

# Essais cliniques chez l'enfant



**Pr Elisabeth Autret-Leca**

Service de Pharmacologie Clinique,

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le  
Médicament

CHRU - Tours

# Manque évident de médicaments bien évalués en pédiatrie

- Prescriptions  
Sans AMM

"unlicensed"

En dehors de l'AMM "off label": indication, dose,  
âge, voie d'administration

	UPSI	Hôpital	Ambulatoire
France	90%	67%	35%
Littérature 2005		16% - 62%	11% - 37%,

- Déconditionnement fréquent en pharmacie hospitalière

# Off-label or unlicensed 1996-2000

Référence	Lieu d'étude (nb services)	Nb prescriptions (Nb patients)	Age	Prescriptions % sans ou hors AMM	Enfant ≥ 1M % sans ou hors AMM
Turner 1996	UPSI	862 (166)	52 % < 1 an	31 %	70 %
Turner 1998	Angleterre hôpital (2)	2013 (609)	médiane 2 ans	25 %	36 %
Conroy 1999	UNSI	455 (70)		65 %	10 % sans AMM 55 % hors AMM
Conroy 2000	Europe hôpital (5)	2262 (624)	14 jours-16 ans	46 %	
T'jong 2000	Hollande hôpital (4)	2139 (238)	< 17 ans	66 %	48 % sans AMM 18 % hors AMM
Avenel 2000	UPSI	257 (40)		73 %	10 % sans AMM 63 % hors AMM
Pandolfini	Italie hôpital (9)	4265 (1461)	moyenne 3-7 ans	60 %	89 %
Turner 1999	Angleterre hôpital (5)	4455 (936)		48 %	

UPSI = Unité de soins intensifs ; UNSI = Unité de soins intensifs néonataux

# Off-label or unlicensed 2003-2009

Référence	Lieu	Site	Nb patients	Age	Hors AMM	Sans AMM	% Patient recevant Hors ou sans AMM
Conroy 2003	UK	Oncologie	51	7 mois - 16 ans	26%	19%	100%
Dick 2003	UK	Gastro. enterologie	308	20 jours - 17 ans	37%	12%	
Gravrilov 2003	Israël	Réanimation	158	6 jours - 18 ans	40%	41%	83%
Serreau 2004	France	Psychiatrie	162	3 ans - 15 ans	25%	23%	
Bajcetic 2005	Serbie Monténégro	Cardiologie	544	4 heures - 18 ans	47%	11%	76%
Eiland 2006	USA	Pédiatrie générale	403	3 jours - 18 ans	31%	-	-
Di Paolo 2006	Suisse	Réa néonatale	60	0 - 13.7 ans	25%	24%	100%
Dell'Aera 2007	Italie	Réa néonatale	34	Nouveau-nés	51%	12%	88%

# Hors AMM et fréquence des pathologies

Manque de médicaments varie selon les pathologies:

- Courantes : peu de manque (antibiotiques, vaccins)
- Intermédiaires ou mal prises en compte : manque relatif
  - antalgiques
    - palier 1 peu d'AINS (ibuprofène > 3 mois)
    - palier 2 codéine > 1 an
    - palier 3 morphine, fentanyl iv dès naissance
  - anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques
- Rares : HTA (1  $\beta$  -, pas IC ou IEC)

# RCP et hors AMM

Pas d'informations pédiatriques : dosage, toxicité potentielle, sécurité clinique, efficacité aux dosages recommandés

RCP européen 1995-1998 de 45 médicaments dont 29 (64%) à usage pédiatrique (Impicciatore, 1999)

10	AMM pédiatrique
10	Déconseillé
9	Utilisation non établie
2	Sans mention pédiatrique
4	Classe âge précise

# Prescriptions hors AMM = Mésusage

Mésusage (Art 5121-153) : utilisation non-conforme aux **recommandations** du RCP (différent cadre légal)

- suivi ou non RCP avec information patient
- prescription hors AMM : pas d'interdiction mais doit reposer sur bases scientifiques **actualisées**
- responsabilité civile si hors AMM et risque **injustifié**

# Conséquences prescriptions hors AMM

En principe inadéquation entre option thérapeutique/preuves établies

Pertinence de la prescription hors AMM : question mal évaluée

Déconditionnement de médicaments : risque mal évalué

Risque accru: moins d'évaluation = plus d'extrapolation

Posologie mal établie alors que différences PK/PD vs adulte et inter classes d'âge (néonatalogie++)

Plus d'EI si hors AMM

3.2% patients hospitalisés pour EI : 31% hors AMM (évitables?)

EI : total 1,4%, hors AMM 2% [rr 3,44 (1,26-9,4) ] (Horen 2002)

Médico-légal si EI : prescripteur, fabricant, autorités santé?

**Table 3** Risk of ADRs related to off-label drug use.

<i>Off-label status</i>	<i>Patients</i> n = 1419	<i>Percentage</i> (95% CI)	<i>RR*</i> (95% CI)
Total of off label	601	42.35 (39.78, 44.92)	3.44 (1.26, 9.38)
Contraindication	24	1.69 (1.01, 2.45)	5.38 (0.62, 46.57)
Different indication	391	27.55 (25.23, 29.87)	4.42 (1.60, 12.25)
Higher dose	89	6.27 (4.97, 7.65)	1.65 (0.36, 7.57)
Lower dose	105	7.40 (5.98, 8.89)	1.12 (0.19, 6.55)
Age	45	3.17 (2.24, 4.18)	1.71 (0.21, 13.80)
Route of administration	18	1.27 (0.68, 1.94)	3.71 (0.42, 32.48)
Inadvisable coprescription	29	2.04 (1.30, 2.87)	No ADR

ADRs, adverse drug reactions; RR, relative risk; CI, confidence interval. \*Adjusted according to classes of age, gender, ATC classes and number of prescription.

Horent B, Br J Clin Pharmacol 2002

# Pharmacovigilance en pédiatrie

## Risques potentiellement différents

- développement SNC, staturo-pondéral
- pas de donnée PK      sous ou surdosage
- galénique inadaptée      sous/surdosage, erreur
- prématurité      risques précédents augmentés
- moins bonne appréhension
- hors AMM      sous notification

# Toxicité particulière en pédiatrie

Cinétique

- Cisapride
- Diphémanil
- Chloramphénicol

Prescription pédiatrique

- ROR
- PGE2

Mal compris

- DPK/hépatotoxicité

Maturation

- Corticoïdes
- Cyclines
- Quinolones

# Tolérance

	EI	Ambulatoire UPSI	H pour EI	EI pdt H	
USA		4.7%	30%	8%	11%
Tours		0.7 %		2.7%	2.4%
France		30 %			

# Pharmacovigilance en pédiatrie

Risques rarement identifiés au cours développement donc

1. si EI, prélever ce qu'on peut et stocker
2. PGR spécifique incluant long terme (os, neurologie, comportement, sexe, immunité, développement intellectuel), orienté par toxicologie animal jeune et mutagenèse/carcinogène
3. post AMM
  - \* notification spontanées
  - \* PSUR, publications
  - \* études pharmaco épidémiologiques adaptées

# Effets indésirables (EI) en pédiatrie

<b>1973-2000</b>	17 études prospectives [Impicciatore 2001]	
incidence EI	hospitalisation	9.53% [6.8-12.6]
	ambulatoire	1.46% [0.7-3.3]
	hospitalisation pour EI	2.1% [1.02-3.77]
<b>2001-2007</b>	8 études/57 [Clavenna 2009]	
incidence EI	hospitalisation	11% [4.8-17]
	ambulatoire	1% [0.3-1.7]
	hospitalisation pour EI	1.8% [0.4-3.2]

Au total

fréquence, organes cibles (peau, digestif), médicaments (antibiotiques) ont peu changé

risque augmenté si hospitalisation, hors AMM

**Table 1** Study characteristics

Country	Study period	Duration (months)	Population	Age (years)	System (% of ADRs)	Therapeutic class (% of ADRs)
ADRs in hospitalised children						
Norway <sup>12</sup>	1996	5	579	0–16	CNS (28), gastrointestinal (27), skin (11)	Anti-infective agents (9), anti-asthmatics (7), CNS drugs (7)
France <sup>17</sup>	1998	0.25	227	NR	Gastrointestinal (83), rash (17)	NR
Brazil <sup>18</sup>	2001	5	265	0–14	Skin (49), endocrine (15), gastrointestinal (11)	Anti-infective agents (53), systemic hormones (23), CNS drugs (17)
Germany <sup>19</sup>	2001	8	156	0–18	Gastrointestinal (25), leukocyte (14), liver and biliary (10), metabolic (10)	Anti-infective agents (44), CNS drugs (19), antineoplastics (16)
Germany <sup>20</sup>	NR	6	375	0–18	Gastrointestinal (22), leukocyte (17), skin (13), metabolic (11)	NR
Nigeria <sup>21</sup>	2006	6	682	0–10	Skin (50), general (20), CNS (20)	NR
ADRs leading to hospital admission						
Norway <sup>12</sup>	1996	5	919	0–16	NR	NR
France <sup>17</sup>	1998	0.25	260	0–7	CNS (75), gastrointestinal (25)	CNS drugs (50), analgesics (50)
Sri Lanka <sup>22</sup>	2002	11	NR	NR	NR	NR
Nigeria <sup>21</sup>	2006	6	682	0–10	NR	NR
ADRs in outpatient children						
France <sup>17</sup>	1998	0.25	1192	0–4	Skin (50), general (25), gastrointestinal (25)	Antibiotics (75), vaccines (25)
France <sup>23</sup>	2000–1	4	1419	0–16	Gastrointestinal (40), skin (30), CNS (15)	Antibiotics (45), vaccines (15)

ADR, adverse drug reaction; NR, not reported.

[Clavenna 2009]

**Table 2** Incidence (%) of adverse drug reactions (ADRs)

Country	Incidence (%) (95% CI)
<i>ADRs in hospitalised children</i>	
Norway <sup>12</sup>	18.1 (15.0 to 21.3)*
France <sup>17</sup>	2.7 (0.6 to 4.8)
Brazil <sup>18</sup>	12.5 (8.5 to 16.4)
Germany <sup>19</sup>	19.9 (13.6 to 26.2)
Germany <sup>20</sup>	12.5 (9.2 to 15.9)
Nigeria <sup>21</sup>	1.5 (0.6 to 2.4)
Meta-analytic weighted average	10.9 (4.8 to 17.0)
<i>ADRs leading to hospital admission</i>	
Norway <sup>12</sup>	5.8 (4.3 to 7.3)
France <sup>17</sup>	1.5 (0.0 to 3.0)
Sri Lanka <sup>22</sup>	0.2 (0.1 to 0.2)
Nigeria <sup>21</sup>	0.6 (0.0 to 1.2)
Meta-analytic weighted average	1.8 (0.4 to 3.2)
<i>ADRs in outpatient children</i>	
France <sup>17</sup>	0.7 (0.2 to 1.1)
France <sup>23</sup>	1.4 (0.8 to 2.0)
Meta-analytic weighted average	1.0 (0.3 to 1.7)

\*Only data referring to ADRs were included.

[Clavenna 2009]

# Alertes des autorités de santé en pédiatrie 2001-2007 [Clavenna 2009]

28 alertes dont 12 en 2006-2007

Différentes selon les pays car mode de surveillance et médicaments différents (cefaclor en Italie),

- France 2001-2007 AINS, immunostimulants, desmopressine intranasale
- Tous pays SSRI
- Médicaments rhume et toux : CI avant 2 ans aux USA et avant 12 ans en Italie
- Métopropramide : CI avant 16 ans en Italie

# Pourquoi des essais Spécifiques chez l'enfant ?



- Particularités PK et PD dues à la maturation donc "classes" d'âge
- Maladie parfois différente ou spécifique (néonatalogie)
- Maniement différent des dispositifs (nébulisation)
- Galénique importante
- Carence d'évaluation souvent révélée par accident évitable

# Quels essais chez les enfants?

Indispensable pour certains médicaments

- pathologie HTA
- classe thérapeutique IC

Dossier complet pas toujours nécessaire

- animal en développement
- cinétique adaptée selon métabolisme à classe d'âge visée
- efficacité pas toujours
- acceptabilité
- tolérance (long terme)

Facilitation

- outils d'évaluation,
- analyse : Pkpop, méthode Bayésienne....

# Difficultés pratiques spécifiques des essais chez les enfants



- **Invasivité** : volume de sang, abord veineux
- Outils d'évaluation
- Recrutement difficile : rareté de certaines pathologies, faible effet attendu (effectif important)
- Peu d'investigateurs pédiatres
- Difficultés galéniques
- Difficultés particulièrement avant 1 an alors qu'ils sont les plus nécessaires

# Difficultés financières spécifiques des essais chez les enfants



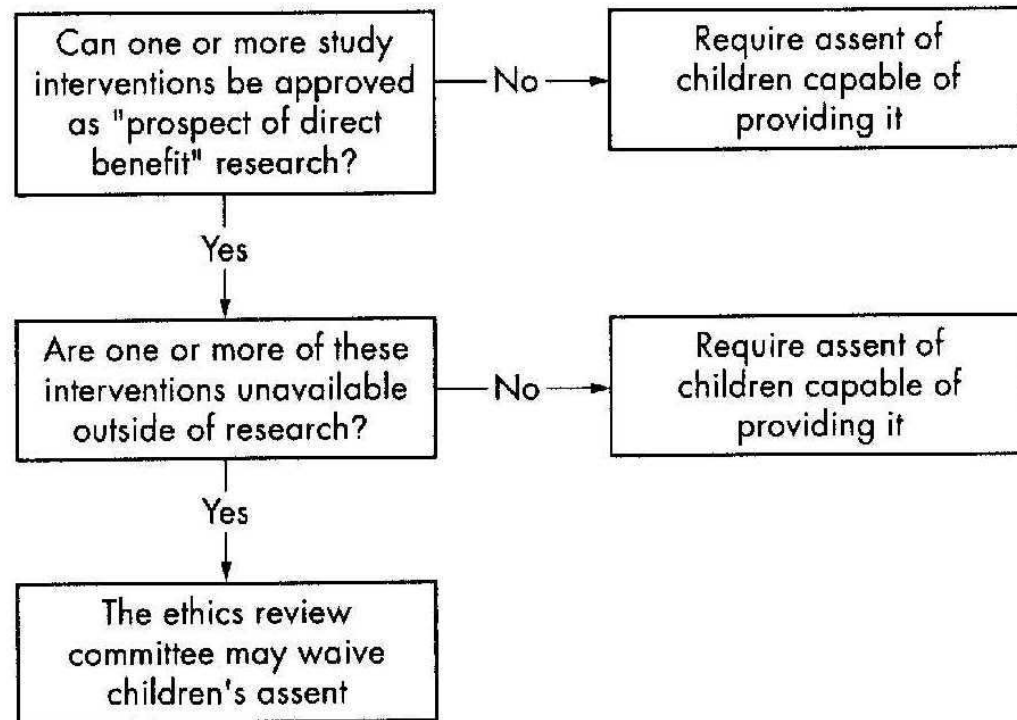
- **Coût/rentabilité (marché potentiel)**  
**finances publiques**

# Difficultés éthiques spécifiques des essais chez les enfants [St Raymond 2005]

- Consentement
- Placebo
- Rémunération enfant : illégale en Europe, possible USA
- Protection des enfants
  - \* comité d'éthique ad hoc
  - \* réduction douleur et angoisse
  - \* mesures les plus protectives
    - . ne pas faire des essais sans pertinence
    - . ne pas refaire des essais déjà faits → registres
- Détermination du niveau de risque est central
  - \* très bon protocole
  - \* très bon pharmacologue pédiatre
  - \* très bonne éthique

# Consentement ou autorisation

- Deux parents et enfant > 7 - 9 ans paraît raisonnable ; 14 ans (Wendler 2005) + Respect refus enfant;
- Peur (risque, inconfort, douleur, séparation, prélèvements) même si possibilité d'accès nouveau médicament (marche si cancer)
- Dilemme impossible faire mal / mal faire  
risque à prendre pour autrui (refus, acceptation)
- Si on dit tout : court terme (B/R), long terme (inconnu)  
consentement difficile donc, on ne dit pas tout
- Parents "acceptant" sont moins éduqués
- Peu d'études pour confirmer (ou pas) le rôle de la gravité de la pathologie dans le consentement
  - \* impossible en réanimation
  - \* difficulté particulière si sans BID : possible si bon pour le groupe ; dépend du risque



**Figure 1** Decision pathway for implementing assent requirement.

Wendler DS, J Med Ethics 2006

# Au total



Essais plus rares chez l'enfant que chez adulte

Peu d'enfants dans essai

UK 1982-96 50% essais < 40 enfants

Manque de transparence = inéthique

1/3 ECP non finis, 1/3 non publiés (INSERM 2004)

# Médicaments enregistrés chez enfants par EMEA (procédure centralisée) 1995 et 2006 [Ceci 2006]

314 medts → 238 DCI autorisés par EMEA

→ 36 (16 DCI) supprimés (tolérance ou commercial)

→ 2005, 278 médicaments (222 DCI) autorisés et disponibles en Europe

→ 74 (33%) des DCI autorisées ont des informations concernant les enfants

40

indication - posologie

25

posologie

9

posologie rapportée au poids

→ 65 DCI autorisées chez les enfants

1995-2001 47

2001-2005 18

# Médicaments enregistrés chez enfants EMA 1995 et 2006 [Ceci 2006] - Limites

33 % des DCI autorisées concernent les enfants mais les âges de l'AMM ne respectent pas ICH E11

nouveau-nés 9.4 %, nourrissons 23.4 %, tous âges 16 %

7 DCI ont eu AMM chez nouveau-né (6) prématuré (1)

Ne couvre pas tous les besoins

infectieux les plus nombreux

neurologie aucun

médicaments orphelins (46% concernent enfants): tendance bonne

165 essais dont 52 (PK/PD/dose) ; 87 efficacité/tolérance

30 (PK/PD/efficacité/tolérance)

environ 1/2 avec AMM obtenue avec développement adéquat

# Contexte plus favorable aux essais pédiatriques

- Intérêt évaluation médicaments Pédiatrie: DGS, COP
- Professionnalisation de la recherche en général et institutionnelle : Culture, Formation, Partenariat public/privé, CIC, URC
- Décisions plus rapides
- Répertoire national accessible public et professionnels
- Demande sociale: association parents, Défenseur des enfants
- PHRC pédiatrie 9%, CIC Pédiatrie 11% dont 69% SBID

# Activité - Essais pédiatriques - France

2004

9% soit 100/an (prescription 16%) vs Allemagne et Italie 4%, Suède 6%)

Promoteur Industrie 76%

Derm 16%, Infect 18%, Hém-K 13%, NPsy 8%

Phase II 14% et III 50% Placebo 25%

2008

dans répertoire (pas toujours débuté) 12% pédiatrie

demandes 72/1050 (6.8%) pour pédiatrie

Promoteur : Industrie 68%, institution 32%

Neuro 11, Onco 9, Maladie rare 8

# Incitation essais pédiatriques

[Pandolfi 2008 ; Bonati 2009]

- USA 2002 : + 6 mois exclusivité si étude pédiatrique (sans définir besoin): essais pédiatriques x 6 en 5 ans
- EU pediatric regulation: Cadre législatif des essais en pédiatrie (EMA, Comité pédiatrique)
- Nécessité essais (efficacité, tolérance) actée dans la loi européenne (PIP si utilisation potentielle)
- Incitation financière pour industrie
- Définition des priorités de besoin : Identifier par les hors AMM les pathologies qui méritent essais (pertinents)
- Registre Eudract (accessible au public) : identifier les études en cours pour éviter les redites (pas éthiques, coûteuses,...) d'autant plus qu'essais négatifs moins publiés
- Portail OMS depuis janvier 2009

# Solutions [Pandolfi 2008 ; Bonati 2009]

Mise en place de réseaux pédiatriques : européen, Français (RIPS) [Jacqz-Aigrain E 2005)

Registre européen des essais a permis de voir que

- études en cours et publiées s'adressent aux 7 premières maladies de l'OMS mais l'asthme la plus fréquente a le plus petit nombre d'études
- études publiées : concernent 4/25 priorités définies par EMEA soit 23% des essais
- études en cours : concernent 5/25 priorités définies par EMEA soit 16% des essais
- les 3 domaines qui intéressent les chercheurs sont : tumeurs, asthme, et infection largement couvert

# Quels développements nécessaires et quels inutiles

Faut-il tout évaluer chez l'enfant ?

IPP 2/5 AMM Europe et 3/5 USA dans RGO mais  
aucun avant 1 an population cible RGO !!! [Fafuri 2009]

PIP 13/315 (4%) concernent des produits sans brevet

Le 1<sup>er</sup> qui arrive a gagné sauf si galénique pas adaptée

Qui et comment décider de ce qui est nécessaire ?

Eviter les essais inutiles (raisons scientifiques et  
éthiques)

Quel type d'évaluation ?

PK, PK-PD

Essais cliniques et alors vs comparateur

# Faut-il évaluer tous les médicaments chez l'enfant ?

Ex : IPP et AMM reflux gastro-œsophagien (RGO) [Fafuri 2009] mais aucun avant 1 an!!!

	<b>EU</b>	<b>USA</b>
Oméprazole	RGO	RGO 2 - 16
Esoméprazole	RGO	RGO 1 - 17
Lansoprazole	NA	RGO 1 - 17
Pantoprazole	NA	NA
Robemaprazole	NA	NA

# Initiative pour les essais en néonatalogie

## NDDI [Baer 2006]



### 1. Nécessité scientifique et éthique

ICH: extrapolation des données adulte si même maladie

NIH: inclusion adulte + enfant même si pas assez d'enfants pour analyse en sous-groupes mais ...

- Extrapolation le plus souvent impossible en néonatalogie
- Difficultés de faire admettre que le tt standard est parfois différent d'un tt validé donc de faire essai vs autre chose que ce tt standard (corticoïdes /BDP)
- Bon rapport bénéfice/risque: risque minimal (pas plus que le témoin) et perspective d'un bénéfice direct

# Initiative pour les essais en néonatalogie

## NDDI [Baer 2006]

### 2. Choix du groupe témoin

- placebo Helsinki: que si pas de Medt d'efficacité prouvée ⇒  
exclu le hors AMM

ICH idem mais exclu alternative à risque

- NNDI apnée: 3 groupes vs placebo vs xanthines ce d'autant  
que tt recours possible

douleur: add on vs placebo, convulsion

### 3. Autorisation parentale

- Anticipation

déjà fait largement : surfactant, hypothermie

sauf si accouchement prématuré non prévu

- Rien sur recherche en situation d'urgence en réanimation  
néonatale

# Exemples des antiépileptiques

[Garofalo 2007]

Maladie enfant : PPI en général après efficacité/tolérance adulte  
parfois avant si spécifique (spasmes en flexion)

Séquence essai

Dose

PK adulte

PK enfant (petit effectif/classe âge ou selon  
ontogénèse P450)

PK population

Effectif selon épidémiologie

- épilepsie partielle USA 30.000/an → 10% EP → 83% pas réfractaire
- absence EMJ 80% répondent au tt → peu d'éligibles

Effet à long terme : croissance, cognition

Défis

- convulsion néonatales
- galénique : 4 ans pour y arriver
- comparateur placebo en "add on" ou actif

# Evaluation de la cognition dans les essais

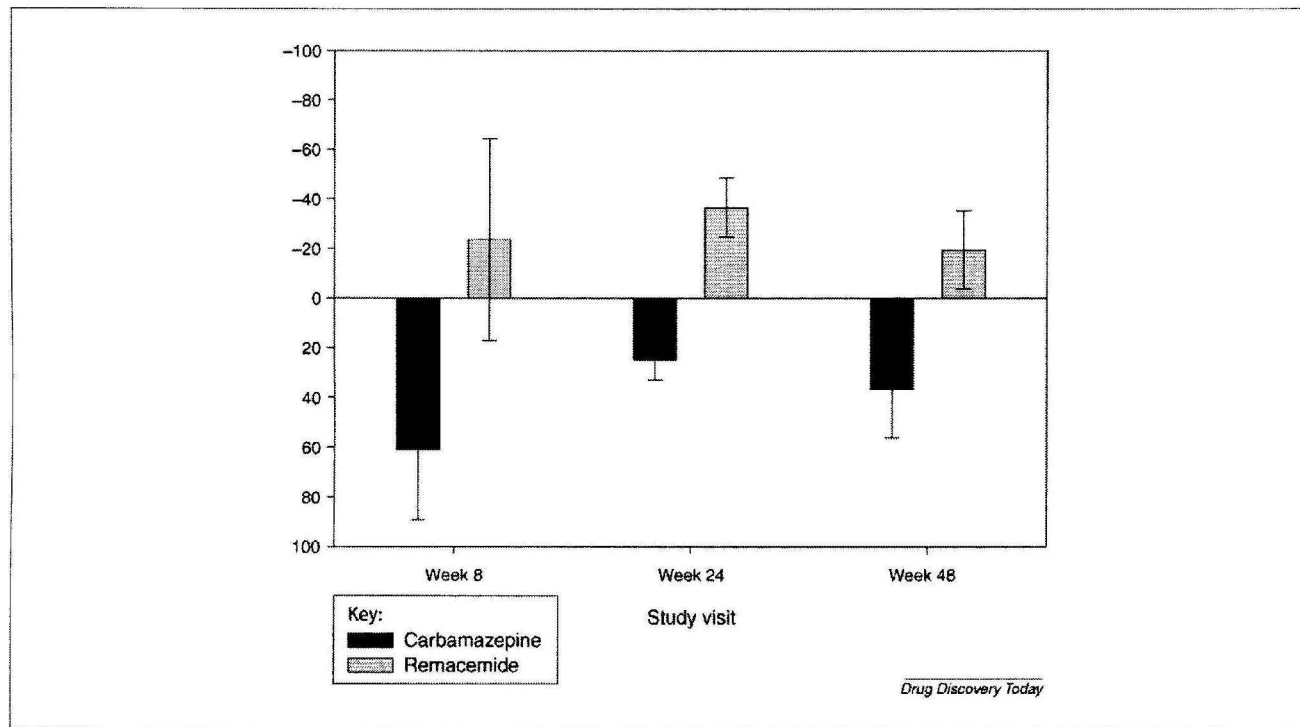
[Edgar CJ 2008]

Nécessité d'une évaluation de la cognition chez l'enfant

- pathologies avec dysfonction cognitive
- médicaments avec retentissement cognitif ex. antiépileptiques
  - cognition (attention, apprentissage verbal, mémoire, lecture etc..) et comportement sont les plus importants déterminants après le contrôle des crises
  - topiramate altère la cognition chez adulte; enfant??
  - racémique vs CBZ moins de retentissement cognitif

Aussi important que chez l'adulte car retentissement sur le développement

Proposition d'outils d'évaluation selon les classes d'âge



**FIGURE 1**

Attentional effects of carbamazepine versus remacemide during multiple dosing in newly diagnosed epilepsy. Mean ( $\pm$ SEM) change from pre-dose baseline in reaction time: power of attention measure (ms) from the CDR system.

Edgar CJ, Drug Discov today 2008

# Exemples de la cancérologie

[Prichard-Jones 2008]

Avant la loi 70% des enfants étaient inclus dans les essais et la survie a augmenté

La loi ralentit considérablement la mise en place des essais par sa nécessité d'harmonisation

- tous européens voire internationaux (peu de patients)
- interprétation et exigences différentes des autorités nationales sur ce qu'il faut faire pour les anciens médicaments utilisés hors AMM

# Exemples de la cancérologie

[Prichard-Jones 2008]

Optimisation du tt : France, Italie pas "essai", UK essai mais tous demandent consentement

Nécessité d'un seul promoteur européen pour Allemagne pas pour Italie et France

Assurance : coûts ont augmenté variablement selon pathologie et pays

- France 5.5 E/patient tumeur de Wilms  
117 E/patient rhabdomyosarcome
- Suisse 77 E quel que soit l'essai
- Allemagne 50 à 100 selon les risques

Pharmacovigilance : produit en investigation différent ou non du hors AMM : excessif?!!

Galénique

Consentement 2 parents ou 1

(4 pays) comité éthique par pays ou international : spécifique

# Conclusions



Recherche en pédiatrie est devenue une priorité mondiale

Structures et moyens mis en place

- Registres essais : européens EudraCT, USA, etc...
- Portail unique pour les essais OMS

Réflexions

- Ethique : finalité et priorité en pédiatrie
- Consentement/ autorisation

# Essais versus pratique

Si décès : idem pratique mais plus médiatisé

Succès moins mis en avant que accidents

Meilleur moment pour faire essai pédiatrique

tôt dans développement si maladie que pédiatrique  
grave  
sans alternative

sinon plus tard

# Comment améliorer le peu d'enfants dans les essais :

Il est démontré que les inclus, y compris des groupes témoins, ont un meilleur pronostic que le même malades non inclus: mieux soignés car comparateur optimal et mieux surveillés : survie 5 ans LAL est passée de 25% à 70%: donc il convient de mieux expliquer

<b>Médecin</b>	conflit rôle soignant / investigateur
<b>Parent</b>	peur
<b>Enfant</b>	plus de consentement aux urgences enfant tous acceptant
<b>Essai</b>	compliqué (plan expérimental, etc... essai pragmatique plus facile

USA : 50% enfants ayant un cancer sont dans essai vs 3% adultes