



Consultation in relation to the Paediatric Report

ref PCPM/16 - Paediatric Report

PART I General Information about Respondents

Your name or name of the organisation/company : Imagine for Margo-Children without cancer
Transparency Register ID number (for organisations): **905077225536-19**
Country: France
E-mail address: imagineformargo@gmail.com

Received contributions may be published on the Commission's website, with the identity of the contributor. Please state your preference:

- My contribution may be published under the name indicated; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication
- My contribution may be published but should be kept anonymous; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication
- I do not agree that my contribution will be published at all

Please indicate whether you are replying as:

- A citizen
- A business
- A non-governmental organisation (NGO)
- An industry association
- A patient group
- A healthcare professional organisation
- Academia or a research or educational institute
- A public authority
- Other (please specify)

If you are a business, please indicate the size of your business

- Self-employed

- Micro-enterprise (under 10 employees)
- Small enterprise (under 50 employees)
- Medium-sized enterprise (under 250 employees)
- Large company (250 employees or more)

Please indicate the level at which your organisation is active:

- Local
- National
- Across several countries
- EU
- Global

PART II – CONSULTATION ITEMS

(You may choose not to reply to every consultation items)

1. More medicines for children

Consultation item No 1: Do you agree that specific legislation supporting the development of paediatric medicines is necessary to guarantee evidence-based paediatric medicines?

Une législation soutenant le développement de médicaments pédiatriques est indispensable.

Dans les cancers des enfants, plus de la moitié des médicaments administrés aux enfants sont off label, c'est à dire non développés et autorisés chez l'enfant. Les oncologues pédiatres doivent adapter les doses des médicaments destinés aux adultes selon le poids et conditions de l'enfant.

Or les enfants ne sont pas des adultes en miniatures et la biologie des tumeurs des enfants montre que les cancers pédiatriques sont différents de ceux des adultes.

Le cancer reste la première cause de décès par maladie des enfants en Europe et il y a un besoin urgent de développer de nouveaux médicaments.

35000 enfants sont diagnostiqués chaque année en Europe.

6000 enfants décèdent chaque année, soit 240 classes d'école par an !

80% des enfants diagnostiqués vont survivre (à 5 ans) mais les 2/3 d'entre eux auront des séquelles graves de leur maladie et des traitements.

Ma fille Margo, décédée d'une tumeur au cerveau à l'âge de 14 ans, a eu des effets secondaires graves dès le début des traitements ; perte partielle de l'audition puis perte de la sensibilité sur tout le côté gauche de son corps. De nombreux enfants auront des problèmes de croissance, de fertilité, ou devront être amputés.

Pour ces enfants, Il faut donc développer des médicaments pour les guérir mieux et réduire les séquelles à long terme.

Avec 1000 molécules anti cancer en développement chez l'adulte et quasi pas chez l'enfant, il est inacceptable et inégalitaire que l'industrie pharmaceutique ne développe pas aussi ses molécules chez l'enfant.

Sans législation pour obliger et inciter les laboratoires pharmaceutiques à investir en cancérologie pédiatrique, les enfants resteront les oubliés de la recherche et n'auront pas accès, de manière sécurisée aux traitements innovants actuellement en développement.

Notre association est en relation régulière avec SIOPE (société européenne d'oncologie pédiatrique) et participe à plusieurs réunions au Parlement européen.

Par ailleurs, notre association est française mais finance largement des programmes européens afin d'accélérer le démarrage d'essais cliniques du consortium européen ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer)

Avec les représentants de SIOPE et ITCC, et avec les associations européennes du mouvement UNITE2CURE nous travaillons au sein de la plateforme européenne ACCELERATE (1) avec les chercheurs, industriels du médicaments et les membres du PEDCO de l'EMA . Il ressort très clairement de nos travaux que l'industrie pharmaceutique considère les cancers pédiatriques comme un marché financièrement non rentable et que les incitations actuelles ne sont pas suffisantes pour que les laboratoires investissent en oncopédiatrie.

Si le rapport de la Commission indique que le Règlement sur le médicament pédiatrique (RMP) a eu un impact important sur le développement de médicaments en pédiatrie, ce règlement n'a malheureusement pas eu les effets escomptés pour les enfants ayant un cancer.

En effet, en 10 ans, seulement deux médicaments anticancer, Votubia (Everolimus) et Unituxin (Dunituximab), ont été développés grâce au Règlement sur le médicament pédiatrique (RMP).

Une révision de la législation actuelle visant à un renforcement des obligations réglementaires et des incitations plus tôt et plus flexibles est donc essentiel pour pouvoir éradiquer la maladie qui tue le plus d'enfants en Europe.

(1) <http://www.accelerate-platform.eu/>

'Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer' Vassal et al., European Journal of Cancer, January 2015, Volume 51 , Issue 2 , 218 – 224

2. Mirroring paediatric needs

Consultation item No 2: Do you have any comments on the above? To what extent and in which therapeutic areas has the Regulation contributed to the availability of important new treatment options?

Le succès que mentionne la Commission dans les médicaments pédiatriques n'a cependant pas eu les effets escomptés dans les médicaments en oncologie pédiatrique.

En effet, la RMP est basée sur le développement du médicament chez l'adulte et de la même maladie chez l'adulte et l'enfant.

Or, dans les cancers, les industriels développent des médicaments pour des cancers de l'adulte (cancer du poumons, du sein, de la prostate..) qui n'existent pas chez l'enfant.

Les industriels peuvent donc légalement demander des dérogations (waiver) pour ne pas développer leur médicament chez l'enfant.

Et cela, même si le mécanisme d'action de leur médicament adulte aurait pu avoir un bénéfice chez l'enfant. Cela n'est pas acceptable.

Il n'y a d'autre part aucun développement des industriels spécifiquement pour la pédiatrie alors que les cancers des enfants sont différents de ceux des adultes.

La réglementation actuelle devrait être changée pour modifier cela et profiter ainsi à tous les cancers et maladies rares des enfants.

3. Availability of paediatric medicines in the EU

Consultation item No 3: In your experience, has the number of new paediatric medicines available in Member States substantially increased? Have existing treatments been replaced by new licensed treatments?

Le nombre de nouveaux médicaments anticancers n'a pas fortement évolué puisque que seulement deux nouveaux médicaments ont été autorisés grâce à des PIP issus de cette réglementation (cf partie 1)

Cela est principalement dû aux dérogations injustifiées accordées aux laboratoires pharmaceutiques pour ne pas faire de développement en oncopédiatrie si leur médicament est destiné à une maladie d'adulte.

Or, le mécanisme d'action d'un médicament pour un cancer de l'adulte peut avoir un bénéfice sur des cancers de l'enfant.

Cela a par exemple été démontré pour le Crizotinib, inhibiteur de ALK destiné au cancer des poumons (maladie qui n'existe pas chez l'enfant). Ce médicament a obtenu une dérogation alors qu'il a ensuite été prouvé efficace dans plusieurs cancers des enfants (neuroblastome et certains lymphomes -ALCL notamment).

L'analyse des 147 dérogations accordées aux industriels en oncologie, montre que 79 % n'étaient pas basées sur des considérations scientifiques (cf Pr Gilles Vassal, SIOP 48th congress, oct 22nd, 2016).

Ces dérogations injustifiées scientifiquement constituent des pertes de temps, et donc surtout des pertes de VIE pour les enfants et adolescents atteints de cancers.

Cela n'est pas inacceptable pour les parents.

Guérir plus d'enfants et les guérir mieux, avec moins de séquelles, devrait être une priorité.

Les enfants ne doivent pas continuer à mourir chaque jour du cancer et continuer à être les oubliés de la recherche.

Ce n'était pas l'esprit de cette nouvelle réglementation qui doit donc être ajustée sur ce point crucial des dérogations non justifiées.

4. Reasonable costs

Consultation item No 4: Do you have any comments on the costs for pharmaceutical companies to comply with an agreed paediatric investigation plan?

Les développements en pédiatrie, s'ils sont bien discutés en amont avec les médecins afin de cibler les molécules potentiellement les plus efficaces et éviter les PIP infaisables, ne devraient pas être un coût significatif pour les industriels.

C'est d'ailleurs ce que relève le rapport du EMA "costs lead to only a limited increase in the total costs of medicine development".

Par ailleurs, plusieurs exemples ont montré que des développements dans les cancers de l'enfant peuvent avoir un impact dans le développement de médicaments chez l'adulte.

Dans le cadre de nos travaux de la plateforme européenne ACCELERATE, nous proposons de changer le système actuel d'incitation accordées aux industriels et travaillons sur un système collaboratif pour discuter en amont des molécules les plus efficaces pour les cancers rares de l'enfant.

5. Functioning reward system

Consultation item No 5: Do you agree that the reward system generally functions well and that early, strategic planning will usually ensure that a company receives a reward?

Le système actuel d'incitation des industriels n'est pas efficace dans les cancers des enfants, et cela pour plusieurs raisons ;

-Pas de sanction si le délai n'est pas respecté

Le Règlement recommande que les développements chez l'enfant démarrent dans un délai qui correspond à la fin de la phase 1 du développement chez l'adulte (2).

C'est une recommandation essentielle et qui n'est pas respectée ; les industriels repoussent le plus possible le dépôt des PIP chez l'enfant qui démarrent en moyenne 4 mois avant le dépôt du dossier pour la mise sur le marché chez l'adulte (cf Pr Gilles Vassal, congrès SIOP octobre 2016).

Ce non-respect des dispositions du Règlement ne génère aucune sanction pour les industriels.

-les développements chez l'enfant sont liés au développement chez l'adulte

Le laboratoire peut tout à fait décider d'arrêter un développement chez l'adulte alors même que l'action du médicament pourrait être efficace chez l'enfant (la molécule est arrêtée et non repositionnée chez l'enfant). Si un PIP était en cours, il sera aussi annulé.

-il n'y a pas d'incitation à des développements spécifiques à l'enfant (non liés à l'adulte)

Aux Etats-Unis, la FDA a voté en 2012 le Creating Hope Act pour faciliter le développement de médicaments spécifiques à la pédiatrie. Ce type d'incitation n'existe pas en Europe.

(2) Article 16: PIP should be submitted not later than upon completion of the human pharmacokinetic studies in adults. Ce qui correspond à la fin de la phase 1 dans les médicaments anti cancer.

6. The orphan reward

Consultation item No 6: How do you judge the importance of the orphan reward compared to the SPC reward?

La législation sur le médicament orphelin n'a pas été efficace sur le développement de médicaments innovants pour les cancers spécifiques des enfants.

Les deux médicaments ayant été autorisés en oncopédiatrie l'ont été suite au règlement pédiatrique et non grâce à cette réglementation sur les médicaments orphelins.

7. Improved implementation

Consultation item No 7: Do you agree that the Regulation's implementation has improved over time and that some early problems have been solved?

Nous ne considérons pas que des progrès ont été fait au cours des 10 années de la mise en place de la réglementation.

Nous avons bien noté la revue de la liste des class waiver publiée en Juillet 2015 par le EMA mais nous considérons que cela n'aura pas d'effet particulier sur la mise à disposition de nouveaux médicaments plus efficaces dans les cancers des enfants.

C'est ce que nous avons indiqué dans un article publié dans le Lancet Oncology (vol 16, sept 2015)

"Will the revisited class waiver make it?" dans lequel nous alertons sur le fait que le Comité pédiatrique du EMA ne pourra toujours pas obliger un industriel à faire un Plan d'investigation pédiatrique alors même que le mécanisme d'action du médicament pourrait être efficace chez l'enfant:

" the PDCO cannot force the company to assess a drug in children. The revised class waiver list will not prevent a repetition of the crizotinib story and the development of many oncology drugs for children will still be dependent on the willingness of a pharmaceutical company to voluntarily provide a PIP." (2)

(2) Vassal, Gilles et al. (2015) Will the revised class waiver list make it? The Lancet Oncology , Volume 16 , Issue 9 , e425 - e42

8. Waivers and the 'mechanism of action' principle

Consultation item No 8: Do you have any comments on the above? Can you quantify and qualify missed opportunities in specific therapeutic areas in the last ten years?

Le rapport du EMA indique le peu de progrès relevé dans de nouveaux traitements pour les cancers pédiatriques du fait notamment de leur spécificité biologique différente de celle des adultes.

Baser la réalisation d'un PIP sur le mécanisme d'action des médicaments est donc essentiel et cela d'autant plus que les cancers pédiatriques ont moins d'altérations moléculaires que les adultes et les cibles sont donc plus facilement identifiables.

9. Deferrals

Consultation item No 9: Do you agree with the above assessment of deferrals?

Il était effectivement important que cette nouvelle réglementation ne retarde pas le développement chez l'adulte et cela a bien été le cas, comme le constate le rapport de la Commission.

Néanmoins, dans le cas de maladies comme les cancers pour lesquelles la vie des enfants est en jeu, nous ne pouvons tolérer, en tant que parents, que le développement chez l'enfant puisse être retardé pendant des années, voire même après la mise sur le marché des médicaments chez l'adulte.

Cela, rappelons-le, sans aucune possibilité d'obligation ou de sanctions, que ce soit pour non-respect du délai indiqué dans le Règlement pour le dépôt du PIP, ou encore pour la non réalisation du PIP par les industriels.

10. Voluntary paediatric investigation plans

Consultation item No 10: Do you have any comments on the above?

Comme indiqué dans le rapport du EMA, l'expérience montre qu'un système basé sur le développement volontaire de PIP par les industriels ne fonctionne pas, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis.

En tant que parents, nous ne pouvons concevoir un système basé sur le bon vouloir des industriels à développer des médicaments quand l'on est dans le cadre d'une maladie qui tue nos enfants.

Au contraire, notre société devrait favoriser l'obligation de sauver la vie de nos enfants.

11. Biosimilars

Consultation item No 11: Do you have any comments on the above?

Pas de commentaire

12. PUMA — Paediatric-use marketing authorisation

Consultation item No 12: Do you share the view that the PUMA concept is a disappointment? What is the advantage of maintaining it? Could the development of off-patent medicines for paediatric use be further stimulated?

Pas de commentaire

13. Scientifically valid and ethically sound — Clinical trials with children

Consultation item No 13: Do you have any comments on developments in clinical trials with children following the adoption of the Regulation and in view of the above discussion?

L'inclusion des enfants dans les essais cliniques doit être encadrée, sécurisée, suffisamment expliquée, comprise et acceptée par l'enfant et ses parents.

Dans ce cadre, les essais cliniques doivent être encouragés afin que:

- les enfants et adolescents puissent bénéficier des innovations actuelles
- l'on puisse suivre au mieux les effets à long terme des nouveaux traitements
- l'on puisse réduire les effets des traitements et les rendre moins toxiques (2/3 des enfants ont des conséquences majeures et à vie avec les traitements actuels)

Aussi, doit-on considérer comme "éthique" la situation actuelle dans laquelle :

- plus de la moitié des enfants se voient proposés des traitements d'adulte, non développés et autorisés chez l'enfant ?
- des traitements très prometteurs émergent dans les cancers des adultes et ne seront proposés aux enfants que dans 10 ou 15 ans ?

14. The question of financial sustainability

Consultation item No 14: Do you have any views on the above and the fact that the paediatric investigation plan process is currently exempt from the fee system?

Pas de commentaire

15. Positive impact on paediatric research in Europe

Consultation item No 15: How do you judge the effects of the Paediatric Regulation on paediatric research?

En ce qui concerne la recherche sur les cancers pédiatriques,

Il apparaît de nos discussions avec les autres associations de parents, chercheurs et industriels que le Règlement pédiatrique a au moins permis aux industriels de mieux considérer la pédiatrie et de développer des réseaux afin d'identifier les freins et contraintes et de proposer des solutions concrètes. C'est notamment le cas avec la création de la plateforme européenne ACCELERATE dans laquelle nous sommes activement investis en tant que membre du comité exécutif et responsable d'un groupe de travail ainsi que la création il y a un an du mouvement européen des associations de parents "unite2cure" dont Imagine for Margo est l'un des membres fondateurs.

Il reste néanmoins encore beaucoup à faire pour sauver les vies de nombreux enfants en Europe et améliorer leur qualité de vie quand ils seront adultes.

Un ajustement du règlement pédiatrique est donc urgemment nécessaire pour agir sur la première cause de décès des enfants en Europe.

16. “Mirror, mirror on the wall” - Emerging trends and the future of paediatric medicines

Consultation item No 16: Are there any emerging trends that may have an impact on the development of paediatric medicines and the relevance of the Paediatric Regulation?

Il y a une émergence récente en Europe de programmes visant à l'analyse moléculaire plus systématique des tumeurs des enfants à la rechute. C'est le cas des programmes MAPPYACTS (France, Danemark, Espagne, Italie), i-THER (Pays-Bas), S-PED (Angleterre) et INFORM (Allemagne).

Ces programmes vont changer la façon de concevoir la médecine et ainsi permettre de mieux comprendre les tumeurs, et d'identifier des cibles thérapeutiques pour les enfants.

Le programme européen ESMART démarré en Août 2016 a pour ambition de pouvoir proposer un traitement ciblé pour tous les enfants en rechute ayant eu un portrait moléculaire grâce à MAPPYACT.

Face à ces transformations majeures, il est devenu indispensable d'accélérer le développement des médicaments en oncopédiatrie afin de pouvoir proposer aux enfants le traitement le plus approprié.

17. Other issues to be considered

Consultation item No 17: Overall, does the Regulation's implementation reflect your initial understanding/expectations of this piece of legislation? If not, please explain. Are there any other issues to be considered?

Comme indiqué précédemment, le Règlement pédiatrique est une législation attendue et nécessaire mais qui n'a pas eu les effets escomptés pour les enfants atteints de cancers.

Or, le cancer des enfants représente la première cause de décès par maladie des enfants en Europe. Il convient donc d'améliorer l'application de ce règlement et de le modifier selon les propositions de SIOPE, Cancer Research UK et de Unite2cure que nous soutenons fortement (2)

Ces propositions ont aussi été reprises dans une résolution votée à la quasi-unanimité au Parlement européen le 15 décembre 2016 ;

-obligation de baser les Plans d'investigation pédiatriques sur le mécanisme d'action du médicament et sur son bénéfice potentiel pour les enfants - et non sur le type de maladie de l'adulte pour lequel il est développé.

-mettre en place un mécanisme permettant de choisir le meilleur médicament possible, et de prioriser, parmi les médicaments des industriels ceux qui répondront au mieux aux besoins des enfants atteints de cancers rares.

-réduire les délais d'accès aux médicaments en faisant respecter le moment de soumission des PIP tel qu'indiqué dans le Règlement (fin de la phase 1 chez l'adulte)

-Rendre les récompenses plus efficaces et plus flexibles en privilégiant les industriels qui soumettent les PIP sans retard ou réalisent des développements spécifiques aux maladies pédiatriques.

Par ailleurs, deux points nous semblent être à considérer :

-l'âge d'inclusion dans les essais cliniques : ne pas limiter à 18 ans.

Il n'y a aucune contre-indication légale ou scientifique à limiter l'âge d'entrée aux essais à 18 ans et plus. Une ouverture aux enfants et notamment aux adolescents devrait être envisagée.

-le procédure liée aux PIP : standardiser et alléger le dossier pourrait faciliter la soumission des PIP dans les délais.

(2) SIOPE. (2016). Paediatric Cancer Medicines - Urgent need to speed up life-saving innovation. Position Statement. http://www.siope.eu/wp-content/uploads/2013/12/Multistakeholder_proposals_Paediatric_Regulation1.pdf