

Nitisinone – pharmacologie, toxicité et circuit du médicament

Suzanne Atkinson, B Pharm, MSc
Pharmacienne

Adjointe aux services pharmaceutiques et unité de recherche
en pratique pharmaceutique
CHU Sainte-Justine



Objectifs

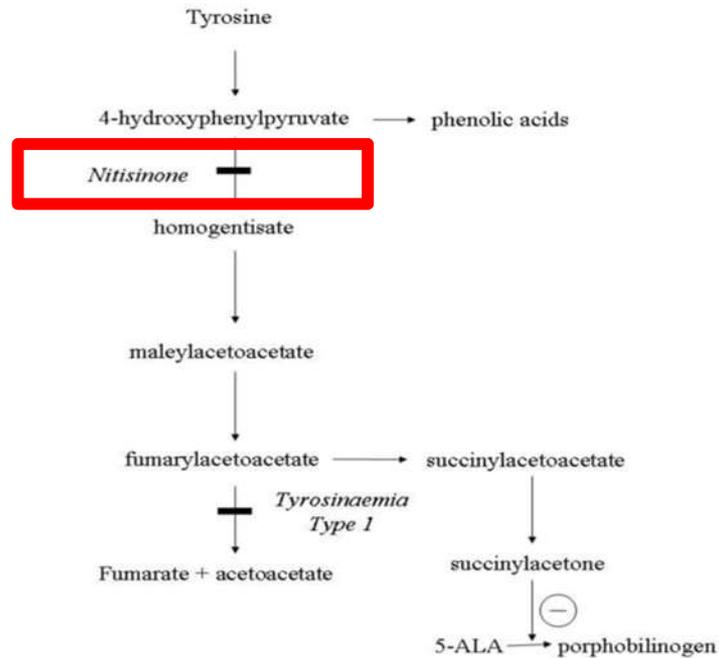
- Revoir les données disponibles dans la littérature sur la pharmacocinétique animale et humaine de la nitisinone.
- Décrire la cohorte de patients du CHU Sainte-Justine.
- Discuter des enjeux présents et futurs liés au circuit du médicament de la nitisinone.

Nitisinone (Orfadin®)

- Du NTBC à la nitisinone....
 - 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione
 - Développé initialement comme herbicide
 - Inhibiteur de l'enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase (HPPD)
 - HPPD impliquée dans le catabolisme de la tyrosine
 - Études toxicologiques animales par Edward Lock (UK)
 - Rencontre entre Lock et Lindstedt (Suède)
 - Première tentative d'utilisation chez un nouveau-né en février 1991
 - Approuvé par la FDA en 2002 et Agence Européenne du Médicament (EAM) en 2005 ; non approuvé au Canada par Santé Canada jusqu'à maintenant

Dégradation de la tyrosine

Fig 1: Tyrosine degradation pathway: HT1 is caused by a defect in the fumarylacetoacetase. Succinylacetone is a potent inhibitor of 5-aminolaevulinate dehydratase. Nitisinone inhibits 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase reducing flux through the pathway.



Mécanisme d'action

- Le NTBC forme un complexe avec l'enzyme HPPD qui empêche l'enzyme de transformer le 4-hydroxyphenylpyruvate
 - Inhibition réversible
 - Le complexe NTBC-HPPD se dissocie avec un T1/2 vie de 63 heures in vitro
 - Chez le rat, une dose unique de 0,1 mg/kg NTBC inhibe complètement en moins d'une heure l'enzyme HPPD
 - Par la suite, lente reprise de l'enzyme avec seulement 40-50% de l'activité après 4 jours post-dose
 - Élévation marquée des taux plasmatiques de tyrosine
 - Retour à la normale des taux plasmatiques de tyrosine en 48 heures

Pharmacocinétique et toxicologie animale

- Les premières études faites chez le rat dans l'évaluation toxicologique du NTBC en tant qu'herbicide démontrent que des doses répétées causent rapidement une toxicité oculaire soit des lésions à la cornée. (Robinson 1995)
- Edward Lock étudie spécifiquement la distribution tissulaire du NTBC et la toxicité oculaire chez le rat (1996), la souris (2000).
 - Distribution tissulaire
 - Post dose unique de 0,1 mg/kg ou 10 mg/kg, NTBC radioactif se retrouve principalement au foie et aux reins (dans une moindre mesure), de façon prolongée
 - Détection à des concentrations stables pendant 4 jours post dose à 0,1 mg/kg
 - Détection à des concentrations stables pendant 7 jours post dose à 10 mg/kg

Distribution tissulaire chez le rat

- Dose unique de 0,1 mg/kg
- Environ 50% de la dose administrée est distribuée au foie et persiste pendant 4 jours

TABLE 2
Distribution of Radiolabel from NTBC in Rat Tissues after a Single Oral Dose of 0.3 $\mu\text{mol/kg}$ body wt

Tissue	Tissue concentration (pmol equiv/ml or g wet wt)								
	Time after dosing								
	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2 days	3 days	4 days	
Plasma	24.5 \pm 2.3 ^a	70.5 \pm 19.6	46.0 \pm 8.3	97.3 \pm 25.6	<1	<1	<1	<1	<1
Cornea	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Remainder of eye	4.6 \pm 1.0	8.4 \pm 2.0	11.8 \pm 3.6	14.1 \pm 4.0	<1	<1	<1	<1	<1
Extraorbital lacrimal gland	15.0 \pm 1.6	22.7 \pm 3.6	17.2 \pm 3.3	27.0 \pm 4.5	<1	<1	<1	<1	<1
Harderian gland	26.5 \pm 2.3	49.0 \pm 11.2	67.0 \pm 10.7	197.5 \pm 27.0	85.5 \pm 6.8	29.7 \pm 3.2	8.3 \pm 1.9	<1	<1
Liver	2130 \pm 214	2633 \pm 201	3232 \pm 124	3317 \pm 117	3425 \pm 123	2717 \pm 59	2521 \pm 322	2161 \pm 284	2161 \pm 284
Kidney	939 \pm 77	947 \pm 34	1055 \pm 69	992 \pm 44	967 \pm 53	947 \pm 36	964 \pm 24	881 \pm 24	881 \pm 24
Lung	17.4 \pm 2.7	27.0 \pm 6.7	21.5 \pm 5.4	27.1 \pm 5.7	<1	<1	<1	<1	<1
Brain	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1

^a Values are means \pm SE with four animals per time point.

Distribution tissulaire chez la souris

- Dose unique de 10 mg/kg

Table 1

Distribution of radiolabel from NTBC in mouse tissues after a single dose of 30 $\mu\text{mol/kg}$ body weight (10mg/kg)^a

Tissue	Tissue concentration (nmol equiv/ml or g wet weight)							
	Time after dosing							
	2 h	4 h	8 h	24 h	2 days	3 days	4 days	7 days
Plasma tyrosine ^b (nmol/ml)	525 \pm 27	628 \pm 34	666 \pm 66	436 \pm 69	231 \pm 21	171 \pm 16	189 \pm 20	134 \pm 5
Plasma	43.1 \pm 3.3	24.3 \pm 3.5	9.3 \pm 0.9	1.0 \pm 0.1	0.52 \pm 0.01	0.38 \pm 0.02	0.25 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01
Eye	5.7 \pm 0.5	2.6 \pm 0.3	1.1 \pm 0.1	0.20 \pm 0.02	0.11 \pm 0.04	0.07 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	<0.05
Harderian gland	14.6 \pm 1.0	6.8 \pm 0.9	2.6 \pm 0.2	0.40 \pm 0.04	0.15 \pm 0.05	0.13 \pm 0.02	0.13 \pm 0.04	<0.05
Liver	40.4 \pm 2.1	25.9 \pm 0.8	15.5 \pm 1.9	8.2 \pm 0.7	8.3 \pm 0.2	9.3 \pm 0.1	7.2 \pm 0.4	7.4 \pm 0.8
Kidney	46.0 \pm 1.9	24.7 \pm 2.7	10.1 \pm 0.7	1.5 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	0.61 \pm 0.06	0.63 \pm 0.04
Lung	3.7 \pm 0.2	3.6 \pm 0.4	1.4 \pm 0.2	0.45 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.21 \pm 0.04	0.10 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01

^a Values are mean \pm SE with four animals per time point.

^b Control plasma tyrosine values at 4 h were 98 \pm 11 (4) and at 7 days 115 \pm 9 (3) nmol/ml.

Pharmacocinétique et toxicologie animale

- Toxicité oculaire chez le rat
 - lésions à la cornée
 - après 6 semaines d'administration quotidienne
 - chez 38 % des cobayes avec une dose de 0,1 mg/kg
 - chez 75 % des cobayes avec une dose de 10 mg/kg
 - pas d'accumulation de NTBC au niveau de l'humeur aqueuse
 - augmentation marquée de la concentration de tyrosine dans l'humeur aqueuse
 - lésions seraient secondaire à une tyrosinémie oculaire
- Toxicité oculaire chez la souris
 - Aucune lésion rapportée chez la souris malgré une augmentation de la concentration de tyrosine dans l'humeur aqueuse
 - Tyrosinémie par ailleurs moins importante que chez le rat

En bref – chez l'animal

- Le NTBC inhibe l'enzyme HPPD ce qui entraîne une tyrosinémie.
- On note une distribution marquée et prolongée du NTBC dans les tissus du foie et du rein.
- L'accumulation de tyrosine dans l'humeur aqueuse à des concentrations qui se rapprochent de son point de solubilité crée des lésions oculaires réversibles chez le rat et le chien mais pas chez la souris, le lapin ou le singe.
- Les lésions oculaires ne sont probablement pas la conséquence unique de la tyrosinémie oculaire. D'autres mécanismes ou facteurs sont probablement impliqués.

Pharmacocinétique chez l'homme

- NTBC inhibe aussi l'enzyme HPPD chez l'homme
 - Lindsteadt cherche un traitement pour la tyrosinémie héréditaire de type I
- 5 cas traités en Suède avec des résultats spectaculaires
- Lindsteadt coordonne une étude internationale qui inclut plus de 350 patients (NTBC International Study Group)
- Approuvé et commercialisé aux États-Unis et en Europe sans étude de phase II, III et IV.

Pharmacocinétique chez l'homme

- Une étude chez 10 volontaires sains
- Objectif: Comparer la biodisponibilité de la formulation en capsule vs en liquide
 - Hommes, 19-39 ans
 - Une dose en capsule ou en liquide de 1 mg/kg par voie orale suivi d'une deuxième dose 14 jours plus tard à partir de l'autre formulation
- Absorption rapide
 - T_{max} : environ 3 heures
- T_{1/2} vie: 54 heures (\pm 39-86 heures)
- Comparaison des ASC: formulations bioéquivalentes
- Aucun effet secondaire

Pharmacocinétique chez l'homme

- Absorption
 - > 90 % biodisponibilité voie orale
 - Idéalement, toujours de la même façon (avec ou sans nourriture)
 - Pas de données sur l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité
- Distribution
 - Aucune autre donnée que les études animales
- Métabolisme
 - Métabolisé de façon mineur au CYP 3A4
 - Aucune étude formelle et aucune interaction rapportée
 - Inhibiteur faible du CYP2C9
 - Risque théorique d'interaction avec les médicaments métabolisés au CYP2C9
- Élimination
 - Rénale
 - Aucune recommandation pour un ajustement en IH ou en IR
 - $T_{1/2}$ vie : 52 heures

Innocuité

- Généralement, la nitisinone présente un profil sécuritaire et est très bien tolérée
- Toxicité oculaire chez l'humain
 - Différences entre les espèces animales: effet incertain chez l'humain
 - Diète restreinte en tyrosine et phénylalanine permet de limiter hypertyrosinémie
 - Quelques effets oculaires transitoires rapportés chez un nombre limité de patients
 - photophobie, opacité cornéenne, irritation
 - un cas de cristaux oculaires et photophobie après 8 mois de traitement qui se sont résorbés avec 24 heures de diète stricte (Larochelle *et al.* 2012)
- Toxicité hématologique
 - Rares cas transitoires de leucopénie et thrombocytopénie rapportés

Grossesse et allaitement

- Études chez embryon/fœtus de souris et de lapin
 - Souris
 - ossification incomplète chez le fœtus et diminution du taux de survie des petits à 0,4 X dose humaine (1 mg/kg/jour)
 - réduction du taux de survie et ralentissement de la croissance des petits à des doses 125 X et 25 X respectivement plus forte que la dose chez l'homme
 - tendance à effet négatif sur la survie à partir de 5 mg/kg/jour
 - Lapin
 - ossification incomplète chez le fœtus à 1,6 X dose humaine (1 mg/kg/jour)
 - effet dose-dépendant sur survenue malformations (hernie ombilicale et gastroschisis) à partir de 2,5 X la dose humaine (2 mg/kg/jour)
- Trois cas d'exposition chez la femme
 - Aucune malformation rapportée; développement normal des enfants
 - Un cas où le BB, atteint, a été "traité" in utero
 - Décision selon risques vs bénéfices...
- Lait maternel
 - Rat
 - Détecté dans le lait maternel
 - Réduction du poids moyen des petits et toxicité oculaire
 - Poids moléculaire compatible avec passage dans le lait maternel
 - Pas recommandé pendant allaitement si bébé non atteint
 - ? Si bébé HT1

Posologie - dose

- Monographie suggère 1 mg/kg/jour et augmenter ad 2 mg/kg/jour selon normalisation ou non des paramètres de suivi
 - 35 mg/m²/jour serait adéquat chez l'adulte
- Variation dans les dosages plasmatiques de NTBC visés
 - Holme (2006) vise 30-50 umol/L
 - Herebian (2009) vise 50-150 umol/L
 - Prieto (2011) vise 15-40 umol/L
 - Mitchell (CHUSJ) vise 50-100 umol/L
- El-Karaksy (2010) rapporte 4 cas traités à doses plus faibles
 - Doses entre 0,5 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour
 - Visait absence de succinylacétone urinaire et sanguin
 - Suivi sur 27 mois seulement
- D'Eufemia *et al* (2011) rapporte un cas traité à dose plus faible
 - Pt recevait 1 mg/kg/jour pendant 114 mois
 - diminution à 0,55 mg/kg/jour
 - taux sanguin NTBC supérieur a 30 umol/l
 - succinylacétone urinaire indétectable
 - sans complications

Posologie - fréquence

- Problème d'observance rapporté
 - Masurel-Paulet (2008) - problème de compliance dans 17% des cas sans complication
- Schulne (2012) rapporte des cas prenant la nitisinone une fois par jour
 - 7 patients qui prenaient BID changés à DIE
 - 2 nouveaux débutés à DIE d'emblée
 - Pas de changement sur les concentrations plasmatiques de NTBC ni sur la dose moyenne quotidienne pour obtenir des concentrations sanguines de 50 umol/L
 - Analyse pharmacocinétique démontre une stabilité dans les concentrations sanguines sur 24 heures
 - Administration unquotidienne pourrait améliorer l'observance et ultimement permettre un meilleur contrôle métabolique
- Dernières recommandations de traitement
 - administration DIE étant donné la longue demi-vie
- CHUSJ (2015)
 - tous les patients sont traités BID
 - étude possible à venir
 - intérêt des patients ?

En somme ...

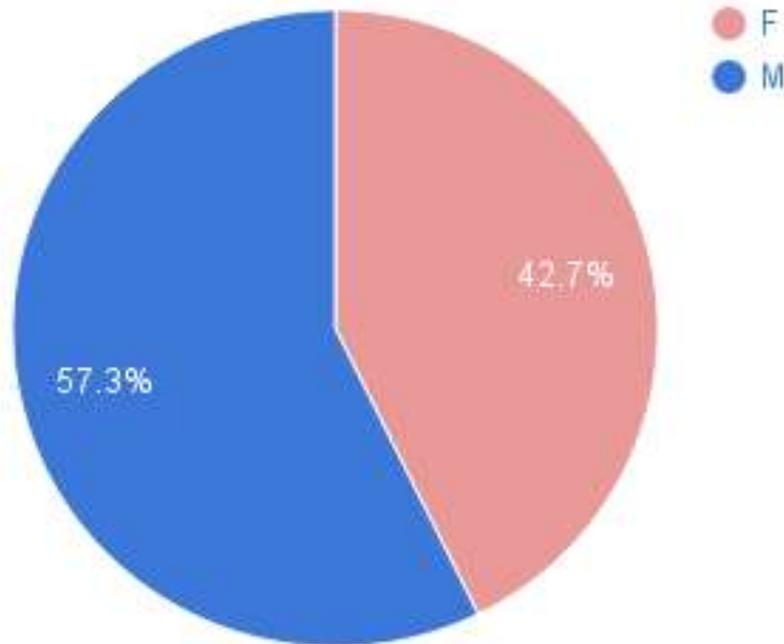
- Une forme orale liquide bioéquivalente a été développée mais n'est pas utilisée
 - Pourrait faciliter l'administration des doses chez les jeunes enfants
- Il sera intéressant de connaître et partager les cas de grossesse à venir
- Il est pertinent de réévaluer (sous la forme d'une étude) si possible/pertinent d'administrer le médicament 1 fois par jour plutôt que 2 fois par jour
- Le rapport avantage-coût suggère de chercher la dose optimale
 - possibilité d'étudier les retombées d'une dose inférieure à 1mg/kg/jour avec l'objectif de viser des taux urinaires et sanguins indétectables de succinylacétone

Cohorte Québec 2015

- 97 patients inclus dans la cohorte depuis 1994
 - 8 patients greffés qui ne sont plus traités avec la nitisinone
- Au 15 septembre 2015:
 - **89** patients traités avec nitisinone et restriction alimentaire en tyrosine et phenylalanine
 - suivis par l'équipe du CHU Sainte-Justine, en collaboration avec les médecins traitants régionaux
 - Québec (CHUQ)
 - Saguenay (CIUSS Saguenay-Lac-Saint-Jean)
 - Montréal (CUSM)

Cohorte Québec 2015

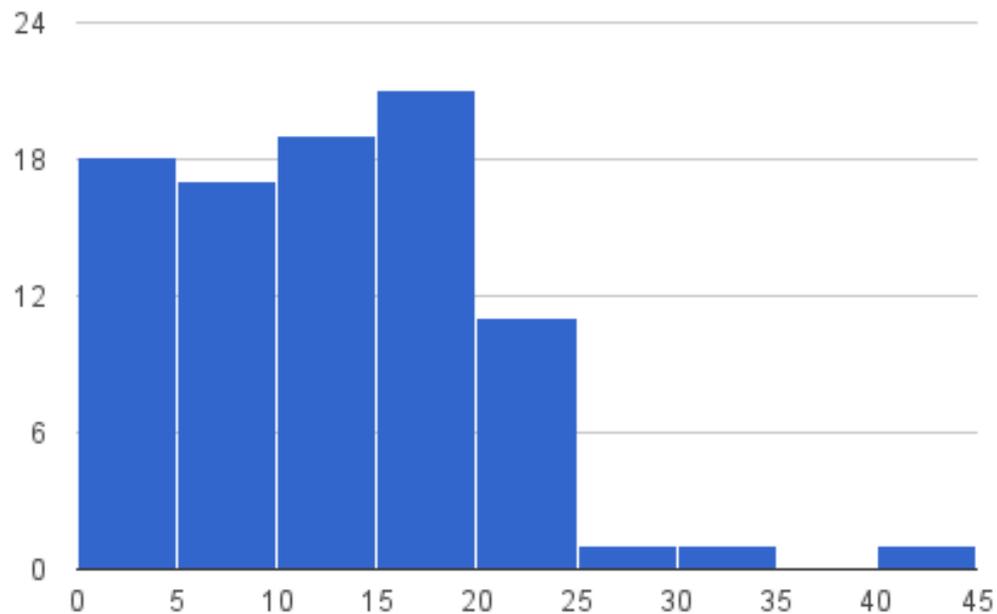
Répartition sexe



Cohorte Québec 2015

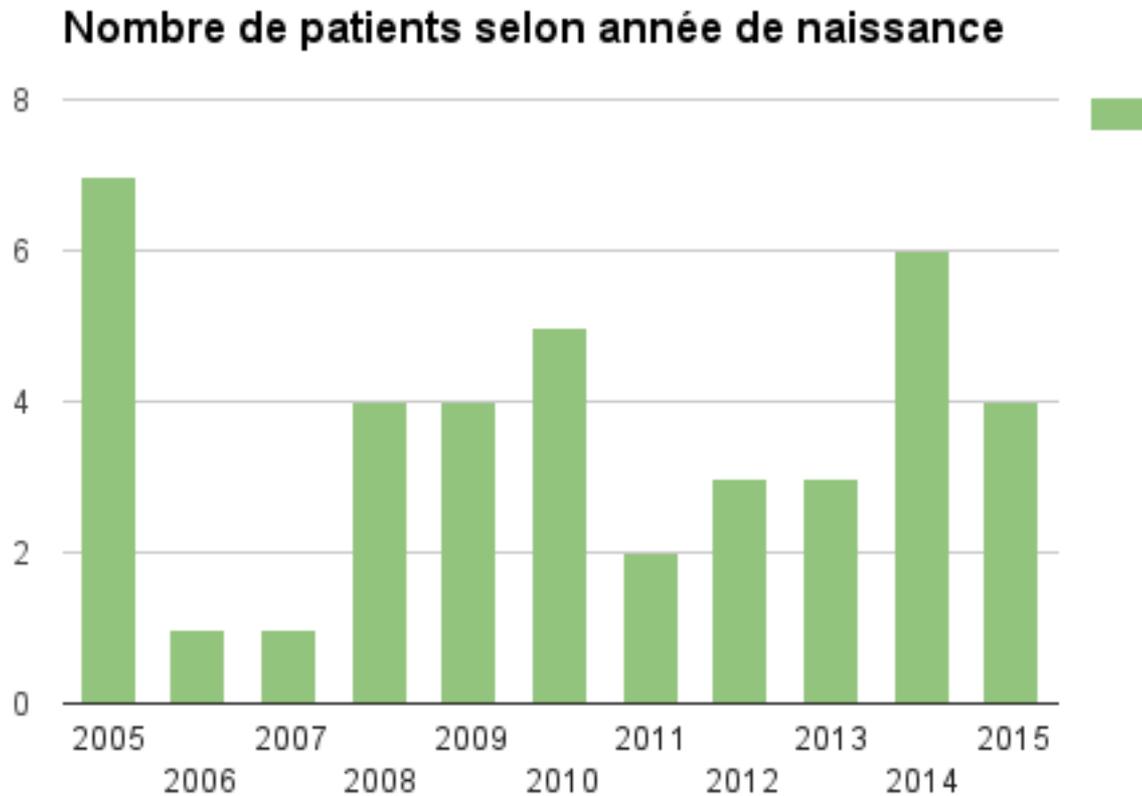
- Moyenne = 12,1 ans

Répartition des patients selon leur âge au 15-09-2015



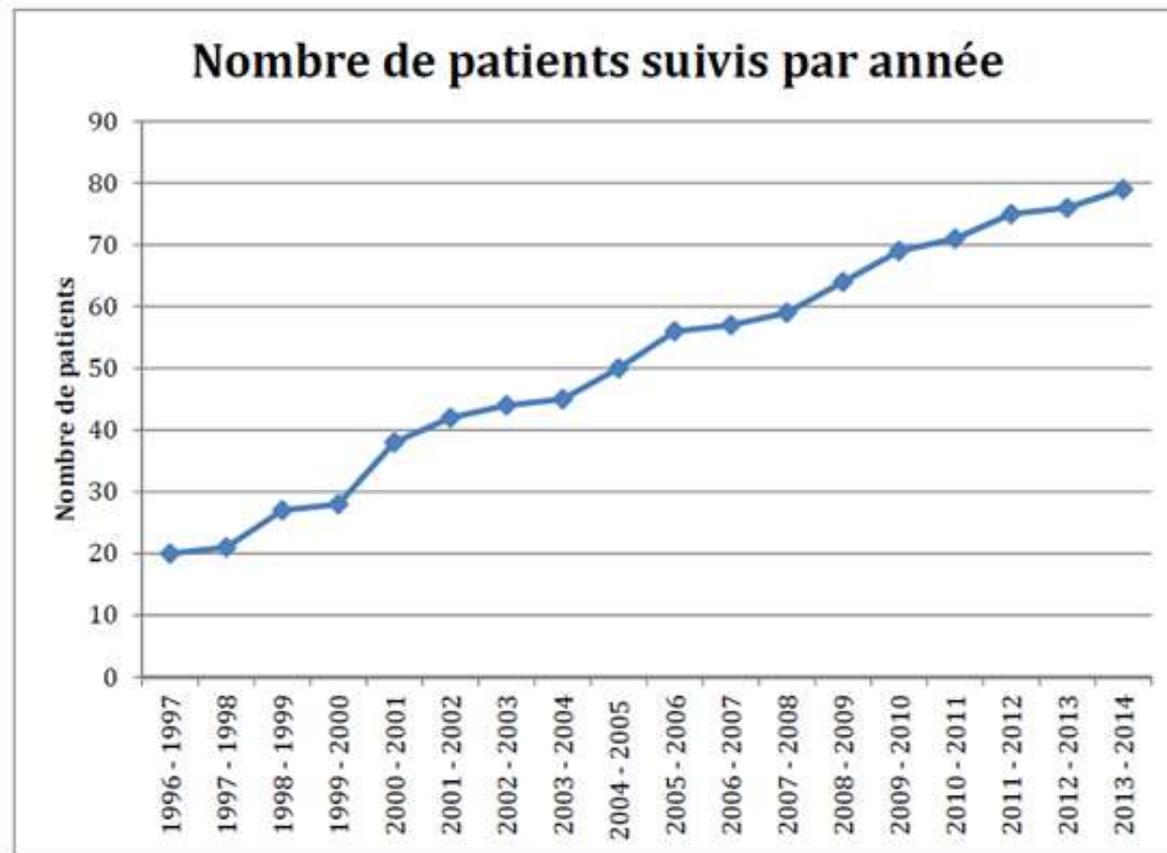
Cohorte Québec 2015

- 40 nouveaux cas dans les 10 dernières années

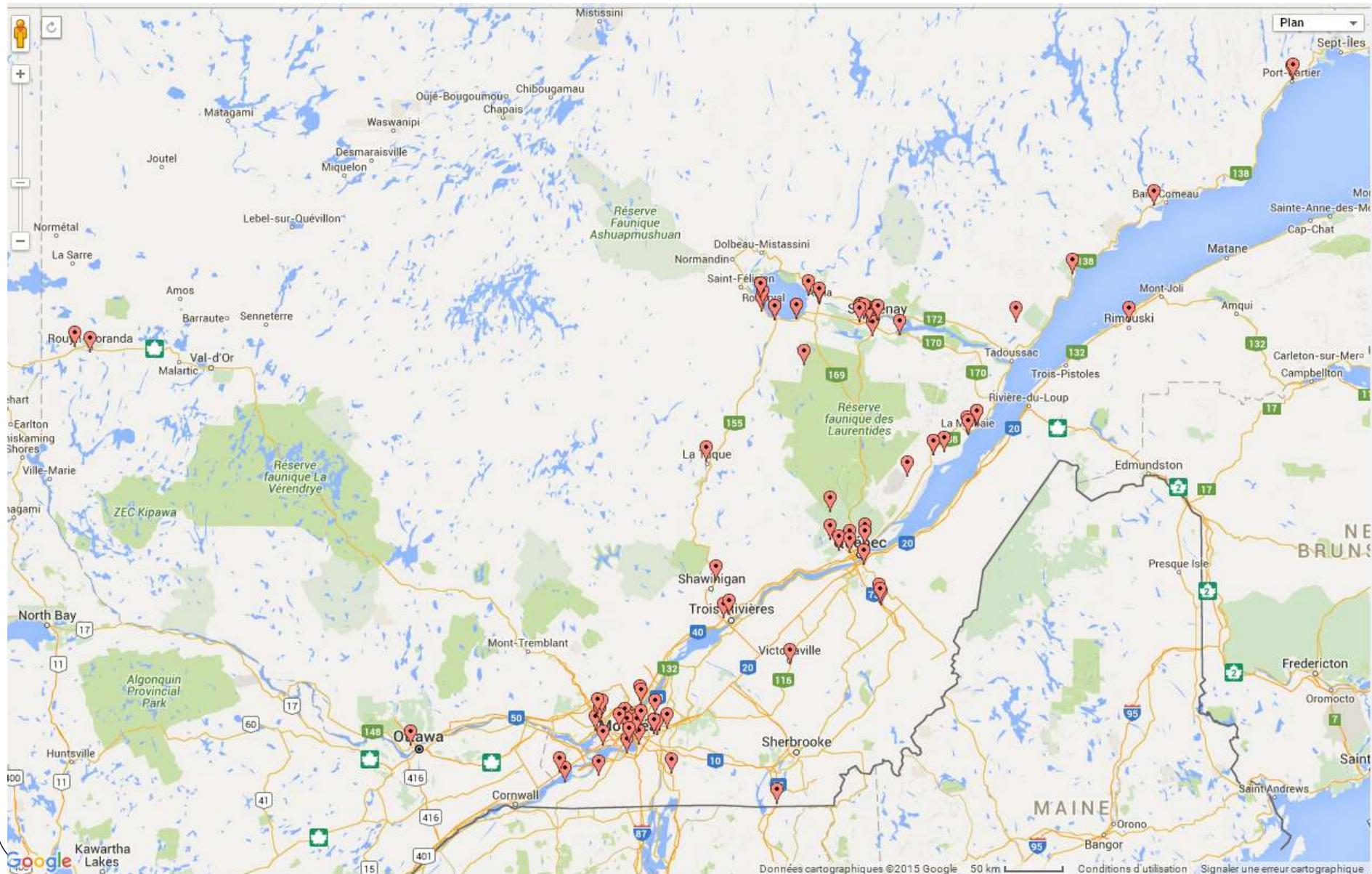


Cohorte Québec 2015

Figure 1 – Nombre de patients suivis et traités par le Programme national de la tyrosinémie de type 1 au Québec traités par l'équipe du CHU Sainte-Justine

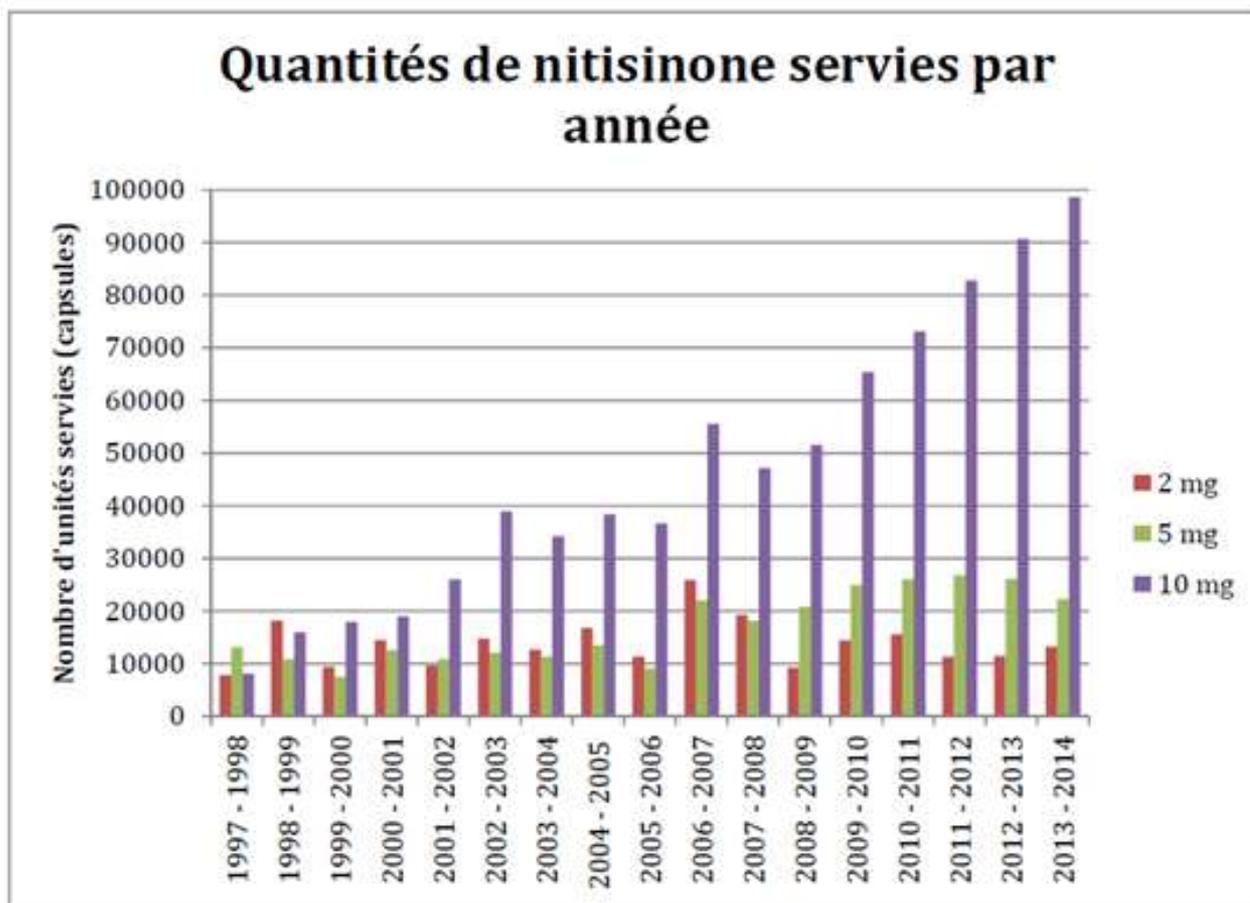


Cohorte Québec 2015



Cohorte Québec 2015

Figure 2 – Nombre de capsules de nitisinone dispensées par teneur par exercice financier de patients traités par le Programme national de la tyrosinémie de type 1 Québec



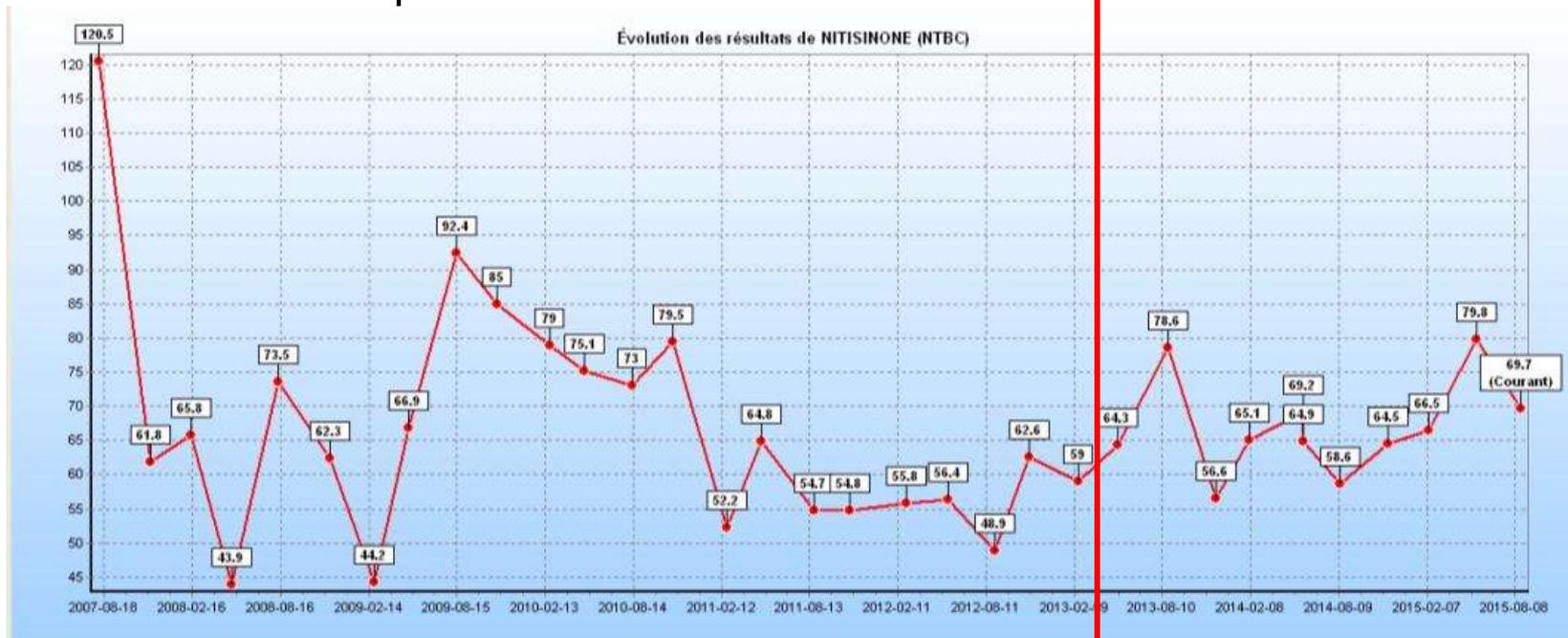
REF.

Cohorte Québec 2015

- Dose de départ: 2 mg/kg/jour en deux prises
- Concentration plasmatique visée: entre 50 et 100 umol/L
- Dose absolue la plus importante administrée présentement:
72 mg/jour (0.8 mg/kg/jour)
- Dose moyenne de la cohorte = 1,07 mg/kg/jour

Monitoring de la concentration plasmatique

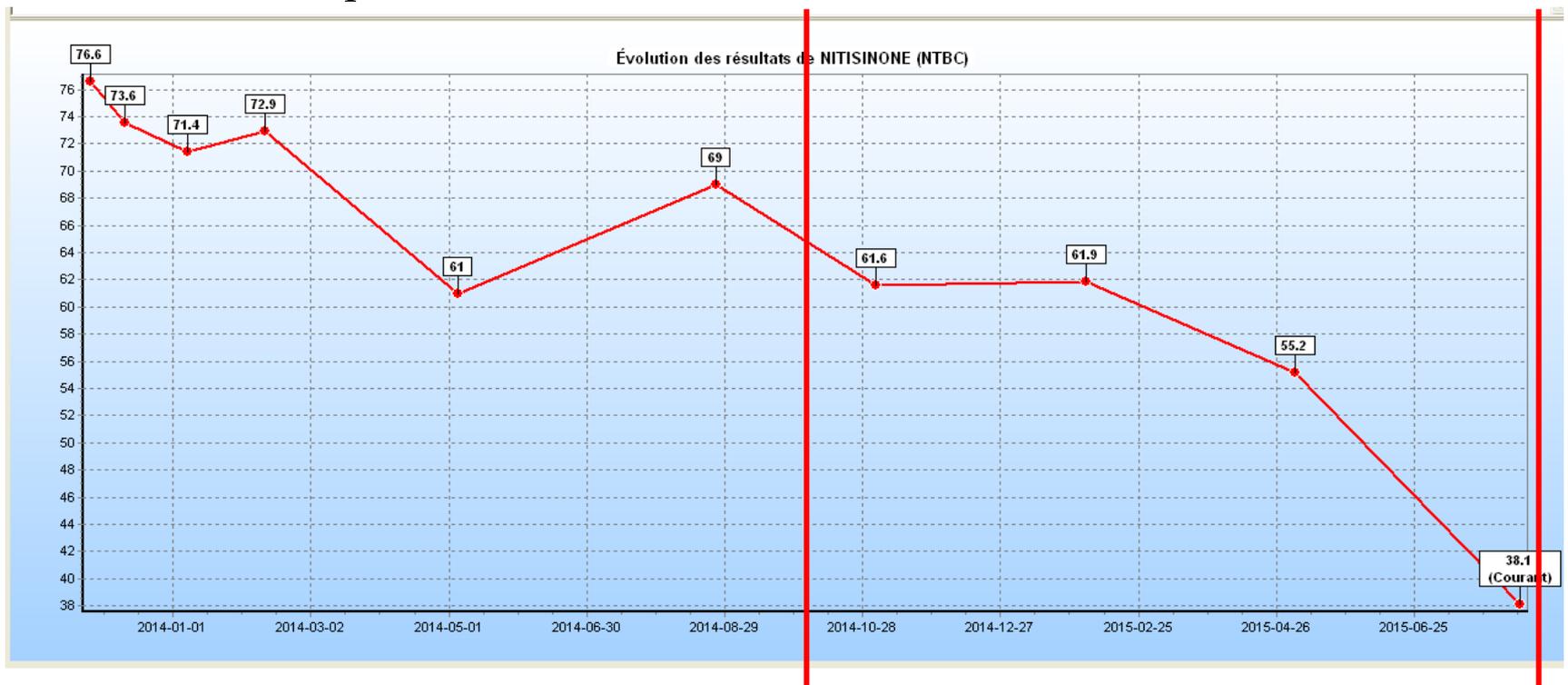
- Jeune adulte avec dosages plasmatiques stables
- Dernier ajustement de dose remonte à avril 2013 (0,94 mg/kg/jr)
- Pas de problème d'observance connu



Augmentation de la dose

Monitoring de la concentration plasmatique

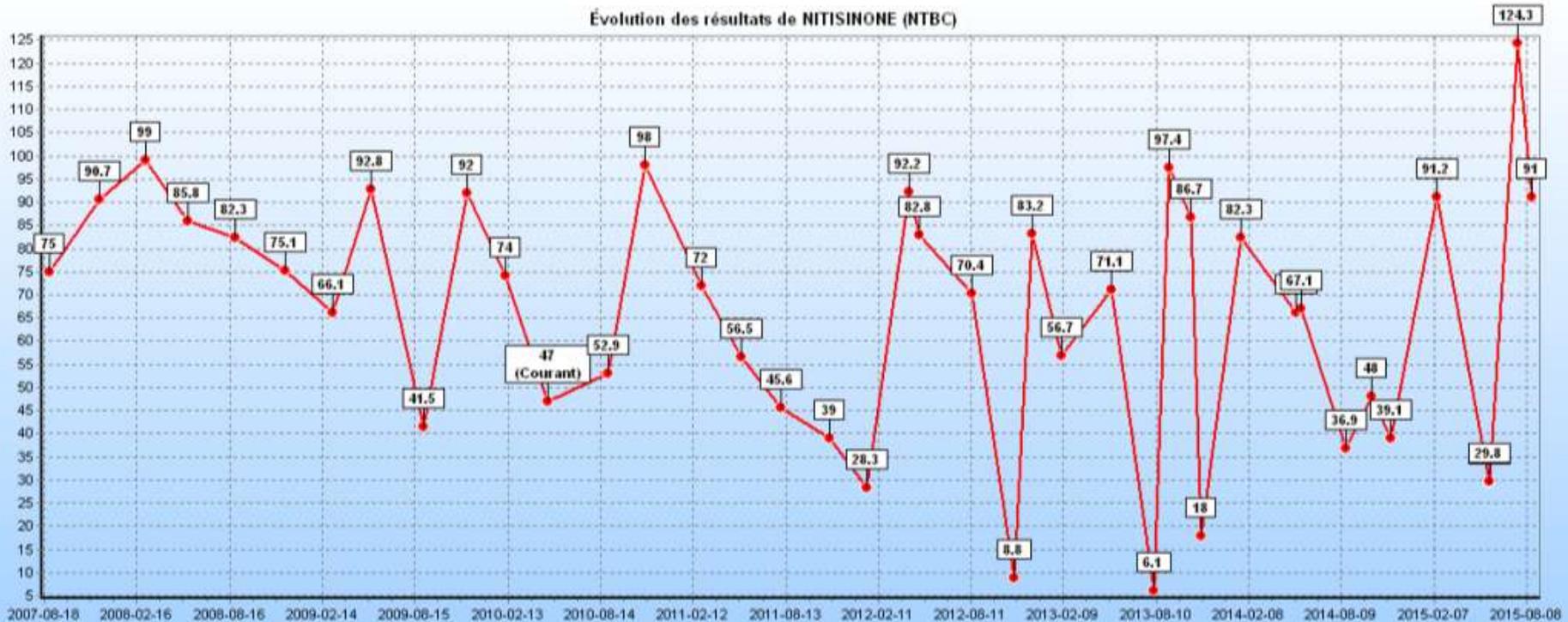
- Jeune enfant avec dosages plasmatiques stables mais diminution au dernier prélèvement
- Dose augmentée à 17 mg suite au dernier dosage (2 mg/kg/jr)
- Pas de problème d'observance connu



Monitoring de la concentration plasmatique

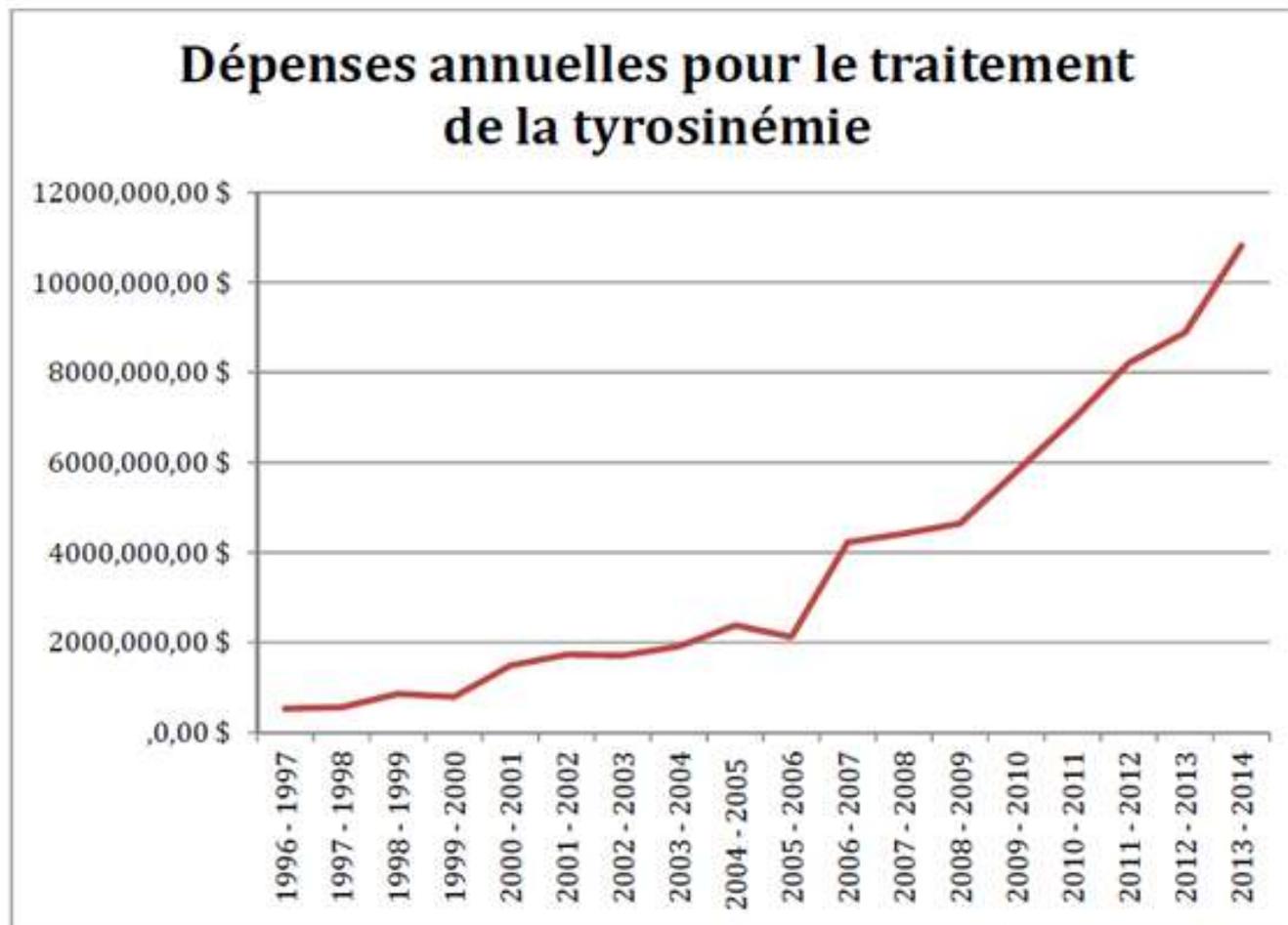
- Jeune adulte avec dosages plasmatiques fluctuants
- Inobservance connue

Évolution des résultats de NITISINONE (NTBC)



Cohorte Québec 2015

Figure 3 – Dépense en nitisinone (\$CAD) par exercice financier de patients traités par le Programme national de la tyrosinémie de type 1 au Québec



REF

Cohorte Québec 2015

- Coût par capsule
 - 10 mg :
 - 5 mg :
 - 2 mg :
- Coût annuel moyen par patient
 - Au 31 mars 1997: 35 611 \$
 - Au 31 mars 2007: 68 920 \$
 - Au 31 mars 2015: 134 830 \$
- augmentation des coûts de la nitisinone
 - Taux de change USD\$ vs \$CAN
- augmentation de la taille de la cohorte
 - 49 patients en 2004 vs 89 en 2015
- augmentation du poids des patients et donc des doses administrées

Étude coût-conséquence

This single copy is for your personal, non-commercial use only.
For permission to reprint multiple copies or to order presentation-ready copies for distribution, contact CJPHP at cjphp@ccp.ca.

ORIGINAL RESEARCH

Cost-Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I

Mariève Simoncelli, Johanne Samson, Jean-François Bussières, Jacques Lacroix, Marc Dorais, Renaldo Battista, and Sylvie Perreault

ABSTRACT

Background: Tyrosinemia type I is a rare but severe genetic metabolic disorder. Nitisinone combined with a diet low in tyrosine and phenylalanine became first-line therapy in 1994.

Objectives: To estimate the direct medical costs of health care services related to the treatment of tyrosinemia type I, taking into consideration the real-life efficacy of nitisinone.

Methods: A cost-consequence analysis was performed for all children with a confirmed diagnosis of tyrosinemia type I who were treated in Québec between January 1, 1984, and January 1, 2009. The costs of care were compared for 3 consecutive historical groups: no nitisinone (1984 to 1994), late intervention with nitisinone (first dose received between 1994 and 1997), and early intervention with nitisinone (first dose received between 1997 and 2008). Data were derived from patient charts, hospital databases, and the Régie de l'assurance maladie du Québec and MED-ÉCHOC administrative databases. Costs were reported in 2008 Canadian dollars.

Results: Nitisinone treatment was associated with significant reductions in the number and duration of hospital admissions, the number of admissions to a pediatric intensive care unit, and the number of liver transplants. The cost of hospitalization per person-year was significantly lower in the 2 groups treated with nitisinone (\$673 and \$5 590 for the early-intervention and late-intervention groups, respectively, as compared to \$12 980 for the no-nitisinone group ($p < 0.001$)). Hospital costs per person-year for liver transplants were \$3 198 for the late-intervention group and \$5 044 for the no-nitisinone group; those were no transplants in the early-intervention group. The cost of nitisinone per person-year was \$51 493 for the early-intervention group and \$64 895 for the late-intervention group.

Conclusions: Nitisinone treatment significantly improved the outcomes of patients with tyrosinemia type I, while decreasing utilization of health care resources, liver transplants, and associated costs.

Keywords: cost-consequence analysis, nitisinone, NTBC [2-(2-nitro-4-trifluoromethyl-phenyl)-1,5-cyclohexanedione], tyrosinemia, hereditary tyrosinemia type I, health technology assessment, metabolic disorder, rare diseases, genetic disease, pharmacotherapy

RÉSUMÉ

Contexte : La tyrosinémie de type I est un trouble génétique du métabolisme rare, mais grave. La prise de nitisinone en association à un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine est devenue le traitement de première intention en 1994.

Objectifs : Évaluer une estimation des coûts médicaux directs des services de santé liés au traitement de la tyrosinémie de type I, tout en tenant compte de l'efficacité réelle de la nitisinone.

Méthodes : Une analyse coût-conséquence a été réalisée pour chaque enfant ayant reçu un diagnostic de tyrosinémie de type I et ayant été traité au Québec entre le 1^{er} janvier 1984 et le 1^{er} janvier 2009. Les coûts des soins ont été comparés entre trois groupes historiques se suivant dans le temps : sans nitisinone (de 1984 à 1994), traitement tardif à la nitisinone (première dose reçue entre 1994 et 1997) et traitement précoce à la nitisinone (première dose reçue entre 1997 et 2008). Les données ont été obtenues à partir de dossiers médicaux de patients, de bases de données d'hôpitaux, de la base de données administrative de la Régie de l'assurance maladie du Québec et de la banque de données ministérielles MED-ÉCHOC. Les coûts sont indiqués en dollars canadiens de 2008.

Résultats : L'usage associé le traitement par nitisinone à d'importantes réductions : du nombre d'hospitalisations et de la durée des séjours à l'hôpital, du nombre d'admissions à l'unité de soins intensifs pédiatrique et du nombre de greffes hépatiques. Les coûts d'hospitalisation (par personne-année) étaient beaucoup plus faibles dans les deux groupes traités par nitisinone : 673 \$ et 5 590 \$ respectivement pour le groupe de traitement précoce et le groupe de traitement tardif, contre 12 980 \$ pour le groupe sans traitement par nitisinone ($p < 0,001$). Les coûts d'hospitalisation (par personne-année) pour les greffes hépatiques étaient de 3 198 \$ pour le groupe de traitement tardif et de 5 044 \$ pour le groupe sans traitement par nitisinone; le groupe de traitement précoce s'en fait l'objet d'aucune greffe hépatique. Les coûts du traitement par nitisinone (par personne-année) étaient de 51 493 \$ pour le groupe de traitement précoce et de 64 895 \$ pour le groupe de traitement tardif.

Conclusions : Le traitement par nitisinone améliore grandement les résultats thérapeutiques des patients souffrant de tyrosinémie de type I et réduit également le recours aux ressources en santé et à la greffe hépatique, diminuant ainsi les coûts associés.

Mots clés : analyse coût-conséquence, nitisinone, NTBC [2-(2-nitro-4-trifluorométhyl-phenyl)-1,5-cyclohexanedione], tyrosinémie, tyrosinémie héréditaire de type I, évaluation des technologies de la santé, trouble métabolique, maladie rare, maladie génétique, pharmacothérapie

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):210-17

- Estimation des coûts médicaux directs des services de santé au traitement de la tyrosinémie de type 1
- 1-1-1984 au 1-1-2009
- Trois groupes historiques
 - Pas de nitisinone
 - Nitisinone, début tardif
 - Nitisinone, début précoce
- Coût d'hospitalisation plus faible dans les 2 groupes traités avec NTBC : 673 \$ et 5590 \$ vs 12 980 \$
- Coût de traitement par NTBC est de 41493 \$ pour le traitement précoce
- Le traitement par nitisinone améliore grandement les résultats thérapeutiques des patients souffrant de tyrosinémie de type I et réduit également le recours aux ressources en santé et à la greffe hépatique, diminuant ainsi les coûts associés.

Rôle du pharmacien de l'équipe

- Rencontrer/parler aux parents lors d'un nouveau diagnostic
 - Explications sur la nitisinone: présentation et administration, posologie, conservation, effets secondaires, etc.
 - Remise d'un feuillet d'information
- Valider et servir les ordonnances pour les 89 patients de la cohorte
 - 4 x par année (3 mois à la fois); plus fréquemment pour les nouveaux cas pendant la première année
 - Contacter les parents/patients par téléphone lors des changements de dose
 - S'assurer du transport adéquat du médicament par messagerie directement chez le patient
- Évaluer, sur une base annuelle, l'observance des patients au traitement par la nitisinone et réviser le profil pharmacologique de tous les patients
 - Rencontrer les patients identifiés par l'équipe lors des visites de suivi pour revoir l'utilisation de la médication et favoriser l'observance
- Suivi clinique à l'étage au sein de l'équipe de la tyrosinémie lors des hospitalisations (nouveaux diagnostics ou complications)

Rôle du pharmacien de l'équipe


CHU Sainte-Justine
 Le centre hospitalier
 universitaire de Montréal
 Université de Montréal


 H0J-0305

BILAN COMPARATIF – MEILLEUR SCHEMA THERAPEUTIQUE POSSIBLE (MSTP) (ambulatoire)

Aucune allergie		Intolérances		Aucune intolérance	
Sources de l'histoire posée au titre d'un conseil officiel				Pharmacie(s) sources existante(s)	
<input checked="" type="checkbox"/> Pharmaciens/étudiants <input type="checkbox"/> Médicaments (aliments, faibles) <input type="checkbox"/> Liste personnelle <input type="checkbox"/> Dossier médical <input type="checkbox"/> Autre (partenaire)		<input type="checkbox"/> Liste d'identification de santé <input type="checkbox"/> Liste de la pharmacie DCC (renseigner toute liste à sa formule)		Nom : _____ Téléphone : _____ <input type="checkbox"/> Contactée Usage(s) à jour <input type="checkbox"/> Sans conseil <input type="checkbox"/> Selon permis/patient <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> autre licence	
Médicaments et autres traitements pris lors des 2 dernières semaines à la maison <small>(inclure les médicaments prescrits par les pharmaciens, infirmières, pédiatres, psychologues et nutritionnistes ouverts liés, etc.)</small>					
<input type="checkbox"/> Autres médicaments/produit de santé naturels pris à l'étranger					
Nom	Dose	Vole	Fréquence d'administration	Dernière prise	
NTBC	30 mg	Orale	Matin et soir	17.09.2015	
	25 mg				
	(50 mg)				
Pompe Symbiost	200	Orale	Matin	17.09.2015	
		Multitab			
Produits de santé naturels (produits naturels, phytothérapie, suppléments, etc.)					
Nom	Dose	Vole	Fréquence d'administration	Dernière prise	
Calcium 12400	Calcium 1200mg	Orale	Matin	17.09.2015	
Signature de(s) personnel(s) ayant procédé au MSTP (inclure l'identification)					
Pharmacien		Date/Heure	17.09.2015 / 14h10	Initiales	
Infirmière		Date/Heure		Initiales	
Pharmacien		Date/Heure		Initiales	
Pharmacien		Date/Heure		Initiales	
Lors de la rédaction des ordonnances, il est demandé de justifier les changements venant la médication prise à la maison ou de préciser si un médicament est cessé volontairement.					
J'ai vu et pris en considération ce MSTP pour la rédaction des ordonnances		Signature du prescripteur	# pratique	Date/heure	
au moment de l'entretien					
au moment de transfert de _____ VHS					
au moment de transfert de _____ VHS					
au moment de transfert de _____ VHS					

Rôle du pharmacien de l'équipe

- Répondre aux questions ponctuelles des parents, des pharmaciens communautaires ou de l'équipe de tyrosinémie du CHUSJ
- Participer aux rencontres du comité clinique interdisciplinaire provincial sur la tyrosinémie
- Contacter les pharmacies communautaires lors d'un début de traitement avec la phénylalanine
 - n'est pas servie par le CHUSJ
 - préparation magistrale de capsules à partir de la poudre
 - pas de DIN ni de NPN
 - remboursement selon les assurances privées vs régime public

Rôle du pharmacien de l'équipe

- Compléter les demandes à Santé Canada
 - Produit n'a pas encore d'autorisation de mise en marché émise par Santé Canada
 - ne possède pas de DIN (drug identification number)
 - doit faire l'objet d'une demande au Programme d'Accès Spécial pour chaque achat du produit avec justification et suivi de l'évolution clinique de chaque patient
 - Dr Grant Mitchell est responsable de toutes les demandes au PAS de Santé Canada et rédige les ordonnances pour les 89 patients de la cohorte
- Planifier les quantités nécessaires pour les achats chez le fournisseur
- S'assurer du respect de la chaîne de froid pour l'entreposage de la nitisinone
 - Monitoring quotidien de la chambre froide
- Coordonner rapidement un envoi de médicament vers le centre hospitalier lors d'un nouveau diagnostic si hors Montréal
- Faire les prévisions budgétaires et les demandes nécessaires au MSSS annuellement pour le financement (en collaboration avec le chef de département)

Rôle du pharmacien de l'équipe

CHU Sainte-Justine : elproLOG MONITOR-WebAccess



Vue Loggers | Vue Sondes | Plans | Tendances | Config. Alarmes

Groupe: Pharmacie

Sonde	Value	Logger	ID Logger ID	No Sonde
Réfrigérateur (Fisher chimio) - 1468 - température	2.95 °C ↗	Pharmacie-Oncologie	9134	1
Réfrigérateur (Sanyo non-chimio) - 1468 - température	3.58 °C ↗	Pharmacie-Oncologie	9134	2
Pièce - 1468 - température	20.91 °C ↗	Pharmacie-Oncologie	9134	3
Pièce - 1468 - humidité	58.85 %RH ↗	Pharmacie-Oncologie	9134	4
Congélateur - 1468 - température	NaN C.FO ⚠	Pharmacie-Oncologie	9134	5
Congélateur - B112 - température	-17.38 °C ↗	Pharmacie-Centrale	9133	1
Réfrigérateur - B112 - température	4.86 °C ↗	Pharmacie-Centrale	9133	2
Réfrigérateur (Double porte) - B112 - température	3.48 °C ↘	Pharmacie-Centrale	9133	3
Réfrigérateur (CPMV) - B112 - température	NaN U.F. ⚠	Pharmacie-Centrale	9133	4
Pièce - B115B - température	22.58 °C ↗	Pharmacie-Centrale	9133	5
Pièce - B115B - humidité	48.55 %RH ↗	Pharmacie-Centrale	9133	6
Pièce - B112 - température	22.09 °C ↗	Pharmacie-Centrale	9133	7
Pièce - B112 - humidité	47.43 %RH ↘	Pharmacie-Centrale	9133	8
Frigo seringue orales	NaN C.FO ⚠	Pharmacie-Fabrique	31745	1
Temp sas	19.46 °C ↘	Pharmacie-Salle sterile	30030	1
Humidité sas	51.87 %RH ↗	Pharmacie-Salle sterile	30030	2
Temp salle blanche	22.01 °C ↗	Pharmacie-Salle sterile	30030	3
Humidité salle blanche	43.39 %RH ↗	Pharmacie-Salle sterile	30030	4
Pression salle blanche	19 pascal ↗	Pharmacie-Salle sterile	30030	5
Temp B102	20.81 °C ↗	Pharmacie-Recherche	30022	1
Humidité B102	50.97 %RH ↗	Pharmacie-Recherche	30022	2
Réfrigérateur - B102 - 201473	3.14 °C ↗	Pharmacie-Recherche	30022	3
Réfrigérateur - B102 - 201474	3.87 °C ↗	Pharmacie-Recherche	30022	4

Logger
Pharmacie-Centrale
ID Logger ID: 9133
État: Déconnecté

Sonde
Réfrigérateur - B112 - température
No Sonde: S2
État: OK

Dernière Lecture
01/02/2015 12:51 PM
4.06 °C ↗

Tendance

Enjeux cliniques

- Optimisation de la thérapie vs médicament coûteux
 - Suivi serré des patients pour atteindre plus petite dose efficace possible
 - Observance chez les patients
 - étude possible avec un “n” limité pour tester la posologie DIE et favoriser observance
 - éviter les pertes
- Tous les patients ne sont plus des enfants
 - 28 patients de plus de 16 ans
 - Développement de l'autonomie chez les adolescents
 - Transfert vers le milieu adulte vs expertise et prise en charge
 - Cas de grossesse à venir sans aucun doute

Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmacologique – 16 Dec 2014, p.1-27
<http://urppchuj.wordpress.com>

Article original

Gestion des maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine

Buzières JF, Malica C, Kwan H, Dubé S, Label D, Atkinson S

Jean-François Buzières, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada | co-responsable des programmes nationaux de Gaucher et de tyrosinémie hépatolésionnelle au Québec.

Christine Malica, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Hélène Sohier Kwan, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Sandrine Dubé, Pharm. D., candidate M.Sc. département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Denis Label, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Adjoint aux soins, enseignement et recherche, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine

Suzanne Atkinson, B.Pharm., M.Sc., Adjointe services pharmacologiques, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmacologique, CHU Sainte-Justine

Pour toute correspondance: Jean-François Buzières, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada. H3T1C5 – 514.345.4600 – fbuzieres@essu.gouv.qc.ca

Résumé

Introduction : Il existe plusieurs milliers de maladies rares. Un certain nombre de ces maladies sont des maladies métaboliques héréditaires rares (MHHR). **Objectifs :** L'objectif de cet article est de faire le point sur la gestion des maladies métaboliques héréditaires rares au CHU Sainte-Justine. **Méthode :** La démarche repose sur une description de la problématique incluant une revue documentaire et un état des lieux ainsi qu'une résolution de la problématique découlant de la revue

initiales canadiennes et québécoises. **Conclusion :** Cet article situe de façon non exhaustive la problématique des médicaments orphelins au CHU Sainte-Justine. Il comble un vide compte tenu qu'aucun portrait de la situation n'a été établi pour le Québec au cours des trois dernières décennies. Il s'agit d'une problématique complexe à laquelle une approche interdisciplinaire structurée s'impose. Cette démarche académique peut contribuer à éclairer les décideurs locaux, régionaux et nationaux.

Introduction

Enjeux administratifs et organisationnels

- Économique
 - financement incertain et non garanti
 - demandes annuelles à faire malgré un Programme national de tyrosinémie au Québec
 - enveloppe fermée depuis 2013 malgré coûts qui ne cessent d'augmenter
 - taux de change...
- Disponibilité du produit
 - rupture d'inventaire des capsules de 2 mg en 2013
 - nécessite approbation de Santé Canada 4 fois/année
 - SOBI planifie une demande d'autorisation de mise en marché
 - prescription possible par n'importe quel médecin
 - produit disponible dans les pharmacies communautaires
 - remboursement via régime privé vs régime public
 - prix ??
- Augmentation du nombre de patient
 - Plus difficile d'assurer un suivi "en cohorte"

Conclusion

- Nitisinone est une découverte qui a modifié radicalement la vie des patients atteints de tyrosinémie de type I
- Peu de données pharmacocinétiques, particulièrement chez l'enfant
- Médicament très bien toléré avec peu d'effets secondaires
- Changement de pratique pour une administration DIE à évaluer avec une étude idéalement
- Enjeu économique important vs coupures majeures dans le financement public au Québec
- Commercialisation prochaine possible de l'Orfadin au Canada et conséquences sur le traitement de la tyrosinémie de type I.

Références

- Atkinson S, Bussières JF, Mitchell G. Programme national de tyrosinémie de type I au Québec. Rapport synthèse – 1996 à 2014. 2014.
- Bussières JF, Mollica C, Kvann HS, Dubé S, Lebel D, Atkinson S . Gestion des maladies métaboliques h ereditaires rares au CHU Sainte-Justine. Annales de l'unité de recherche en pratique pharmaceutiques. 2014-12-18: p.1-27. http://indicible.ca/urpp/20141218_MMHR1_Annales.pdf
- de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, *et al.* Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:8.
- El-Karakasy *et al.* NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? Eur J Pediatr. 2010;169:689–693.
- Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52:169-177
- Lock EA , Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, Smith LL, Prisbylla MP, Mutter LC, Lee DL. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. J Inherit Metab Dis. 1998 Aug;21(5):498-506.
- Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, Provan WM, Robinson M, Smith LL, Prisbylla MP, and Mutter LC. Tissue distribution of 2-(2-Nitro-4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane- 1,3-dione (NTBC): Effect on enzymes involved in tyrosine catabolism and relevance to ocular toxicity in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996;141: 439–447.
- Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, Provan WM, Robinson M, Smith LL. Tissue distribution of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) and its effect on enzymes involved in tyrosine catabolism in the mouse. Toxicology. 2000;144:179–187.

Références

- Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, Provan WM, Smith LL. Tyrosinemia produced by 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) in experimental animals and its relationship to corneal injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2006; 215:9–16.
- Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;107:49-54.
- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, et al. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet*. 1992;340:813–7.
- Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland M.O, *et al*. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2008;31 (1):81–87.
- Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9:7, 1229-1236.
- Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:831–836.
- Simoncelli ME, Samson J, Bussi eres JF, Lacroix J, Dorais M, Battista R, Perreault S. Cost–Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(3):210-17
- <http://www.rxlist.com/orfadin-drug.htm>
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21232lbl.pdf
- http://www.drugbank.ca/system/fda_labels/DB00348.pdf?1265922809
- <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00348>