

MÉDICAMENTS ÉMERGENTS EN PÉDIATRIE : NOUVEAU PROGRAMME D'ENCADREMENT ET ÉTUDE DESCRIPTIVE SUR UNE PÉRIODE D'UN AN

Jennifer Corny¹, Camille Cotteret¹, Elaine Pelletier¹, Denis Lebel¹, Philippe Ovetchkine^{2,3}, Jean-François Bussièrès^{1,3}

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

²Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada, ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Introduction

- En 2014, le Canadian Institute for Health Information a estimé à 28,8 milliards de dollars, le montant des médicaments sur ordonnance achetés en pharmacie dont 29,6% sont attribués à l'hôpital.
- En dépit d'un ralentissement de l'augmentation des dépenses de médicaments depuis les années 2000, le réseau de la santé fait aujourd'hui face à de nombreuses restrictions budgétaires et à l'impossibilité de financer des traitements très innovants coûteux.
- Dans le cadre de notre étude, les médicaments émergents sont définis comme étant des médicaments importés avec le programme d'accès spécial (PAS), les médicaments utilisés *off-label* avec peu de documentation scientifique et les médicaments très coûteux.
- Afin d'encadrer l'utilisation de ces médicaments émergents, notre centre hospitalier a mis en place un nouveau programme pour justifier, documenter et améliorer la surveillance clinique de l'utilisation des médicaments émergents.

Objectifs

- L'objectif principal de cette étude est de décrire et d'évaluer l'utilisation des médicaments émergents dans notre centre au cours d'une année financière après l'implantation du programme.

Matériel et méthode

- Type d'étude :** Descriptive, transversale, prospective
- Lieu de l'étude :** CHU mère-enfant Sainte-Justine, un centre de 500 lits
- Période de l'étude :** Du 1er octobre 2014 au 1er octobre 2015 (12 mois)
- Critères d'inclusion :**
 - Les demandes de médicaments importés par le PAS
 - Les demandes de médicaments utilisés *off-label* avec peu de documentation scientifique
 - Les demandes de médicaments particulièrement coûteux (>300\$/dose)
- Variables à l'étude :**
 - Un formulaire uniformisé de demande d'accès a été développé afin de justifier et documenter la prescription des médicaments émergents. Le formulaire doit comporter les éléments suivants :
 - Nom du médicament
 - Indication de traitement
 - Littérature scientifique justifiant la prescription (niveau de preuve maximal et présence de données pédiatriques ou non)
 - Place du traitement dans la thérapie et historique des traitements utilisés
 - Plan de traitement
 - Critères d'efficacité et objectifs
 - Critères d'innocuité et objectifs

Formulaire utilisé

Traitement et analyse des données :

Un tableur Excel (Microsoft, Seattle, WA, ÉUA) a été utilisé pour construire une base de données anonymisées.

- Éthique :** Le projet a été accepté par le comité d'éthique du centre hospitalier.

Résultats

Quelques chiffres :

- 58 demandes de médicaments émergents
- 40 demandes : médicaments administrés dont 2 sans formulaire,
- 14 demandes : médicaments non administrés (13 au cours des 6 premiers mois)
- 4 demandes : médicaments en attente d'administration
- 48 patients (âge médian [min-max] 8 [0;18] ans)
- 28 médicaments émergents différents demandés
- Hémato-oncologie : (53% des demandes, n=31)

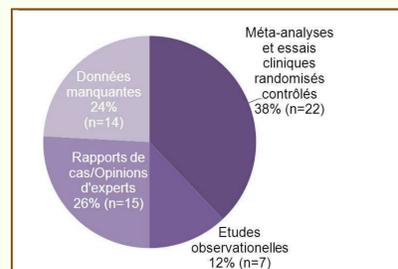


Figure 2 - Niveau de preuve de données probantes

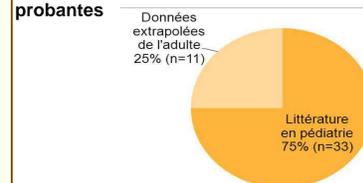


Figure 3 - Niveau de preuve en pédiatrie

Tableau 1 - Effets indésirables

Médicament	Effets indésirables observés
Rituximab	Étourdissement/faiblesse suite à administration
Sorafénib	Élévation des enzymes hépatiques
Ofatumumab	Fuite capillaire avec œdème corporel
Everolimus	Neutropénie
Bortézomib	Thrombopénie réversible à l'arrêt
Tocilizumab	Troubles de la conscience
Peginterféron α 2B	Fatigue, fièvre, céphalées
Eculizumab	Céphalées
MIBG	Neutropénie, thrombopénie

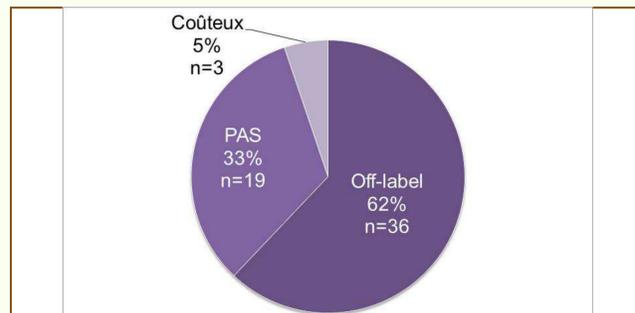


Figure 1 - Répartition des statuts des demandes de médicaments émergents. PAS : Programme d'accès spécial.

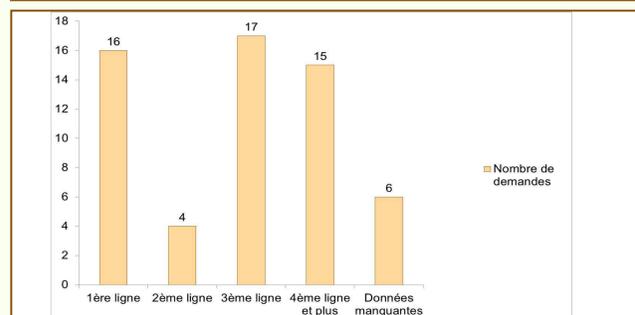


Figure 4 - Place du médicament émergent dans la thérapie

Tableau 2 - Demandes sans documentation pédiatrique

Médicaments	Indications	Remarques
Bortézomib	- Purpura Thrombotique Idiopathique post allogreffe	- 5 ^{ème} ligne: Stéroïdes, Immunoglobulines intraveineuses, Rituximab, Alemtuzumab, splénectomie - 1 rapport de cas pédiatrique dans le PTI réfractaire
	- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	- Patient de 18 ans - ≥ 4 ^{ème} ligne
Imatinib	- Graft versus Host disease (GVH) chronique pulmonaire et articulaire	- 3 ^{ème} ligne - Rapport de cas en pédiatrie (Kim 2012) dans la GVH cutanée
Mémantine	- Radiothérapie extensive sur cerveau pour glioblastome (radioprotection)	- Essai randomisé contrôlé contre placebo (Brown 2013) chez l'adulte
Ofatumumab	- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	- Patient de 18 ans - ≥ 4 ^{ème} ligne
	- Thrombopénie auto-immune réfractaire	- Patient de 17 ans - ≥ 4 ^{ème} ligne
Tocilizumab	- GVH cutanée et digestive	- Patient sans option thérapeutique possible, volonté de garder un effet Graft versus Leukemia en coupant les symptômes de la GVH et ralentir la progression de la maladie
Ustékinumab	- Colite ulcéreuse réfractaire	- Patient de 18 ans - ≥ 4 ^{ème} ligne
Védolizumab	- Pancolite ulcéreuse réfractaire	- ≥ 4 ^{ème} ligne - 2 patients de 17 et 18 ans

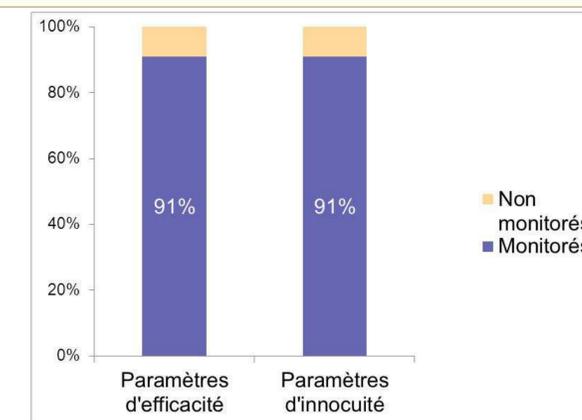


Figure 5 - Pourcentage de monitoring des documentation des paramètres d'efficacité et d'innocuité (définis par le prescripteur à l'initiation du traitement dans le formulaire)

Discussion / Conclusion

- Cette étude présente un **bilan** un an après la mise en place du programme d'encadrement de l'utilisation des médicaments émergents.
- Les 28 médicaments émergents concernés par l'étude sont principalement destinés à des patients d'**hémato-oncologie**, ce qui n'est pas surprenant compte de tenu de l'émergence des **thérapies innovantes et coûteuses** dans ce domaine.
- Le type de médicament émergent le plus fréquemment demandé est le médicament utilisé **hors-étiquette (c.-à-d. off-label)** pour lequel la documentation scientifique est relativement pauvre. Il s'agit souvent de nouvelles molécules mises sur le marché avec des données d'utilisation essentiellement chez l'adulte. En dépit des efforts menés par différentes parties prenantes afin d'encourager la **recherche clinique pédiatrique**, les sociétés pharmaceutiques n'évaluent pas suffisamment de médicaments chez les enfants.
- Pour plus de la moitié des demandes de médicaments émergents, il s'agissait d'une **3ème ligne ou plus** de traitement. Ceci nous montre que l'utilisation des médicaments émergents reste un **choix tardif** dans la stratégie thérapeutique.
- Les résultats de cette étude nous montrent que les **paramètres d'efficacité et d'innocuité** fixés à l'initiation du traitement ont été **surveillés et documentés** (faisant l'objet de notes dans le dossier médical du patient).
- Un an après l'implantation du programme EMERGENT, la **faisabilité** de créer une procédure centralisée pour **justifier et documenter** l'utilisation, l'efficacité et l'innocuité des médicaments a été démontrée.
- Les **perspectives** sont aujourd'hui nombreuses:
 - Améliorer la **discussion scientifique et la prise de décision** autour des demandes.
 - Cibler** certains médicaments émergents pour évaluer la possibilité de définir une règle d'utilisation consensuelle pour notre clientèle afin de réaliser une évaluation dans le but de définir des critères d'utilisation de les ajouter à liste locale de médicaments.
 - Évaluer la capacité de **comparer nos données** d'efficacité et d'innocuité à la littérature existante
- Au cours du programme, certaines **difficultés** ont été rencontrées:
 - Refus de prise en charge** par les assurances de médicaments émergents administrés en ambulatoire
 - Refus d'importation** par Santé Canada
 - Formulaires remplis **après initiation du traitement**