

Corny J¹, Bailey B², Lebel D¹, Bussièrès JF^{1,3}

¹Pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal, ² Urgence, CHU Sainte-Justine, Montreal ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

INTRODUCTION

- En réponse au manque de médicaments approuvés en pédiatrie, les agences gouvernementales ont implanté des réglementations pédiatriques depuis 1997
- Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a mis en place le *Modernization Act* en 1997, suivi du *Best Pharmaceuticals for Children Act* en 2002 et du *Pediatric Research Equity Act* en 2003
- En Europe, la European Medicines Agency a implanté en 2007 la *EU Paediatric Regulation*
- L'ensemble de ces réglementations obligent les fabricants à réaliser des études cliniques chez les enfants et à développer des formulations adaptées
- Au Canada, aucune mesure semblable n'a été mise en place

OBJECTIF

Plusieurs années après l'implantation de ces mesures, nous avons voulu **évaluer les utilisations de médicaments sur une base *unlicensed* et *off-label* en pédiatrie avant/après l'implantation de ces initiatives**

MÉTHODOLOGIE

- Revue de littérature des utilisations de médicaments sur une base *unlicensed* et *off-label* (Pubmed® et Google Scholar® de 1985 à 2014).
- Les résumés pertinents ont été sélectionnés et les articles lus et inclus s'ils évaluaient les utilisations de médicaments sur une base *unlicensed/off-label*, avec une description complète du lieu et de la population de l'étude
- Les articles inclus ont été divisés en trois groupes :

	Études réalisées en Europe (avant/après EU Paediatric Regulation)
	Études réalisées aux États-Unis (avant/après réglementations pédiatriques)
	Études réalisées ailleurs dans le monde

RÉSULTATS

- Des 48 articles identifiés, 27 ont été inclus
- Il semble que la EU Paediatric Regulation ait eu un impact positif sur les utilisations *unlicensed* et *off-label* en pédiatrie en Europe, comme le suggère le tableau 1 ci-dessous
- Pour les États-Unis, nous n'avons pas retrouvé suffisamment d'études pour pouvoir conclure à une différence après implantation des réglementations pédiatriques
- Dans les autres pays du monde, pour lesquels aucune réglementation pédiatrique ne semble être actuellement en place, les taux d'utilisation de médicaments *unlicensed* et *off-label* restent importants.

Tableau I. Utilisations de médicaments sur une base *unlicensed* et *off-label* en pédiatrie en Europe avant et après l'entrée en vigueur de la EU Paediatric Regulation

Variables	Avant entrée en vigueur de la EU Paediatric Regulation (2007)		Après entrée en vigueur de la EU Paediatric Regulation (2007)	
	Hôpital	Ambulatoire	Hôpital	Ambulatoire
Utilisations de médicaments <i>unlicensed</i>	0,2—36 %	0,3—16,6 %	11,4 %	1,26—6,7 %
Utilisations de médicaments <i>off-label</i>	18—66 %	10,5—37,5 %	33,2—46,5 %	3,3—13,5 %

➔ **Diminution des utilisations de médicaments *unlicensed* et *off-label* en pédiatrie depuis 2007 ; il semble que la EU Paediatric Regulation ait un impact positif sur ces utilisations en pédiatrie, autant en milieu hospitalier qu'en ambulatoire**

Tableau II. Utilisations de médicaments sur une base *unlicensed* et *off-label* en pédiatrie aux États-Unis et dans les autres pays du monde

Variables	États-Unis		Autres pays du monde	
	Hôpital	Ambulatoire	Hôpital	Ambulatoire
Utilisations <i>unlicensed</i>	Aucune donnée	Aucune donnée	11—27,3 %	8 %
Utilisations <i>off-label</i>	43 %	21 %	25—47 %	26 %

DISCUSSION

Raisons d'utilisations de Rx *unlicensed*

- Aucune demande d'avis de conformité faite par le fabricant
- Délais administratifs d'obtention de l'avis de conformité
- Rejet de la demande d'avis de conformité par les autorités
- Ruptures d'approvisionnement
- Disponibilité d'une formulation pédiatrique dans un autre pays

Raisons d'utilisations de Rx *off-label*

- Délais des réglementations pédiatriques
- « Vieux » médicaments non étudiés en pédiatrie
- Complexité de réaliser de la recherche clinique en pédiatrie
- Monographies ne sont pas mises à jour selon les nouvelles données publiées
- Manque de disponibilité de formulation pédiatrique

Impact des utilisations de Rx *unlicensed* et *off-label*

- Effets indésirables associés aux utilisations de médicaments *unlicensed* et *off-label*
- Erreurs médicamenteuses associées aux utilisations de médicaments *unlicensed* et *off-label*

Que doit-on faire?

- Inform**er les patients de l'utilisation de ces médicaments *unlicensed* et *off-label*
- Assurer** une surveillance systématique et prospective des effets indésirables de ces médicaments
- Assurer** une surveillance systématique de l'efficacité de ces médicaments afin de discuter avec une équipe multidisciplinaire de leur pertinence
- Partager** les connaissances sur ces utilisations entre les différents centres pédiatriques

CONCLUSION

- Les initiatives gouvernementales pour améliorer la recherche clinique pédiatrique semblent avoir un effet bénéfique sur les utilisations de médicaments sur une base *unlicensed* et *off-label* en Europe.
- Aucune conclusion n'a pu être tirée pour les autres pays
- Il est important d'informer les patients de ces utilisations non conformes aux avis de conformité et d'assurer une surveillance systématique de l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments
- Dans ce cadre, nous avons développé un mode de gestion des médicaments émergents au sein de notre établissement permettant de surveiller l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, ainsi que les médicaments très coûteux ¹

¹ Corny J, Tanguay C, Pelletier E, Lebel D, Bussièrès JF. Encadrement de l'émergence des médicaments dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014;21(2):e308-e337