

Document de principes

L'amélioration des médicaments à usage pédiatrique : une prescription pour les enfants et les adolescents canadiens

Charlotte Moore Hepburn MD¹, Andrea Gilpin Ph. D. MBA², Julie Autmizguine MD M. Sc.², Avrum Denburg MD Ph. D., L. Lee Dupuis R. Ph. M. Sc. Phm. Ph. D., Yaron Finkelstein MD, Emily Gruenwoldt MHA, Shinya Ito MD, Geert't Jong MD Ph. D., Thierry Lacaze-Masmonteil MD Ph. D., Deborah Levy MD M. Sc., Stuart MacLeod MD Ph. D., Steven P. Miller MD CM MAS, Martin Offringa MD Ph. D., Maury Pinsk MD, Barry Power Pharm. D., Michael Rieder MD Ph. D., Catherine Litalien MD²

Un document de principes conjoint de la Société canadienne de pédiatrie et du Centre de formulations pédiatriques de la famille Rosalind et Morris Goodman du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine **Le document de principes complet peut être consulté dans le site www.cps.ca.**

¹Société canadienne de pédiatrie, Ottawa (Ontario); ²Le Centre de formulations pédiatriques de la famille Rosalind et Morris Goodman du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

Correspondance : Société canadienne de pédiatrie, 100–2305, boul. St. Laurent, Ottawa (Ontario) K1G 4J8

Courriel : info@cps.ca; site Web : www.cps.ca

SYNTHÈSE

Les enfants ont droit au meilleur état de santé possible, entre autres grâce au traitement approprié des maladies (1). Pourtant, les enfants et les adolescents continuent d'être sous-représentés dans la recherche sur les médicaments (2,3), la conception de la réglementation sur les médicaments et le développement de produits commerciaux (4).

Dans une large mesure, les politiques qui régissent le développement, l'approbation et le remboursement des médicaments sont conçues pour les adultes et ne tiennent pas compte des caractéristiques particulières des patients pédiatriques. Le financement de la recherche sur les maladies d'adultes est souvent privilégié aux dépens des maladies infantiles, car on présume qu'à l'heure actuelle, la capacité et la faisabilité de la recherche sur les adultes sont plus élevées, de même que les profits commerciaux qui en découlent (5–7). Les nouveaux médicaments sont souvent évalués et commercialisés d'après les principes de la physiologie des adultes et les normes de rendement du capital investi chez les adultes, sans tenir compte de l'enfant en développement (8). Ainsi, en matière de médication sécuritaire et efficace, les enfants tirent de l'arrière par rapport aux adultes, et le Canada s'est laissé distancer par d'autres pays (9).

Jusqu'à 80 % de tous les médicaments prescrits dans les hôpitaux pédiatriques canadiens sont administrés dans un emploi non conforme à l'étiquette (ou dans une utilisation non autorisée), c'est-à-dire dans une utilisation qui diverge des

renseignements posologiques, de la voie d'administration, de l'âge du patient ou des indications figurant dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada (10–12). De plus, de nombreux médicaments à usage pédiatrique couramment prescrits doivent prendre la forme de préparations magistrales (médicaments extemporanés), car il n'y a pas de formulations adaptées aux enfants (p. ex., préparations buvables) sur le marché. Tant la prescription de médicaments dans un emploi non conforme que les préparations magistrales s'associent à des risques importants, y compris des événements indésirables et des inquiétudes en matière d'efficacité (13,14).

En 2016, le gouvernement canadien a annoncé une révision importante de la politique fédérale de réglementation (15). Cet engagement constitue une occasion unique de rectifier des lacunes systémiques de longue date, ainsi que de renforcer et de rationaliser la sécurité et la disponibilité des médicaments à usage pédiatrique pour l'avenir.

La gouvernance : le besoin d'un leadership d'experts en pédiatrie

Le gouvernement fédéral devrait créer un comité consultatif d'experts consacré à la pédiatrie, permanent et bien financé pour analyser, orienter, coordonner et harmoniser les activités liées aux approbations de médicaments à usage pédiatrique, aux recherches cliniques connexes et aux programmes de remboursement.

Ce comité devrait être intégré à un portefeuille et relever directement du ministre et du sous-ministre de la Santé. Il devrait être formé de chefs de file des secteurs cliniques, universitaires et administratifs en pédiatrie. Il devrait sciemment faire participer les parents et les patients, pour éclairer à la fois ses priorités et ses décisions.

Les systèmes de réglementation et de remboursement : le besoin de revoir le processus

À l'heure actuelle, Santé Canada peut demander aux fabricants qui déposent une soumission de fournir des données pédiatriques ou de proposer une indication pédiatrique, sans toutefois l'exiger. Conformément aux pratiques exemplaires internationales, Santé Canada devrait toutefois solliciter les données pédiatriques de façon proactive à la réception de toutes les soumissions pour lesquelles un emploi pédiatrique est anticipé.

Santé Canada devrait également envisager des mesures d'incitation financière pour stimuler la soumission de médicaments à usage pédiatrique, y compris les médicaments hors brevet. Par définition, les médicaments hors brevet ne sont pas assortis de dispositions en matière d'exclusivité commerciale ni de mesures de protection de la propriété intellectuelle, ce qui élimine de puissantes sources de motivation à la commercialisation. Une réglementation qui inciterait les fabricants à élargir l'accès à des produits à usage pédiatrique hors brevet efficaces s'impose.

Lorsque des données cliniques supplémentaires sont nécessaires pour appuyer une soumission à visée pédiatrique, Santé Canada devrait collaborer avec des partenaires financiers pour que la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique soit soutenue convenablement, y compris les essais cliniques, les registres de médicaments ou les études postcommercialisation. Parallèlement, Santé Canada est invitée à créer, à appliquer et à évaluer des méthodes novatrices et des normes de ce qui constitue des données probantes, attentives dans les deux cas aux besoins des enfants et des adolescents (16,17). Il est essentiel d'harmoniser les politiques de santé avec le financement de la recherche en santé pour corriger les lacunes cliniques et en optimiser les retombées dans l'ensemble des systèmes.

Il est capital de formuler des orientations claires et transparentes sur les processus de réglementation et de remboursement en pédiatrie. Santé Canada devrait engager un dialogue régulier avec les fabricants en cas de questions sur les processus de réglementation et avec les organismes de remboursement lors de l'établissement de normes en pédiatrie. La clarté du processus et l'évaluation appropriée des technologies de la santé réduiront les obstacles, les coûts et les incertitudes, et favoriseront des soumissions à visée pédiatrique au Canada.

Enfin, les efforts de modernisation de la réglementation auront peu de succès si les organismes d'évaluation des technologies de la santé ne font pas simultanément l'objet de réformes. À cet effet, des experts en pédiatrie doivent donner des conseils sur les activités courantes de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé et de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, de même que des organismes fédéraux de fixation des prix. Cette responsabilité devrait incomber au comité consultatif d'experts en pédiatrie, qui devrait être habilité à concilier les normes de réglementation, d'évaluation des technologies de la santé et de politiques de remboursement.

Les formulations adaptées aux enfants : le besoin d'élargir l'accès commercial

En principe, tous les médicaments nécessaires pour soigner les enfants canadiens devraient être développés dans des formulations adaptées à leurs besoins. Pour ce faire, il faut commercialiser les formulations pédiatriques offertes dans des pays étrangers dont la réglementation est rigoureuse et investir dans de nouvelles formulations commerciales. De plus, il faut inciter les fabricants à développer des systèmes de délivrance de médicaments novateurs (comme les mini-comprimés) (18), qui ont le potentiel de devenir des modes d'administration plus sécuritaires, plus précis et plus acceptables pour les enfants.

La prescription fondée sur des données probantes : le besoin de créer une ressource sécuritaire et accessible

Idéalement, la monographie de produits devrait contenir les renseignements thérapeutiques complets sur tous les groupes de patients visés, y compris les enfants et les adolescents, et être mise à jour à mesure que de nouveaux éléments deviennent disponibles. Malheureusement, de nombreuses monographies sont obsolètes, et l'industrie n'est ni contrainte de les mettre à jour ni encouragée à le faire (19).

En ce moment, il n'existe pas de ressource accessible unique, complète, fondée sur des données probantes et continuellement mise à jour sur laquelle les prescripteurs et les dispensateurs peuvent s'appuyer pour prendre des décisions à l'égard de leurs patients pédiatriques. Il est impératif d'instaurer une référence nationale à l'égard des médicaments à usage pédiatrique, y compris les normes sur les préparations magistrales, afin d'optimiser les pratiques exemplaires de prescription pour les affections pédiatriques courantes, de réduire les variations pour un même traitement et de garantir un partage des connaissances efficace sur les thérapies émergentes de maladies pédiatriques rares (20). Cette ressource en ligne devrait permettre de signaler en temps réel les événements indésirables associés à des

médicaments commercialisés ou des préparations magistrales. Après un tel signalement, il faudrait examiner les tendances postcommercialisation pour des emplois conformes et non conformes, et ainsi faciliter la collecte de données probantes sur le terrain (21) en vue d'évaluer les médicaments tout au long de leur cycle de vie.

La recherche en pédiatrie : le besoin d'une approche ciblée, de financement et de méthodologies de recherche novatrices

Les budgets fédéraux de recherche devraient prévoir des portefeuilles affectés à la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique proportionnels à la taille de la population et représentatifs du rendement du capital investi anticipé découlant de la recherche axée sur les enfants (22).

Pour favoriser l'efficacité de la recherche, il faut éliminer les obstacles aux essais cliniques pédiatriques. À cette fin, il faut déployer des efforts en vue de réduire la duplication inutile des examens par des comités d'éthique de la recherche pluriadministratifs, d'améliorer les plateformes de partage de la recherche et de créer des normes pour le regroupement et la comparabilité des données. Santé Canada devrait éliminer les obstacles à la tenue d'études faisant appel à des médicaments non conformes, mais dont l'emploi est fondé sur des données probantes, et réviser activement l'étiquette de ces médicaments nécessaires pour les essais cliniques en pédiatrie. Qui plus est, un investissement organisé et soutenu dans l'infrastructure des essais cliniques pédiatriques nationaux, à l'instar de celle établie par le *Maternal Infant Child Youth Research Network* (MICRYN), mettra le Canada en bonne position pour devenir un chef de file international de la recherche en pédiatrie, qui attirera à la fois des recherches cliniques réalisées par l'industrie et des partenariats public-privé à grande échelle.

Remerciements

Pour leur apport réfléchi et leur révision attentive, les auteurs tiennent à remercier le docteur Mike Dickinson, madame Tammy Clifford et madame Anne Tomalin. Pour leur évaluation critique et leurs ajouts importants, ils remercient également le docteur Jim Whitlock et madame Kathy Brodeur-Robb.

Conflits d'intérêts potentiels : AG déclare avoir reçu des paiements d'IQVIA, de Pharmascience, de Leon Nanodrugs et de Rare Disease Therapeutics. JA déclare faire partie du conseil de surveillance des données et de la sécurité et d'un comité d'arbitrage d'essais cliniques chez les enfants dont Astellas est le commanditaire et pour lesquels elle reçoit une indemnisation. AD déclare être membre du comité d'experts en examen du PPEA de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. YF déclare participer à un essai clinique de ZoLi. EG est présidente et directrice générale de Santé des enfants Canada et directrice générale des Directeurs de pédiatrie du Canada. SI a perçu des honoraires d'AbbVie en 2017 et reçoit une subvention

d'UCB Pharma. DL siège au conseil d'administration de l'Ontario Rheumatology Association et de la Société canadienne de rhumatologie, ce pour quoi elle reçoit des honoraires, de même que pour siéger au conseil consultatif d'Amgen. Elle est également chercheuse pour des essais cliniques d'UCB, de GSK et de Janssen. SM déclare recevoir des paiements d'Ontario Genomics, de Génome Canada, du Groupe Reformulary, d'Innovative Medicines Initiative et d'Apopharma. SPM déclare recevoir des paiements de divers cabinets juridiques qui n'ont rien à voir avec le manuscrit, afin de donner son avis d'expert sur les causes des lésions cérébrales néonatales. Il déclare également détenir des subventions de recherche qui n'ont rien à voir avec le développement de médicaments, de la part des IRSC, de l'Institut ontarien du cerveau, du Réseau pour la santé du cerveau des enfants et de la CP Alliance. MP a reçu des paiements de l'Association des néphrologues pédiatriques du Canada, du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et de l'International Pediatric Nephrology Association. BP déclare être membre du conseil consultatif clinique de Shoppers Drug Mart. MR est conseiller scientifique d'Adept Diagnostics. CL déclare qu'il existe des contrats entre le Centre de formulations pédiatriques de la famille Rosalind et Morris Goodman et Pharmascience Inc., Leon-Nanodrugs GmbH et Rare Disease Therapeutics Inc. pour soutenir des demandes de formulations pédiatriques à Santé Canada (revue systématique, plan de développement de formulations pédiatriques [PERFORM], marché pédiatrique et évaluation clinique [MPÉC]). Elle déclare que le CFPG a été payé pour le travail effectué conformément à des contrats, mais que personnellement, elle n'a pas reçu d'honoraires ni de salaire à cet égard. GJ, TL-M, LLD, MO et CMH n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Références

- Assemblée générale des Nations Unies. *Convention relative aux droits de l'enfant*. Le 20 novembre 1989. Recueil des Traités des Nations Unies. Vol. 1577, p. 3. www.refworld.org/cgi-bin/texis/vtx/rwmain/opendocpdf.pdf?reldoc=y&docid=50a627c72 (consulté le 30 avril 2018).
- Rieder M, Hawcutt D. Design and conduct of early phase drug studies in children: Challenges and opportunities. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1308–14.
- Field MJ and Behrman RE (éd). *Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Institute of Medicine Committee on Clinical Research Involving Children. Washington, DC: National Academies Press, 2004.
- Ward RM, Benjamin DK Jr, Davis JM et coll. The need for pediatric drug development. *J Pediatr* 2018;192:13–21.
- Hay WW Jr, Gitterman DP, Williams DA, Dover GJ, Sectish TC, Schleiss MR. Child health research funding and policy: Imperatives and investments for a healthier world. *Pediatrics* 2010;125(6):1259–65.
- Zylke JW, Rivara FP, Bauchner H. Challenges to excellence in child health research: Call for papers. *JAMA* 2012;308(10):1040–1.
- Tishler CL, Reiss NS. Pediatric drug-trial recruitment: Enticement without coercion. *Pediatrics* 2011;127(5):949–54.
- Vitiello B, Jensen PS. Medication development and testing in children and adolescents. Current problems, future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(9): 871–6.
- Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(3):357–69.
- Rapport du Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie. Les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada : Emploi non conforme à l'étiquette. Ottawa, Ontario : Sénat. Janvier 2014, 40 p. <https://sencanada.ca/content/sen/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-f.pdf> (consulté le 31 janvier 2019).
- Stafford RS. "Regulating off-label drug use — Rethinking the Role of the FDA". *N Engl J Med* 358(14):1427–9.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164(9):552–8.

13. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL. Off-label psychopharmacologic prescribing in children: History supports close clinical monitoring. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008;2(24).
14. Rawlence E, Lowey A, Tomlin S, Auyeung V. Is the provision of paediatric oral liquid unlicensed medicines safe? *Arch Dis Child Ed Prac* 2018;103:310–3.
15. Secrétariat du Conseil du Trésor du Canada. Examens des règlements et modernisation de la réglementation. 2018. www.canada.ca/fr/secretariat-conseil-tresor/organisation/transparence/lois-reglements/consultation-modernisation-reglementation.html (consulté le 31 janvier 2019).
16. van der Lee JH, Wesseling J, Tanck MW, Offringa M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):324–30.
17. McMahon AW, Dal Pan G. Assessing drug safety in children – the role of real-world data. *N Engl J Med* 2018;378(23):2155–7.
18. Gilpin A, Autmizguine J, Allakhverdi Z, Terrier JE, Giroux D, Lebel D, Litalien C. A Pan-Canadian study on the compounded medicines most in need of commercialized oral pediatric formulations. *Paediatr Child Health* 2018;23(S1):53.
19. Kelly LE, Ito S, Woods D et coll. A comprehensive list of items to be included on a pediatric drug monograph. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22(1):48–59.
20. van der Zanden TM, de Wildt SN, Liem Y, Offringa M, de Hoog M. Dutch paediatric pharmacotherapy expertise network. *Arch Dis Child* 2017;102(4):357–61.
21. Santé Canada. Renforcer l'utilisation des données probantes du monde réel sur les médicaments. 2018. www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/transparence/transparence-ouverture-en-matiere-reglementation/examens-reglementaire-materiel-medical/renforcer-utilization-donnees-probantes-monde-reel-medicaments.html (consulté le 31 janvier 2019).
22. Osokogu OU, Dukanovic J, Ferrajolo C et coll. Pharmacoepidemiological safety studies in children: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25(8):861–70.