

## Introduction

En 2014, le Conseil des académies canadiennes a publié le rapport « Améliorer les médicaments pour enfants au Canada » qui constate en outre que l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique augmente et ce malgré le peu de connaissance sur l'efficacité et l'innocuité dans médicaments dans cette population.

Au Canada, la majorité des médicaments commercialisés ne comportent pas d'indication pour la population pédiatrique ni de posologie adaptée.

L'amélioration des connaissances de l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique inclut notamment une caractérisation des profils pharmacocinétiques (pK) et pharmacodynamiques (pD) des médicaments utilisés dans cette population.

Dans le cadre de nos travaux visant à établir un protocole structuré de pharmacocinétique clinique applicable à de petites cohortes de patients traités avec un médicament ciblé, et ce, afin notamment de mieux connaître la pharmacocinétique de ce médicament, de confirmer l'absorption d'une préparation magistrale, d'expliquer la présence d'un effet indésirable ou d'une non réponse thérapeutique, nous nous sommes intéressés aux aspects juridiques encadrant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

## Objectifs

Identifier et résumer les exigences réglementaires et normatives en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour la mise en marché de médicament au Canada.

## Méthodologie

Nous avons recensé l'ensemble des documents réglementaires et normatifs exigés en matière de pharmacocinétique pour la mise en marché de médicaments au Canada.

Afin de procéder systématiquement à l'identification des exigences, les étapes suivantes ont été suivies:

1. Les principaux termes et définitions pertinents à notre démarche ont été recensés.
2. À partir du moteur de recherche du site de Santé Canada, les documents pertinents ont été recensés. La recherche électronique a été effectuée avec les termes suivants : [Pharmacocinétique, Cinétique, Pédiatrie, Enfant]. De plus, les onglets suivants ont aussi été consultés: Médicaments et produits de santé, Médicaments, Demandes et présentations lignes directrices, Biodisponibilité et bioéquivalence, Contraceptifs oraux, Essais cliniques et ICH (Efficacité ou Innocuité ou Multidisciplinaire).
3. Un organigramme hiérarchique des documents réglementaires a été créé.
4. À partir de cet organigramme, chaque document a été consulté afin d'extraire les informations pertinentes. Tous les extraits pertinents de chaque document consulté ont été copiés avec mention de la source dans un tableau de travail.
5. À partir du tableau produit, une revue des exigences et modalités a été effectuée afin de présenter un profil synthétique des exigences.
6. Chaque document présent dans l'organigramme L'ensemble des données synthèses recueillies ont fait l'objet d'une révision par l'équipe de recherche et d'une discussion. L'analyse n'a été menée que sur le cadre législatif et normatif canadien en vigueur.

## Conclusion

Cette étude descriptive transversale présente les nombreuses exigences normatives relatives en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamie pour la mise en marché de médicaments au Canada.



## Résultats et discussion

### Loi sur les aliments et drogues et Règlement sur les aliments et drogues :

- Aucune mention relative aux termes ciblés en ce qui concerne la pK ou pD en général ou plus spécifiquement à la pédiatrie. Le cadre normatif est encadré par des lignes directrices et autres documents.

### Exigences de Santé Canada

- **Figure 1:** Organisation hiérarchique normative des exigences en matière de pK pour la mise en marché de médicaments au Canada

- Quinze (15) documents regroupent 13 lignes directrices, 1 directive et 1 document d'orientation

- L'ICH-E8 et E11 sont les deux documents les plus pertinents car ils discutent respectivement des considérations générales relatives aux études cliniques et la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique

- Éléments clés reliés à pK et pD

- ◊ L'identification complète de la relation dose-effet permet d'identifier des sous-population pertinentes où la pk ou pD du médicament varie.
- ◊ Tout au long des études chez l'homme, un minimum de 100 personnes âgées doivent être inclus pour observer si l'effet varie dans cette population.
- ◊ Chez les enfants, les études de pharmacocinétique visant à comparer des formulations doivent s'effectuer chez l'adulte tandis que les études pour déterminer l'intervalle thérapeutique doivent être effectuées chez les enfants.
- ◊ Dans la population pédiatrique, le nombre de prélèvements biologiques et la quantité prélevée doivent être minimisés.
- ◊ Pour établir la bioéquivalence, un minimum de 12 volontaires et de 12 prélèvements par individu sont nécessaires pour calculer les paramètres pK. Les normes de bioéquivalence sont aussi bien établies.

### Exigences liées à la présentation d'une drogue nouvelle (PDN)

- La section sur la pD doit contenir les informations sur les études à dose unique et à doses multiples et les études sur pour établir l'efficacité thérapeutique.
- La section sur la pK doit comprendre les études sur l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination), les sites de fixation protéiques et toutes données pouvant affecter le profil du médicament.



### Exigences liées à la rédaction d'une monographie de médicament

- La section sur la pharmacodynamie doit contenir une description des facteurs pouvant affecter la réponse pD
- Un tableau sommaire portant sur les caractéristiques pK (ADME) les plus importantes sur le plan clinique doit être présenté. La pharmacocinétique linéaire ou non-linéaire doit aussi être expliquée.

### Recommandations liées aux pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents

- Ce document situe les normes éthiques internationales (OMS, ICH, EMEA, UNESCO, etc.) et canadiennes en ce qui concerne la recherche en santé avec des enfants et des adolescents. Ce document a pour but d'aider les cliniciens à appliquer l'EPTC2 à la population pédiatrique

### Tableau I Recommandations des pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents

Titres de chapitres	Recommandations
1. L'inclusion des mineurs dans la recherche	L'inclusion des mineurs dans la recherche favorise leur sécurité et leur bien-être.
2. Le consentement à la recherche	Les chercheurs devraient obtenir le consentement libre et éclairé de l'adolescent apte à consentir ou des parents, si le mineur est incapable à consentir.
3. L'assentiment du mineur	Les chercheurs devraient demander l'assentiment du mineur en fonction de son niveau de développement et de ses capacités. Cependant, quand un adolescent acquiert la capacité légale de fournir un consentement libre et éclairé ou qu'il parvient à l'âge légal de la majorité pendant la recherche, les chercheurs devraient solliciter son consentement libre et éclairé.
4. Le dissentiment du mineur	Le dissentiment du mineur capable de comprendre devrait être respecté.
5. Les dérogations à l'obtention du consentement	Dans des situations exceptionnelles, les chercheurs peuvent demander à un CÉR de déroger à l'obligation d'obtenir le consentement d'un adolescent apte à consentir ou des parents, si le mineur est incapable à consentir.
6. L'évaluation des risques et des bénéfices	Quand un mineur participe à un projet de recherche, il devrait pouvoir espérer en tirer un bénéfice direct pour sa santé. Si aucun bénéfice direct n'est probable, les résultats devraient profiter à d'autres mineurs du même âge ou ayant la même maladie, le même risque, la même condition ou le même handicap que lui, et il ne devrait être exposé tout au plus qu'à un risque minimal.
7. La protection de la vie privée et la confidentialité	Afin que la vie privée et la confidentialité soient protégées, les chercheurs devraient adopter des mesures de protection appropriées et raisonnables, en tenant compte des lois applicables.
8. La communication des résultats de la recherche	Les chercheurs devraient largement diffuser les résultats généraux de la recherche. Généralement, les chercheurs devraient respecter le souhait de l'adolescent apte à consentir ou des parents si le mineur est incapable à consentir au sujet de la communication des résultats de la recherche. Cependant, les résultats individuels et les découvertes fortuites devraient être communiqués 1) s'ils sont scientifiquement validés, 2) s'ils ont des implications significatives pour la santé de l'enfant ou de l'adolescent, et 3) si un moyen de prévention ou un traitement est disponible pendant l'enfance ou l'adolescence. L'adolescent apte à consentir ou les parents du mineur incapable à consentir devraient être informés, le cas échéant, de l'anonymisation des données ou des échantillons et de ses conséquences quant à l'impossibilité de communiquer des résultats individuels et des découvertes fortuites.
9. Les paiements aux participants à la recherche	Il peut être approprié de dédommager les mineurs et les parents qui participent à la recherche. Les parents ne devraient recevoir aucun paiement autre que le remboursement de leurs dépenses liées à la participation de leur enfant, et un dédommagement pour leur temps. Il convient de discuter des paiements pendant le processus d'obtention du consentement. Un CÉR devrait examiner les paiements proposés.
10. La composition des comités d'éthique de la recherche	Les comités d'éthique de la recherche qui examinent des protocoles de recherche faisant intervenir des enfants et des adolescents devraient être multidisciplinaires et indépendants. Ils devraient compter des membres ayant des compétences dans la conduite de la recherche pédiatrique. Si aucun des membres ne possède de telles compétences, le CÉR devrait obtenir les conseils d'un conseiller spécial.

### Recommandations issues du Rapport « Améliorer les médicaments pour enfants au Canada »

- Ce rapport propose un tableau des différents éléments physiologiques influençant la pharmacocinétique des médicaments au cours du développement de l'enfant et les conséquences de ces changements