d'essais cliniques.

Cet article a pour vocation de décrire le nouveau système juridique mis en place par le Règlement de 2006 après avoir rappelé, pour la Communauté Européenne, les principes qui gouvernent la mise sur le marché de produits pharmaceutiques à usage humain auxquels sont soumis aussi les médicaments à usage pédiatrique.

1: Les principes généraux des médicaments à usage humain sont applicables aux médicaments pédiatriques.

Les médicaments destinés à la population pédiatrique sont des médicaments à usage humain. À ce titre, ils répondent aux principes qui régissent les médicaments à usage humain. Ainsi un médicament pédiatrique ne peut être mis sur le marché sans autorisation. Il bénéficie comme le médicament destiné à la population adulte d'une protection par les droits de propriété industrielle et notamment du certificat complémentaire de protection. (CCP)

1.1 Tout médicament à usage humain doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

Le principe général est l'obligation légale pour les industriels de présenter des produits sûrs, de qualité et efficaces en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Une fois que les données de sécurité, de qualité et d'innocuité sont favorables, le médicament à usage humain peut faire l'objet d'une autorisation de commercialisation.

¹ Au Canada, lorsqu'un dossier concerne un produit pour usage pédiatrique, le brevet est prolongé de 6 mois.

Les autorisations de mise sur le marché en Europe sont définies par le Règlement 726/2004 et la Directive 2001/83/CE.

Ces deux textes prévoient quatre sortes de procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les demandeurs (pour les médicaments destinés à la population adulte comme pédiatrique) doivent choisir entre ces trois options selon le type de médicament et leur orientation commerciale.

1. Si le produit est issu de la Biotechnologie ou s'il s'agit d'un produit à caractère innovant entrant dans la catégorie « mandatory » par les Autorités (cf Notice to Applicants, vol. 2A, Chapitre 4), la procédure est obligatoirement centralisée et la Commission Européenne délivrera l'AMM après avis du Comité des médicaments à usage humain près de l'Agence Européenne du Médicament (CHMP). La décision de la Commission a le statut juridique d'un règlement et s'applique dans les 27 États Membres.
2. Si le produit ne respecte pas ces critères d'éligibilité, alors il y a 3 possibilités :
 - La procédure décentralisée, quand le demandeur souhaite commercialiser son produit dans plusieurs États Européens et qu'il n'a à ce jour encore aucune AAMM en Europe.
 - La procédure de demande d'autorisation nationale dans un seul pays quand le demandeur ne veut commercialiser son produit que dans un seul pays. Elle est accordée par l'État Membre en question et les effets de l'autorisation sont concentrés sur son seul territoire.

La procédure de reconnaissance mutuelle, si le demandeur veut commercialiser son produit dans plusieurs pays européens ET si le produit existe déjà dans au moins un pays. L'État où le produit est déjà autorisé devient l'« État de Référence » et

coordonnera la procédure dans les autres États Membres, appelés « État Membre Concerné ».

Un des pays peut refuser d'octroyer l'autorisation pour des motifs de santé publique (et uniquement pour ce motif).

En cas de conflit, l'Agence Européenne du Médicament, via le Comité des Médicaments, peut jouer le rôle d'arbitre. En réalité, le Comité saisi donne un avis sur la situation et le transmet à la Commission qui prend une décision contraignante qui sera exécutable dans les 30 jours. Ou bien, le laboratoire a la possibilité de retirer son produit du marché de l'État récalcitrant dont il a demandé la commercialisation. Il n'aura plus la possibilité de représenter la demande sur son territoire.

Le médicament une fois sur le marché est protégé par le brevet mais bénéficie d'une protection des droits de propriété industrielle supplémentaire grâce au certificat complémentaire de protection.

1.2 La protection du médicament par les droits de propriété industrielle.

Le médicament bénéficie d'une prolongation de brevet par l'octroi du certificat complémentaire de protection. En effet, le temps entre le dépôt du brevet et l'autorisation de mise sur le marché est relativement long. La période de protection délivrée par le brevet (20 ans) se trouve ainsi écourtée. Pour ne pas pénaliser les compagnies pharmaceutiques, le droit européen a accordé une prolongation de la protection égale à la durée écoulée entre le dépôt du brevet et l'autorisation². Celle-ci ne peut pas excéder 5 ans.

Le Règlement de 1901/2006 organise un régime juridique spécifique sur certains points car il souhaite

² En pratique, le médicament est en moyenne protégé commercialement pendant une quinzaine d'année

renforcer la protection des patients composant la population de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans, considérée comme fragile.

2. Une réforme du système juridique nécessaire pour un médicament destiné à une population particulière

Jusqu'à présent, très peu d'essais cliniques étaient réalisés sur les populations pédiatriques car les industries n'étaient pas convaincues de trouver un marché rentable pour un si petit groupe de patients. En effet, les coûts étaient très élevés comparativement aux investissements amortis... Par ailleurs, les essais cliniques sur ces jeunes populations posaient des questions éthiques. D'où la pratique courante de transposer à la population pédiatrique les médicaments destinés aux adultes en modifiant la posologie en fonction de la taille et du poids. Ces raisons ne paraissent plus compatibles avec les critères de sécurité et d'efficacité exigés de nos jours

Le règlement apporte des modifications qui vont donc tant dans le sens d'un souci d'efficacité et de sécurité des produits que d'encouragement pour les industriels à investir dans le domaine de la médecine et de la pharmacie pédiatriques.

Pour répondre à ces objectifs, le Règlement en question modifie plusieurs points Il crée à la charge des industriels une obligation de présenter un programme d'investigation pédiatrique lors de toute future demande d'autorisation. L'obligation de transmettre le programme en question existe selon que le produit est encore protégé par les droits de propriété ou non. En effet, la présentation d'un PIP est obligatoire pour les médicaments protégés par les droits de propriété industrielle et optionnelle pour les spécialités qui ne bénéficient plus de la protection

Il crée un comité pédiatrique en charge des dossiers relatifs à ces produits et donnent des récompenses et

incitations. Voyons une à une ces différentes modifications

2.1 Le Plan d'Investigation Pédiatrique : de nouvelles mesures d'investigation des médicaments...

L'industriel qui souhaite mettre sur le marché un produit destiné à la population pédiatrique doit accompagner sa demande d'un plan d'investigation pédiatrique, qu'il existe ou non déjà un produit pour adulte.

2.1.1 : Définition et contenu du PIP

Ce plan est défini par l'article 2 du Règlement comme « un programme de recherche et de développement visant à assurer que les données nécessaires sont collectées pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique ».

Le Règlement fait une distinction entre les médicaments encore protégés par un brevet ou un CPP et ceux qui sont anciens.

Pour les premiers, la transmission du Plan d'Investigation Pédiatrique est obligatoire et l'autorisation est alors désignée de « médicament autorisé avec une indication pédiatrique » et pour les médicaments anciens, l'autorisation prend la dénomination d' « autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique » (PUMA)

La demande de PIP doit être présentée à l'Agence Européenne du Médicament très tôt dans la phase de recherche.

Le plan précise quels sont les moyens mis en place et les délais afin de démontrer que le produit pédiatrique est sûr et efficace. Si les produits touchent plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique, le programme en question déterminera tous les éléments de recherche pour chacun de ces sous-ensembles.

2.1.2 : Des dérogations et des exceptions au Programme d'Investigation Pédiatrique.

Ces plans peuvent faire l'objet de dérogation. Certaines dérogations sont octroyées par l'Agence, d'autres en raison du classement du médicament.

En effet, selon l'article 11 du Règlement relatif aux médicaments pédiatriques ces plans ne sont pas demandés pour les médicaments à destination pédiatrique si une seule de ces conditions est remplie : médicaments qui soignent des maladies qui ne touchent pas les enfants, médicaments qui ne sont pas sûrs ou efficaces pour tout ou partie de la population pédiatrique et médicaments qui n'offrent pas d'amélioration importante par rapport à des médicaments déjà existants.

L'industriel peut aussi demander le report du commencement d'une partie ou de la totalité des mesures contenues dans le programme. Ce report ne doit pas toute fois retarder l'AMM du produit pédiatrique et de plus, le report ne doit pas obstacle à la demande d'AMM pour le produit hors indications pédiatriques.

2.1.3 L'examen du PIP par un nouveau comité : le Comité pédiatrique

Le Règlement met en place un nouvel organisme : le comité pédiatrique. Celui-ci est composé de 12 membres titulaires et 12 membres suppléants. Les membres sont choisis pour trois ans en fonction de leur compétence spécifiques par rapport aux différents secteurs d'activité du médicament pédiatrique. Le comité doit répondre des mêmes exigences de transparence et d'impartialité que les autres comités de l'Agence. Il a pour mission d'examiner en amont le contenu des PIP, en aval de vérifier si la demande d'AMM correspond au PIP. Il est aussi pourvu d'une mission d'assistance et de conseil auprès de l'Agence et de la Commission, il est chargé en outre de vérifier les besoins en médicaments pédiatriques, de dresser un inventaire et faire des propositions à l'Agence.

Le PIP apparaît donc comme la pièce centrale du système et répond à une procédure particulière d'adoption décrite à l'article 25 du Règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique dans laquelle le comité pédiatrique joue un rôle important.

2.1.4 La procédure d'adoption du Programme par l'Agence du Médicament

Dans les 10 jours de la réception de la demande de PIP, l'Agence la transmet au Comité pédiatrique ou demande plus d'informations. Dans les 60 jours le Comité instruit la demande, propose au demandeur si nécessaire de modifier le PIP (si modification, le délai est prorogé de 60 jours supplémentaires) et rend une décision.

La décision du Comité pédiatrique est portée à la connaissance du demandeur dans les dix jours qui suivent l'avis. Le demandeur peut demander que son dossier soit réexaminé dans les 30 jours qui suivent la réception de la décision du Comité. Le comité dispose lui-même de 30 jours pour revoir la décision ou la confirmer. L'avis devient définitif dans les 10 jours suivant sa notification ou si le comité rejette ou adjuge la demande de révision.

Ce qui est ici très novateur et intéressant, c'est la compétence exclusive qui est dévolue à l'Agence.

Le Règlement met à la charge des industriels des contraintes mais il souhaite aussi les inciter à mettre sur le marché des produits sûrs et efficaces en leur accordant des récompenses et des incitations.

2.2...Vers une extension de la protection des droits de propriété industrielle ou l'obtention d'une nouvelle protection des données du dossier d'AMM

2.2.1 : Une extension de protection par les droits de propriété industrielle

Tous les produits pour lesquels une première demande d'AMM est présentée, ou ceux qui en sont déjà titulaire mais qui revendent une nouvelle indication, une nouvelle forme ou voie d'administration bénéficient d'une protection

supplémentaire de 6 mois s'ils sont couverts par un brevet donnant droit à un CPP lorsqu'un PIP est réalisé.

Cependant, ces récompenses sont attribuées si l'autorité compétente estime que les études menées sont conformes au PIP.

Si l'industriel a obtenu une AMM sur une spécialité pharmaceutique pour laquelle le brevet n'est pas encore expiré, la prolongation de son brevet sera accordée lors de la demande de la nouvelle indication à la condition que le produit soit autorisé dans les 27 États Membres.

Pour les produits qui ne sont plus protégés, afin d'inciter les industriels à faire de nouvelles recherches, le Règlement prévoit une protection des données du dossier d'AMM si le demandeur dépose une demande pour une ou plusieurs nouvelles indications ou pour de nouvelles formes pharmaceutiques. A notre sens, il s'agit d'éviter la répétition inutile des études pédiatriques, sachant que la protection joue pour 10 ans.

2.2.2 : L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

Le législateur a conçu une nouvelle incitation en octroyant pour le marché pédiatrique une autorisation pleine et entière avec une exclusivité commerciale de 10 ans alors que les médicaments hors marché pédiatrique ne sont plus couverts par le brevet.

Cette exclusivité est prorogée de un an pour toute nouvelle indication associée avec un avantage clinique important pour un usage pédiatrique.

Cette incitation est aussi valable pour les médicaments génériques dont l'utilisation est ancienne et non pédiatrique. A la différence de l'incitation concernant l'extension de CPP, celle-ci n'est pas soumise à la condition de l'obtention d'une autorisation dans les 27 pays.

De plus, le demandeur d'une PUMA peut utiliser la même dénomination commerciale pour le médicament pédiatrique que celle attribuée au médicament destiné à l'adulte et les titulaires des autorisations de mise sur le marché peuvent ne pas être identiques.

Un symbole particulier sera apposé sur les médicaments couverts par une PUMA.

Les limites apportées à ces récompenses

On peut reprocher que la période supplémentaire de protection des droits de 6 mois soit accordée quelques soient les efforts encourus par les industriels. S'il s'agit de récompenses, on aurait pu envisager plusieurs niveaux de récompenses en fonction du service rendu et des coûts engendrés.

L'incitation portant sur un produit pédiatrique portant la même dénomination qu'un produit pour un usage chez l'adulte est une dérogation au droit des marques qui sans doute dans la pratique va générer un contentieux important, Il n'est pas prévu de porter la dénomination pédiatrique à côté du nom commerciale. En revanche, la Commission devait déterminer un symbole permettant de faire la distinction entre les produits. A ce jour et sauf erreur de ma part, le symbole n'est toujours pas défini.

On peut reprocher aussi que le PIP ne fasse pas référence pour son adoption à un progrès thérapeutique en le comparant à des médicaments pédiatriques déjà existants.

On peut cependant compter sur le Comité pour évaluer au travers de l'étude des PIP que les études présentées « apportent des bénéfices thérapeutiques potentiels importants pour les patients pédiatriques »

La volonté d'assurer une meilleure protection de la population pédiatrique est louable. Reste à voir maintenant si les industriels vont utiliser les moyens qui leur sont offerts pour développer des médicaments pour une population qui reste toujours aussi petite.

Auteur :

Laurence Largenté,

Laurence Largenté, professionnelle de recherche, Réseau RISQ+H, CIRANO. Candidate au Doctorat en Droit, Université de Montréal et de Toulouse. Chargée de cours, faculté de droit, université de Montréal

Bibliographie :

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 311 du 28.11.2001, p. 67–12

Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), JO L 136 du 30.4.2004, p. 1–33

Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121 du 1.5.2001, p. 34–44

Lignes directrices ICH thème E11: Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique

Marie-Catherine Concé-Chemtob, « La réglementation européenne des médicaments à usage pédiatrique : un cadre juridique spécifique et incitatif », Petites affiche, 13 avril 2007 numéro 75 p.9.

Caroline Mascret, « Sept ans de réflexion...ou la nouvelle réglementation communautaire sur les médicaments pédiatriques », Petites affiches, 15 mai 2007, numéro 97 p.4.

Revue Prescrire, « Médicaments pédiatriques : Règlement européen en partie amélioré, mais des manquements importants », Novembre 2005/tome 25 Numéro 266, p.781-782.

Benito Boone, « La réglementation sur les médicaments pédiatriques : un jeu d'enfant?», Healthcare Executive, Avril 2009, numéro 46