

De meilleurs médicaments pour les enfants

Better Medicines for Children

D. Brasseur

Pédiatre, Chef de clinique à l'Huderf

Président du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP) à l'Agence Européenne du Médicament (EMA, Londres)

RESUME

Le Règlement européen incitant les firmes pharmaceutiques à développer leurs produits chez les enfants va modifier la donne pour tous les intervenants.

Les enfants et les parents seront sollicités pour participer à des essais cliniques, les pédiatres devront surveiller le bon déroulement des études, les industriels seront amenés à innover et à trouver des formulations adaptées, les Comités d'Ethique aviseront et les autorités de Santé conseilleront afin que les programmes proposés mènent à des indications pédiatriques en bonne et due forme.

Mots clés : Médicament, enfant, pédiatrie, législation, règlement

ABSTRACT

The European Regulation inciting Pharmaceutical Companies to develop drugs in children will have substantial consequences for all partners involved.

Children and parents will be asked to participate in clinical trials, paediatricians to monitor these investigations, industry to be creative and propose adapted formulations, Ethical Committees to deliver advices and Public Health Authorities to assist the system in order to bring to a good end a full set of paediatric indications.

Key words : drug, children, paediatrics, legislation, regulation

INTRODUCTION

Le nouveau Règlement du Parlement européen intitulé « *Better Medicines for Children* » pourrait porter en Français plusieurs noms allant de « Des médicaments mieux adaptés aux enfants à ... Une connaissance suffisante des thérapies pharmaceutiques utilisées en Pédiatrie... ».

La situation de l'usage médicamenteux jusqu'à il y a peu, était restée insatisfaisante chez les enfants. Cette revue brève vise à faire un historique succinct des carences du passé et tente de donner un aperçu du travail déjà entrepris pour y remédier, enfin essaye d'ouvrir aux perspectives que la législation mentionnée va donner aux pédiatres.

HISTORIQUE

Il convient de rappeler que la création de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans sa forme moderne résulte en bonne partie d'accidents pharmaceutiques pédiatriques. En 1937, l'Elixir Sulfanilamide fut mis sur le marché américain comme anti-streptococcique avec comme solvant un analogue de l'antigel, du diéthylène glycol. Ce médicament causa

le décès de plus de 100 personnes, essentiellement des enfants.

Le drame du Softenon (« Thalidomide ») ne doit pas davantage être rappelé aux pédiatres, la tératogénèse du produit étant à l'origine au début des années 60 de malformations graves.

Si ces tragédies ont conduit à renforcer le rôle des autorités publiques (Inspection de la Pharmacie) dans beaucoup de pays, assez curieusement le contrôle et la connaissance des médicaments nouveaux se sont focalisés sur une information et un usage chez les malades adultes. Les premières victimes semblent comme avoir été quelque peu oubliées dans leurs tristes mésaventures.

Dans les années 80 cependant, suite à une prise de conscience (aux USA encore^{1,2}) de l'existence de maladies négligées (ou « orphelines ») en raison du faible intérêt du marché pour l'industrie pharmaceutique, il est apparu qu'une fois encore les enfants étaient pénalisés dans plus de la moitié de ces cas.

Un effort a été entrepris pour développer ces « *Orphan Drugs* » au moyen d'incitants financiers basés sur une quasi exclusivité de marché. L'Europe

a embrayé le pays avec une législation du « Médicament Orphelin » qui a vu le jour... près de 15 ans plus tard (décembre 2000).

C'est à cette date aussi que l'Union européenne a lancé un mémorandum sur le « Médicament pédiatrique »³. La Commission, puis le Conseil des Ministres et enfin le Parlement ont œuvré ensemble pour mettre sur pied un cadre législatif qui prendra vigueur début 2007 et dont les effets ne seront pas sensibles avant 2 à 3 années.

LA SITUATION ACTUELLE DU MEDICAMENT PEDIATRIQUE

Quel que soit le nombre de produits réellement disponibles sur leur marché (plus de 50 000 en Allemagne, moins de 10 000 en Belgique), peu de médicaments possèdent une indication et une posologie d'usage chez l'enfant⁴.

En termes d'emploi effectif, qui se rapproche un peu plus du besoin, jusqu'à 90% des médicaments prescrits en soins intensifs n'ont jamais été validés chez l'enfant. La proportion reste de 72% pour les prescriptions pédiatriques « en ville », en France comme en Angleterre^{5,6}. Autant dire que les ordonnances « off label » sont donc la règle en pédiatrie.

Cette situation n'est pas anodine : elle donne lieu à des erreurs (formulations adultes non conçues pour une administration à l'enfant – erreur de 10 dans le dosage étant la faute « classique » lors du calcul de dilution). L'erreur (1% en soins intensifs) tourne parfois à l'accident, exigeant des contre-mesures médicales (antidote, dialyse...) pour lesquelles peu de chiffres sont disponibles. Certaines publications suggèrent que les parents ne sont informés que dans moins de 10% des cas.

Outre les erreurs, ce sont les « pertes de chance » qu'il faut déplorer tout autant : la pharmacocinétique moderne révèle des sous-dosages flagrants pour certains produits (anti-sidéens) quand on applique une règle de proportionnalité basée sur le poids et même la surface corporelle. Les intervalles entre doses ne sont pas toujours fondés, le passage au-delà de la barrière hémato-méningée peu ou pas documentés. Dans ce concert, les prématurés et les nouveau-nés sont certainement les plus mal lotis⁷.

Bien sûr les enfants ne représentent pas un grand marché en raison de leur nombre (~ 20% de la population totale) et de leur bonne santé relative, en comparaison des personnes âgées. Or le développement d'un médicament pour les enfants implique une recherche quasi de novo. Le coût est pratiquement le même que celui d'un médicament adulte pour un retour sur investissement de 5 à 10 fois moindre.

L'APPROCHE ACTUELLE, AVANT LA MISE EN PLACE DU REGLEMENT EUROPEEN.

L'Agence européenne du Médicament (EMA, Londres) a décidé de mettre en place un groupe d'Experts pédiatriques dès 2001 afin d'exécuter un nombre de tâches préparatoires.

1. Ce groupe a étudié spécialité par spécialité quels étaient les besoins à rencontrer soit par maladies (ou groupe de maladies), soit à combler par médicaments (ou groupes de médicaments). En d'autres termes le groupe a cherché d'établir quelles sont les affections non orphelines pour lesquelles des médicaments doivent être développés au vu du manque cruel de produits efficaces (cancers, affections rhumatismales, douleurs) ou quels produits adultes (et potentiellement prometteurs chez l'enfant) méritent une recherche pédiatrique spécifique (hypertension, maladies inflammatoires digestives, anti-infectieux...).

Les listes de ces besoins ont été rédigées en collaboration avec les « Sociétés savantes », les autorités de Santé Publique et soumises à Consultation publique sur le site web de l'EMA⁸. Elles ne sont pas exhaustives, certains domaines sont encore en cours d'élaboration, d'autres nécessitant (déjà) des mises à jour.

2. Le groupe a aussi écrit des lignes directrices destinées à l'Industrie et aux chercheurs. Cette guidance vise à aider ceux qui souhaitent mener des recherches ou des essais cliniques chez les enfants avec qui ils ne seraient pas familiarisés⁸. Comment mettre au point une formulation pédiatrique (stable, acceptée, d'usage aisé...) qui respecte les règles de la galénique et du processus pharmaceutique industriel ?

Comment étudier la toxicité éventuelle d'un produit sur modèle animal qui s'applique aussi aux spécificités de l'enfance (croissance, maturation...) ?

Comment mener un essai clinique pédiatrique dans certains domaines comme la douleur, l'asthme, l'anxiété... ?⁹

Comment tenir compte de la maturation des organes (foie, reins, cerveau...) lors de la mise au point de nouveaux produits ?¹⁰

Quelles méthodes statistiques appliquer quand l'échantillon de population analysée est réduit ?

Comment suivre l'innocuité (à court, moyen et surtout long terme) d'un médicament utilisé de manière sporadique ou au contraire chronique... ? Ces questions sont abordées dans des documents d'aide aux « développeurs » et d'autres sont en préparation ou en mise à jour permanente. Ici aussi les propositions sont toujours placées sur le web pour une période de consultations et de commentaires.

3. Le Groupe a contribué à la préparation de la nouvelle législation (voir infra) en réservant des suggestions et commentaires aux rédacteurs des

textes de loi.¹¹

4. Le Groupe a mené œuvre de communication au sein de l'Union, en essayant (avec peu de moyens !) de mettre davantage en relations les chercheurs entre eux, à ouvrir un dialogue avec les industriels parfois en compétition entre eux (novateurs et génériques), en discutant avec les associations de malades (et les parents), en participant à des Congrès, en publiant dans des journaux scientifiques. La dimension européenne (25 pays-membres pratiquant 21 langues) complique singulièrement la tâche.

LA NOUVELLE LEGISLATION, ...LE REGLEMENT EUROPEEN

Ce texte ne peut être décrit dans le détail et est disponible en intégralité sur la « toile ». ^B Il est basé sur 3 piliers :

Un comité pédiatrique
Un plan de développement pédiatrique
Des incitants

Le Comité pédiatrique

Ce comité est hébergé à Londres, à l'Agence européenne du Médicament (EMA) et compte 25 membres représentants nationaux ainsi que 3 membres représentant les associations de malades et 3 autres membres étant porte-parole des professionnels de la Santé.

Ses tâches sont essentiellement de donner un avis sur les plans de développement pédiatrique (PIP). Bien d'autres missions lui sont confiées (féderer les réseaux de recherche, mettre à jour les besoins en médicaments chez l'enfant, valider des indications accordées dans les états-membres, établir une liste des « non-besoins » ou dérogations au PIP...).

Le plan de développement pédiatrique ou Paediatric Investigation Plan (PIP)

Chaque industriel doit dorénavant se poser la question quand il met au point un nouveau produit adulte : « Dois-je aussi développer cette molécule chez les enfants ? ». La réponse est (dans l'esprit du législateur) a priori **oui** et le moment où il convient de se demander comment ce développement pourra se faire extrêmement précoce. C'est en fin de phase I, quand il apparaît que la molécule possède « un » effet réel chez l'adulte (pharmaco-dynamie) pour une dose pressentie (pharmaco-cinétique) que l'industriel doit ébaucher et **soumettre** un PIP au Comité Pédiatrique.

Si ce PIP n'est pas soumis, l'industriel court un risque réel que son dossier et sa forme adulte soit refusée à l'enregistrement.

Des dérogations sont prévues (produits de la

ménopause, de la senescence...) ou des sursis (produits à première vue toxique, formulation instable...) mais ne peuvent être accordées que par le Comité Pédiatrique.

Le niveau de détail d'un PIP n'est pas précisément défini, mais le plan devra être très complet pour un produit qui n'aurait pas d'autre population cible que les enfants eux-mêmes ! (vaccin, surfactant, anti-cancéreux...)

Le Comité pédiatrique pourra amender le PIP, l'avaliser ou le récuser si il estime que le médicament est le Xe du genre (« me-too »).

Les incitants

Ces obligations supplémentaires donnent lieu à récompenses (« sic ! ») sous la forme de 6 mois d'extension de la protection intellectuelle de toute la **gamme** du produit, dans toutes ses indications, formulations et dosages. Cet avantage est accordé même si, de bonne foi, le PIP échoue. Ce n'est pas l'obtention de l'indication pédiatrique qui donne en soi droit à une protection supplémentaire mais la menée à bien du PIP convenu avec le Comité pédiatrique.

Les produits anciens, susceptibles d'être déjà « génériques » et qui ne possèdent pas d'indication pédiatrique peuvent aussi être incités à la recherche. Le procédé est légèrement différent. Un industriel peut soumettre le dossier scientifique d'un produit hors brevet en vue d'un développement pédiatrique (PIP). Si celui-ci est concluant, l'indication lui sera accordée, mais sous forme d'une entité nouvelle, soit comme s'il s'agissait d'un nouveau produit pharmaceutique, à part entière (qui peut conserver le nom de marque de son « originateur ») possédant seulement une ou plusieurs indication(s) pédiatrique(s) et protégé pour 10 ans. Il ne s'agit pas d'une exclusivité car tout concurrent qui mènerait à bien son propre PIP aurait théoriquement droit à 10 ans d'indication protégée également. A moins que le Comité Pédiatrique récuse le PIP au motif éthique qu'un doublon ne possède pas de valeur ajoutée¹².

CONCLUSION

Le médicament pour enfants paraît sortir de l'ornière ou de l'ombre dans laquelle il fut jeté.

L'idée majeure est de générer de l'information en vue d'améliorer l'usage, dans tous les sens du terme (qualité produit, acceptabilité, dose la plus efficace et la moins à risque, durée de traitement appropriée, surveillance de marché ciblée sur la vulnérabilité pédiatrique...)

Depuis des années, les pédiatres sont réduits dans leur pratique quotidienne à mener soit malgré eux, parfois à leur insu un perpétuel essai clinique sauvage.

Le Règlement « De meilleurs médicaments pour les Enfants » vise tout simplement à donner à ces enfants les mêmes chances et droits thérapeutiques qu'à leurs parents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Budetti PP: Ensuring Safe and Effective Medications for Children. JAMA, August 20, 2003 ; 290 no 7 : 950-951
2. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T: Pediatric Drug Labeling – Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. JAMA, August 20, 2003; 290 no 7:905-911
3. Les enfants sont-ils les oubliés du médicament ?, Colloque sur les médicaments pédiatriques organisé à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, le 5 octobre 2000. Edition John Libbey Eurotext
4. Stephenson T: Medicines for children – the last century and the next. 2001, Arch Dis Child ; 85 :177-9
5. Ross LM, Wallace J, Paton JY: Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 492-7
6. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I: Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 498-501
7. Autret E: Clinical Investigation of Medicinal Products in Children. Pediatrics September 1999; 104 no 3:614-645
8. Brochhausen C, Schwab M, Gleiter CH, Seyberth HW: Perspectives to Optimise Drug Therapy in Children in Germany. Paediatric and Perinatal Drug Therapy 2001 ; 4 : 121-123
9. Christakis DA, Davis R, Rivara FP: Pediatric evidence-based medicine: Past, present, and future. The Journal of Pediatrics, March 2000 ; 136 : 383-9
10. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE: Developmental Pharmacology – Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. N Engl J Med September 18, 2003 ; 349 ; 12 : 1157-67
11. Saint-Raymond, Brasseur D: Médicaments de l'enfant : il est temps d'agir. Arch Pediatr 2005 ; 12 :1195-8
12. Saint-Raymond, Brasseur D: Development of medicines for children in Europe: ethical implications. Paed Resp Rev 2005 ; 6 : 45-51

A. <http://www.emea.eu.int/htms/human/peg/peg.htm>

B. http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/_2004_09/EN.pdf

Correspondance

D. BRASSEUR
Chef de clinique à l'Huderf
Bld Bisschoffsheim 33
1000 Bruxelles