

Réponse au Comité permanent de la santé Étude sur la santé des enfants

L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) et le Centre de formulations pédiatriques Goodman (CFPG) du CHU Sainte-Justine, avec l'appui de CAH Advocates Canada et de Santé des enfants Canada, sont heureux de contribuer conjointement à l'étude sur la santé des enfants menée par le Comité permanent de la santé de la Chambre des communes.

LE TEMPS EST VENU DE METTRE EN ŒUVRE UN CADRE DE RÉGLEMENTATION EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS À USAGE PÉDIATRIQUE AU CANADA

Dix ans après que Santé Canada a demandé une évaluation approfondie et fondée sur les données probantes au sujet des produits thérapeutiques pour enfants, et sept ans après la publication du rapport d'un groupe d'experts, le Canada ne dispose toujours pas de cadre réglementaire pertinent pour l'approbation des médicaments et des formulations pédiatriques, ce qui contraste fortement avec les États-Unis et l'Union européenne¹. Cette incapacité à agir engendre des conséquences réelles. Il faut agir dès maintenant.

L'histoire d'Arlo

Avant de donner naissance à Arlo, il y a neuf mois, Candice, une mère et enseignante de Winnipeg, au Manitoba, n'aurait jamais imaginé qu'il aurait pu être si difficile, dans un pays développé comme le Canada, d'obtenir un médicament à usage pédiatrique dont avait besoin son enfant. Elle est depuis devenue une défenseure des intérêts des parents pour que le Canada se penche sur la nécessité indéniable d'assurer l'accès aux formulations pédiatriques.

Arlo avait à peine quatre jours lorsqu'il a reçu un diagnostic d'hyperplasie surrénalienne congénitale (HSC) avec perte de sel. Les glandes surrénales d'Arlo ne produisent pas de cortisol, une hormone de stress qui régule d'autres hormones dans l'organisme. Il en résulte également une carence en aldostérone, ce qui signifie qu'Arlo a du mal à maintenir une bonne équilibre électrolytique. L'hyperplasie surrénalienne congénitale est une forme rare d'insuffisance surrénalienne; il s'agit d'une question de vie ou de mort. Pour vivre, Arlo doit prendre de l'hydrocortisone plusieurs fois par jour et des doses supplémentaires peuvent être requises en période de stress, de maladie ou de blessure.



L'hydrocortisone est le médicament privilégié pour traiter l'insuffisance surrénalienne chez les personnes en croissance². Ce médicament, qui est une version synthétique du cortisol que produit naturellement le corps, est celui qui produit le moins d'effets secondaires. L'hydrocortisone doit être administrée plusieurs fois par jour pour imiter au plus près le rythme circadien du corps, qui est essentiel à la croissance, au développement, à la santé et au bien-être optimaux.

Récemment, Arlo a été hospitalisé pendant trois semaines. Au cours de cette période, le désavantage auquel étaient confrontés Arno et tous les autres patients pédiatriques canadiens atteints d'insuffisance surrénalienne est devenu douloureusement clair. Malgré le fait que les comprimés d'hydrocortisone sont sur le marché canadien depuis plus de 60 ans et qu'ils ont été approuvés pour l'utilisation chez les enfants,

l'hôpital pour enfants ne pouvait pas fournir à Arlo la dose prescrite de 1,25 mg d'hydrocortisone, car seuls des comprimés de 10 et de 20 mg (des formulations conçues pour les adultes) sont actuellement disponibles au Canada. Pour obtenir de l'hydrocortisone dans une teneur moins élevée (des comprimés de 5 mg sont disponibles aux États-Unis), les médecins et les pharmaciens canadiens doivent remplir énormément de papperasse, un processus qui mobilise considérablement de ressources, pour se conformer à ce qu'exige le Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. Remplacer de l'hydrocortisone par d'autres médicaments est complexe, peut ne pas fonctionner et expose les enfants à un risque de maladie grave et d'insuffisance corticosurrénalienne, ce qui peut être fatal. Les parents/pharmaciens sont donc contraints soit de couper les comprimés en plusieurs petites parties, soit de les broyer et de les suspendre en sirop. Dans d'autres pays comme les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie, l'hydrocortisone pédiatrique est offerte sous forme de granules, de liquide ou de comprimés à plus faible concentration.

La situation d'Arlo n'est pas unique. Alors que de nombreux autres médicaments que l'on utilise quotidiennement dans la prise en charge d'enfants atteints de diverses affections aiguës et chroniques sont offerts exclusivement dans un dosage pour adulte au Canada, ils sont commercialisés avec succès sous une formulation pédiatrique dans d'autres pays. Il s'agit notamment des 17 médicaments administrés par voie orale figurant sur la liste prioritaire du CFPD, dont le 6-mercaptopurine (leucémie), la dexaméthasone (asthme et laryngite), le tacrolimus (prévention du rejet de la greffe), la gabapentine (épilepsie), le métronidazole (infections) et l'hydroxyurée (anémie drépanocytaire).

Répercussions de la non-disponibilité des formulations pédiatriques

Chaque année, environ la moitié des huit millions d'enfants canadiens reçoivent, au moins, un médicament d'ordonnance. La proportion est encore plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins d'un an. Malgré l'usage répandu des médicaments chez les enfants de tous âges, allant des nouveau-nés prématurés aux adolescents, de nombreux médicaments administrés aux enfants ne sont pas offerts sous des formulations commerciales adaptées à l'âge de l'enfant. Les fournisseurs de soins pédiatriques sont confrontés à cet enjeu au quotidien et sont contraints d'utiliser ces produits « hors indication », c'est-à-dire en dehors de leur autorisation de mise sur le marché. En somme, pour surmonter cet obstacle et tenter de traiter adéquatement les enfants malades, les pharmaciens, le personnel infirmier, les parents ou les soignants doivent préparer eux-mêmes le médicament (c.-à-d. adapter les formes pharmaceutiques commercialisées pour adultes en fractionnant ou en broyant les comprimés pour adultes dans un liquide ou un aliment).

Une étude rétrospective récente, menée dans un hôpital pédiatrique tertiaire au cours de deux journées distinctes, a démontré que près de la moitié (49 %) des enfants hospitalisés ont reçu au moins une ordonnance pour un médicament devant être préparé de la sorte³.

Enjeux de sécurité liés à la préparation de médicaments

Même si la pratique de la préparation de médicaments est réglementée par les organismes provinciaux de réglementation de la pharmacie, et bien qu'il s'agisse d'un procédé essentiel pour permettre aux jeunes enfants d'avoir accès à certains médicaments, cette pratique ne doit pas être considérée comme un substitut équivalent à une formulation pédiatrique approuvée par Santé Canada. Comparativement aux normes de fabrication (les « bonnes pratiques de fabrication ») exigées par les organismes de réglementation pour les produits commerciaux, la préparation de médicaments présente de multiples limites intrinsèques⁴ (tableau 1) et peut entraîner une adhésion sous-optimale aux médicaments en raison d'un goût désagréable, d'une

exposition à des ingrédients dangereux, d'une sous-dose pouvant entraîner un échec thérapeutique, ou d'une surdose pouvant entraîner une toxicité médicamenteuse.

Tableau 1 : Limites de la préparation de médicaments

Données limitées sur la stabilité

Problème de goût en raison d'options limitées pour masquer le mauvais goût des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA)

Risque de dosage inexact

Risque d'absorption modifiée

Manque de données sur la biodisponibilité des médicaments préparés

Absence de tests de pureté, de puissance, de contenu ou de stabilité

Contrôle environnemental limité et possibilité de contamination des médicaments préparés

Exposition des professionnels de la santé ou des parents aux IPA

Méconnaissance chez les médecins des pratiques de préparation et de la variabilité des formulations utilisées

Surveillance limitée par les organismes de réglementation

Ces risques renforcent le besoin de formulations spécialement à usage pédiatrique pour assurer la prestation sûre et efficace du médicament prévu à la dose appropriée, ce qui est essentiel à la santé de cette population vulnérable.



Bien que toutes les mesures disponibles soient prises pour assurer l'administration sûre des médicaments préparés, il arrive malheureusement que des erreurs se produisent, ce qui entraîne une efficacité sous-optimale et des effets indésirables, voire la mort. Andrew, un garçon canadien de huit ans, est décédé en 2016 après que la pharmacie ait, au moment de la préparation d'un médicament pour le sommeil, utilisé de la poudre de baclofène au lieu de la poudre de tryptophane requise⁵. De telles tragédies

sont évitables et nous avons la profonde responsabilité de les prévenir.

Les professionnels de la santé canadiens qui sont contraints de recourir à la préparation doivent composer avec un déficit de qualité, un déficit d'information et un excédent de risque, comparativement à une formulation commercialisée adaptée aux enfants. Une telle pratique devrait être évitée dans la mesure du possible.

Accès aux formulations pédiatriques – Le Canada accuse du retard

Une étude canadienne menée dans un hôpital pédiatrique tertiaire a montré que près de la moitié (48 %) des médicaments souvent préparés étaient disponibles commercialement sous une formulation adaptée aux enfants aux États-Unis ou en Europe. Les 56 principaux médicaments préparés ayant fait l'objet de cette étude étaient des médicaments hors brevet qui étaient sur le marché canadien depuis une période médiane de 35 années⁶.

Une étude publiée en 2020 a montré que 60 % des médicaments nouvellement approuvés destinés à un usage chez les enfants de moins de six ans entre 2007 et 2016 n'étaient pas disponibles sous des formulations adaptées aux enfants au Canada⁷. Plus récemment, une étude menée par un groupe allemand a comparé la disponibilité de formulations pédiatriques de médicaments aux États-Unis et dans l'Union européenne à celles de six pays n'ayant pas de cadre de réglementation sur les médicaments à usage pédiatrique (l'Australie, le Brésil, le Canada, la Russie, l'Afrique du Sud et le Kenya). Des formulations adaptées à l'âge étaient disponibles pour seulement 44 % des médicaments à usage pédiatrique nouvellement approuvés et 35 % des équivalents génériques au Canada. Les auteurs ont conclu que les pays n'ayant pas établi d'obligations réglementaires en matière de médicaments à usage pédiatrique ont un accès limité aux nouveaux médicaments et que les formulations pédiatriques approuvées par l'UE ou les États-Unis ne parviennent souvent pas à ces pays⁸.

La pénurie récente d'ibuprofène/acétaminophène à usage pédiatrique souligne l'importance des formulations adaptées à l'âge

Les pénuries d'acétaminophène et d'ibuprofène liquide ont récemment fait les manchettes. Cette crise a confronté des millions de parents canadiens à l'importance vitale de l'accès à des formulations adaptées à l'âge.

Même si cette pénurie particulière finira par se résoudre, de nombreux médicaments vitaux, comme l'hydrocortisone d'Arlo, demeureront, en l'absence d'importantes mesures réglementaires, non disponibles en formulations adaptées à l'âge.

Recommandations : Le Canada a besoin d'un cadre de réglementation en matière de médicaments à usage pédiatrique

En 2020, Santé Canada a établi le Plan d'action pour les médicaments pédiatriques, dont le but est d'améliorer l'accès des enfants à des produits de santé sûrs et efficaces. Cela constitue un pas dans la bonne direction. Or, le Canada ne dispose toujours pas d'un cadre réglementaire précis pour l'approbation des médicaments à usage pédiatrique, ce qui est essentiel pour avoir une approche coordonnée et systématique ayant trait aux médicaments et formulations pédiatriques. Dans le cadre des efforts de modernisation en cours, Santé Canada a une occasion sans précédent de créer un système plus agile qui pourrait régler ce problème.

Pour assurer un accès optimal à des formulations et à des médicaments pédiatriques commerciaux de grande qualité, la réforme réglementaire de Santé Canada devrait comprendre les éléments suivants⁹ :

- 1) Une règle pédiatrique exigeant des fabricants qu'ils soumettent une indication pédiatrique et développent systématiquement une formulation pédiatrique de leur médicament lorsqu'un usage pédiatrique est prévu. Un système similaire, mis en place il y a plusieurs décennies aux États-Unis et dans l'Union européenne, s'est avéré efficace.
- 2) Un recours aux décisions étrangères fiables, qui comporterait des termes propres à la pédiatrie et qui permettrait aux soumissions pédiatriques canadiennes de se fier aux décisions étrangères fiables de certaines administrations sans qu'on leur demande de renseignements ou de données supplémentaires. Ce mécanisme serait un incitatif pour les fabricants car il simplifierait et accélérerait le processus d'examen et d'approbation lorsque les médicaments sont approuvés dans lesdites administrations étrangères.

- 3) Un barème tarifaire assorti de tarifs réduits pour les médicaments pédiatriques inciterait les fabricants à soumettre des renseignements pédiatriques ainsi que les formulations de médicaments plus anciens qui sont maintenant hors brevet. D'autres mesures d'incitation relatives aux médicaments plus anciens pourraient inclure l'examen accéléré, la désignation de médicaments orphelins ou certaines formes de protection pour les médicaments jugés essentiels.

Nous devons faire mieux, et nous le pouvons. Les enfants canadiens, comme Arlo, méritent d'avoir le même accès aux médicaments pédiatriques que les enfants d'autres pays. Aujourd'hui, nous comptons sur votre leadership politique pour veiller à ce que la santé des enfants soit considérée comme une priorité nationale et pour promouvoir la mise en œuvre de ces recommandations réalisables.

À notre sujet :

À propos du Centre de formulations pédiatriques Goodman du CHU Sainte-Justine

Le CFPG fonctionne comme un organisme sans but lucratif dont l'objectif exclusif est de favoriser le bien-être des enfants en facilitant la disponibilité de formulations sûres et efficaces adaptées à leurs besoins. Même si le CFPG travaille en étroite collaboration avec les hôpitaux, les fournisseurs de soins de santé et l'industrie, nos positions et nos actions sont entièrement indépendantes de ces tiers.

À propos de l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada

L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) est un organisme national indépendant sans but lucratif voué à l'amélioration de la sécurité des médicaments dans tous les milieux de soins de santé. L'ISMP Canada travaille en collaboration avec ses partenaires en vue de favoriser des pratiques d'utilisation sûres des médicaments.

Références

- ¹ Le comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, « Améliorer les médicaments pour les enfants au Canada », Conseil des académies canadiennes, 2014.
- ² Speiser PW *et al.*, « Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 103(11):4043-4088
- ³ Landry EK *et al.*, « Drug Prescriptions Requiring Compounding at a Canadian University Affiliated Pediatric Hospital: A Cross-Sectional Study », Pediatric Academic Society Annual Meeting 2021.
- ⁴ Litalien C. *et al.*, « From paediatric formulations development to access: Advances made and remaining challenges », *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(10):4349-4383.
- ⁵ « Un décès causé par une erreur de préparation de médicament en pharmacie renforce le besoin de mettre l'accent sur la sécurité », Bulletin de l'ISMP Canada, 2017, 17(5):1-5.
- ⁶ Litalien C. *et al.*, « Providing Suitable Pediatric Formulations for Canadian Children: A Call for Action », *Can J Hosp Pharm*, 2020, 73(4):247-256.
- ⁷ Raja P. *et al.*, « Pediatric drug data in Canadian drug monographs: a descriptive analysis », *CMAJ Open*, 2020, 8(3):E522-E529.
- ⁸ Volodina A. *et al.*, « Does EU and US paediatric legislation improve the authorization availability of medicines for children in other countries? », *Br J Clin Pharmacol*, 3 octobre 2022 [PUBLICATION EN LIGNE AVANT L'IMPRESSION].
- ⁹ Gilpin A *et al.*, « Time for a regulatory framework for pediatric medications in Canada », *CMAJ*, 2022, 16;194(19):E678-E680.