



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

PALIVIZUMAB (SYNAGIS[®])

Revue d'utilisation - Analyse descriptive

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Rapport public approuvé par le comité scientifique du PGTM le 27 mars 2008

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	5
1.1 Buts et objectifs	5
1.2 Méthodologie.....	5
SECTION 2. RÉSULTATS - ANALYSE DESCRIPTIVE	7
2.1 Description de la population.....	7
2.2 Indication pour la vaccination	7
2.3 Description de l'utilisation du palivizumab.....	8
2.3.1 Dose moyenne et nombre de doses reçues	8
2.4 Hospitalisation pendant la période étudiée.....	11
SECTION 3. REVUE D'UTILISATION	12
3.1 Conformité aux critères d'utilisation d'Héma-Québec.....	12
SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES	13
SECTION 5. AUTEURS ET RÉVISEURS	16
SECTION 6. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	17
ANNEXE 1. PROTOCOLE	18
ANNEXE 2. FEUILLE DE COLLECTE	19
ANNEXE 3. COLLECTE COMPLÉMENTAIRE	22
ANNEXE 4. PROFIL GLOBAL D'UTILISATION DU PALIVIZUMAB	25
ANNEXE 5. FEUILLE D'INFORMATION GÉNÉRALE	26
ANNEXE 6. FORMULAIRE DE DEMANDE	27

AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

RÉSUMÉ

Le palivizumab (Synagis®) est un médicament utilisé dans la prévention des infections graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS) ⁽¹⁾. Ce produit est homologué au Canada et est distribué par les Laboratoires Abbott Ltée. Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG) de la classe des antiviraux qui se lie à la protéine F du VRS afin d'inhiber sa réplication. Il empêche la fusion des protéines du VRS et inhibe son entrée dans la cellule pour ainsi prévenir l'infection.

Le palivizumab est administré chez les enfants à risque élevé de développer une infection au VRS par une injection intramusculaire de 15mg/kg/dose à défaut d'une fois par mois durant toute la durée de la saison du VRS pour un maximum de 5 doses. Pour s'assurer de la gratuité de la vaccination au palivizumab, la condition du patient doit correspondre à un des six critères adoptés par le Conseil du médicament en 2006 ⁽²⁾.

Résumé des résultats de l'étude :

468 dossiers de patients ayant reçu du palivizumab entre le 1^{er} septembre 2005 et le 30 mai 2006 ont été revus, regroupant les patients ayant été immunisés dans quatre centres hospitaliers universitaires (CHU). La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 13,5 mois et le groupe à l'étude était composé d'environ 50% de garçons et regroupait principalement des enfants prématurés nés avant la 33^e semaine de grossesse.

Les résultats obtenus démontrent que près de 75% des patients ont reçu leur 1^{ère} dose de palivizumab suite à leur naissance, avant leur congé, et qu'uniquement la moitié des doses potentielles ont été administrées au sein des quatre CHU participants. On observe que la dose moyenne de palivizumab s'élève à 14,9 mg/kg /dose et que le délai général moyen d'administration entre deux doses est d'environ 29,2 jours, ce qui semble conforme aux critères établis. Au sein de la cohorte de 468 patients étudiés, on compte 27 patients différents chez qui on a détecté le VRS lors d'une hospitalisation. On a observé quelques cas de vaccination en fin de saison de VRS et l'administration d'une 6^{ème} dose, ces pratiques constituent cependant une controverse dans la littérature.

Cette analyse nous permet d'évaluer à près de 100% la conformité aux critères de prescription du palivizumab en vigueur dans nos centres. Ces critères de prescription sont inclus dans le formulaire de demande de prophylaxie des infections par le VRS fourni par Héma-Québec et gérés conjointement par Héma-Québec et le fabricant.

Le PGTM a constaté qu'il y a absence de lignes directrices concernant la documentation de ce vaccin. Il en résulte un accès variable à l'information et un suivi incomplet de cette immunisation. L'ajout du palivizumab au programme d'immunisation du Québec (PIQ) (pour la population à risque) et au carnet de santé habituel permettrait de pallier cette lacune et les cliniciens auraient accès plus facilement à cette information.

Recommandations PGTM :

Le PGTM recommande que soit maintenu le formulaire de demande de prophylaxie des infections par le VRS fourni par Héma-Québec contenant les critères de prescription émis par le Conseil du médicament. Le PGTM suggère que des lignes directrices soient émises dans le cadre du protocole d'immunisation du Québec quant à la documentation de l'immunisation au palivizumab (le carnet de santé du patient pourrait comprendre une section palivizumab pour les patients concernés). Par ailleurs, l'efficacité de la vaccination en fin de saison de VRS et l'administration d'une 6^{ème} dose demeurent des sujets de controverse qu'il serait intéressant d'étudier.

1.1 Buts et objectifs

Ce projet a pour objectif d'évaluer l'utilisation du palivizumab au sein de quatre CHU du Québec. Les principaux objectifs de l'étude consistent à :

- ◆ Décrire la population ayant reçu le palivizumab durant la période étudiée
- ◆ Décrire l'utilisation du palivizumab dans les quatre CHU du Québec
- ◆ Fournir de l'information aux cliniciens des CHU quant au suivi des patients post-administration du palivizumab
- ◆ Comparer l'utilisation du palivizumab aux critères d'utilisation reconnus

1.2 Méthodologie

Population

Cette revue d'utilisation regroupe tous les patients ayant reçu le palivizumab durant la période étudiée.

Elle regroupe toutes les nouvelles ordonnances et renouvellements, incluant ceux en cours de traitement, ainsi que tous les patients et patientes provenant de l'ensemble des différents pavillons de chacun des centres hospitaliers étudiés.

Aucun échantillonnage n'a été effectué pour identifier les patients sous étude, puisque tous les patients ayant reçu le palivizumab ont été inclus et ce, pour chacun des différents CHU étudiés.

Les patients participants à l'étude clinique « NUMAX » ont été exclus.

Période de collecte

Du 1^{er} septembre 2005 au 30 mai 2006 inclusivement.

Collecte des données

Un formulaire électronique (format ACCESS) similaire à la feuille de collecte papier (annexe 2) permettait de réunir toute l'information à collecter pour chacun des patients au sein des différents CHU participants.

Analyse

Un fichier ACCESS contenant l'information provenant de chacun des CHU étudiés a été utilisé afin d'analyser les données collectées et de produire l'information incluse dans ce rapport (statistiques; moyenne, médiane, écart-type et intervalle).

Pour des fins d'analyse, un nombre de doses théoriques maximum a été calculé pour chacun des patients. Pour ce faire, nous avons considéré que chacun des patients avaient reçu une dose par mois de palivizumab, pour un maximum de 5 doses d'immunisation durant toute la durée de la saison de VRS (septembre à mai inclusivement), et le calcul a été effectué en fonction de la date de la première dose reçue.

La conformité d'utilisation du palivizumab a été déterminée en comparant les données inscrites au dossier de chacun des patients avec celles inscrites sur le formulaire de demande de prophylaxie d'infection par le VRS envoyé par télécopie à Héma-Québec ainsi qu'aux Laboratoires Abbott Limitée.

Confidentialité

Il est important de noter que les informations transmises par chacun des CHU étudiés au centre responsable de l'analyse des données étaient dénominalisées. En effet, toutes informations pouvant permettre l'identification des patients ou du prescripteur (numéro de patient, numéro de dossier et autres) ont été retirées et un numéro d'étude unique, a été attribué à chacun des patients pour permettre la dénominalisation.

Note

Il faut noter que seuls 4 des 5 CHU du Québec ont collaboré à cette étude. Le CHUM (Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal), n'ayant pas de clientèle de néonatalogie, n'a pas participé à ce projet.

2.1 Description de la population

Durant la saison de VRS 2005-2006, 468 patients ont reçu au moins une dose de palivizumab dans l'un des quatre CHU participants. Le taux de prématurité et la proportion de garçons sont très similaires dans chacun des CHU. En effet, on constate que la majorité de la cohorte est composée de bébés nés prématurément. L'âge gestationnel moyen de la cohorte (données disponibles pour 446 dossiers) se situe à 32,0 semaines (tableau 1).

Tableau 1. Description de la population étudiée

	PGTM
Nombre de dossiers	468
Âge moyen (mois)	13,5 ± 7,3
Nombre de garçons	251
Proportion de garçons	53,6%
Âge gestationnel moyen (semaine)	32,0 (n=446)
Poids moyen lors de l'administration de la 1 ^{ère} dose de palivizumab (kg)	3,8 ± 2,5 (n=408)

2.2 Indication pour la vaccination

Les critères qui permettent qu'un enfant puisse bénéficier d'une vaccination au palivizumab tels que stipulés par Héma-Québec dans sa circulaire de 2006⁽²⁾ sont présentés au tableau 2 :

Tableau 2. Description des critères pour la vaccination avec palivizumab (circulaire Héma Québec 2006)

Critères pour la vaccination avec palivizumab
1- Bébé né à < 33 semaines de grossesse et âgé de < 6 mois au début de la saison des infections par le VRS.
2- Bébé né entre 33 et 36 semaines de grossesse, qui est âgé de < 6 mois au début de la saison des infections par le VRS ET qui fréquente la garderie OU qui a une combinaison de 3 des critères suivants : - Sexe masculin - Retard de croissance intra-utérin - Habite avec 4 autres personnes ou plus - Frère ou sœur qui fréquente une garderie préscolaire
3- Enfant âgé de < 24 mois, présentant ♦ une maladie pulmonaire chronique ou ♦ une condition médicale avec complication respiratoire grave ET ♦ qui a eu besoin d'oxygène dans les 5 mois qui précèdent la saison du VRS ou ♦ qui a besoin d'oxygène au cours de la saison du VRS
4- Enfants âgés de < 24 mois, souffrant de cardiopathie congénitale qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives.
5- Autre avec autorisation d'Héma-Québec
6- Autre sans autorisation d'Héma-Québec

Le tableau 3 présente le pourcentage de patients pour lesquels la vaccination était prescrite selon chacun des critères d'utilisation d'Héma-Québec. Près de la moitié des enfants ayant reçu le palivizumab étaient prématurés (âge gestationnel inférieur à 33 semaines) et âgés de < 6 mois au début de la saison des infections par le VRS. Il est important de mentionner que ce tableau reflète la tendance générale en ce qui concerne les critères d'utilisation du palivizumab, mais il faut noter que la population demeure tout de même variable selon le CHU étudié et que les critères dominants d'utilisation varient pour chacun d'eux.

Tableau 3. Pourcentage de patients selon l'indication en lien avec les critères d'utilisation (selon le formulaire de demande d'immunisation au dossier)

	PGTM N (%)
Critère 1	221 (50%)
Critère 2	23 (5%)
Critère 3	69 (16%)
Critère 4	95 (22%)
Critère 5	33 (7%)
Critère 6	0 (0%)

Les renseignements concernant l'administration de palivizumab chez les patients étudiés au cours des deux saisons précédentes de VRS (2003-2004 et 2004-2005) ont été obtenus suite à la consultation de diverses sources de données disponibles incluant le dossier informatisé de la pharmacie de chacun des CHU, le dossier patient et le registre des commandes de la pharmacie.

Le tableau 4 présente les données concernant l'immunisation antérieure des patients étudiés au cours de la saison 2005-2006. Les résultats présentés indiquent un nombre très limité de patients ayant été immunisés au cours des deux saisons de VRS précédant la période étudiée (2003-2004 et 2004-2005). Ainsi, pour les 468 patients de notre cohorte, 14 furent vaccinés en 2003-2004 et 59 le furent en 2004-2005. Ce faible taux de revaccination concorde avec le fait que la cohorte 2005-2006 est constituée majoritairement d'enfants nés en 2005-2006 et comporte plus de 50% de bébés nés durant la période de collecte.

Tableau 4. Immunisation antérieure des patients dans la cohorte 2005-2006

Saisons	PGTM N (%)
1 ^{ère} saison (2003-2004)	14 (3,0%)*
2 ^e saison (2004-2005)	59 (12,6%)*
3 ^e saison (2005-2006)	468

* : patients de la cohorte 2005-2006

2.3 Description de l'utilisation du palivizumab

2.3.1 Dose moyenne et nombre de doses reçues

La dose moyenne de palivizumab administrée est de $14,90 \pm 0,55$ mg/kg/dose (5,41 - 16,80 mg/kg/dose) et est très similaire dans chacun des CHU. La dose recommandée dans la monographie du produit est de 15mg/kg/dose⁽⁵⁾. Le poids moyen des patients au moment de l'administration de chacune des doses a oscillé entre 2,7 kg et 9,25 kg de la dose 1 à la dose 5 respectivement.

Le délai moyen d'administration entre deux doses a été d'environ 29,2 jours (26-32 jours). Il est recommandé d'administrer une dose de palivizumab par mois⁽⁵⁾.

Les renseignements présentés dans le tableau 5 concernant les doses administrées aux patients ont été obtenus en consultant le dossier externe ainsi que le ou les dossiers d'hospitalisation de chacun des patients. En observant les résultats obtenus, on constate que moins de la moitié des doses reçues par les patients ont été réellement administrées au sein des quatre CHU. En effet, les résultats démontrent que plusieurs patients ont reçu une ou deux doses dans le CHU. La suite de l'immunisation semble avoir été réalisée « hors-CHU », soit dans les CLSC ou les centres hospitaliers autres que ceux étudiés, soit en clinique privée.

Tableau 5. Description de l'utilisation du palivizumab et du nombre de doses administrées aux patients dans les CHU

Utilisation du palivizumab à l'intérieur des CHU	
Nombre de patients ayant reçu	PGTM
Dose 1	433
Dose 2	224
Dose 3	148
Dose 4	98
Dose 5	68
Dose 6	27
Total	998
Nombre de doses <i>théoriques</i> par saison	1585
% des doses reçues au sein des CHU	63,0%
% des patients ayant reçu au moins 1 dose avant leur congé suite à leur naissance	73,6% (n=375)

Le graphique I représente la tendance d'administration de la première dose de palivizumab (n=432) selon chaque mois au cours de la saison d'immunisation 2005-2006. On constate que près de 31% (n=132) des patients ont débuté leur immunisation durant le mois de novembre 2005 et qu'environ 47% de la population a reçu sa première dose de palivizumab entre décembre 2005 et avril 2006. Il faut noter que les recommandations sont à l'effet de débiter lorsque possible l'immunisation un peu avant que ne débute la saison d'infection au VRS (typiquement à l'automne)⁽⁵⁾.

Il nous est aussi possible d'extrapoler le nombre total de doses qui peut avoir été administré à chacun des patients en se référant à la date d'administration de la première dose de palivizumab. En effet, en considérant que le patient devrait recevoir une dose/mois durant toute la durée de la saison d'infection par le VRS (septembre à mai) pour un maximum de 5 doses, il nous est possible de calculer le nombre de doses théorique que chaque patient aurait dû recevoir au cours de la saison 2005-2006. Les données représentant le nombre maximal de doses potentiellement reçues par patient en fonction du mois d'administration de la première dose de palivizumab sont présentées au tableau 6.

Graphique I. Profil de dispensation de la première dose de palivizumab par mois au cours de la saison 2005-2006 d'immunisation

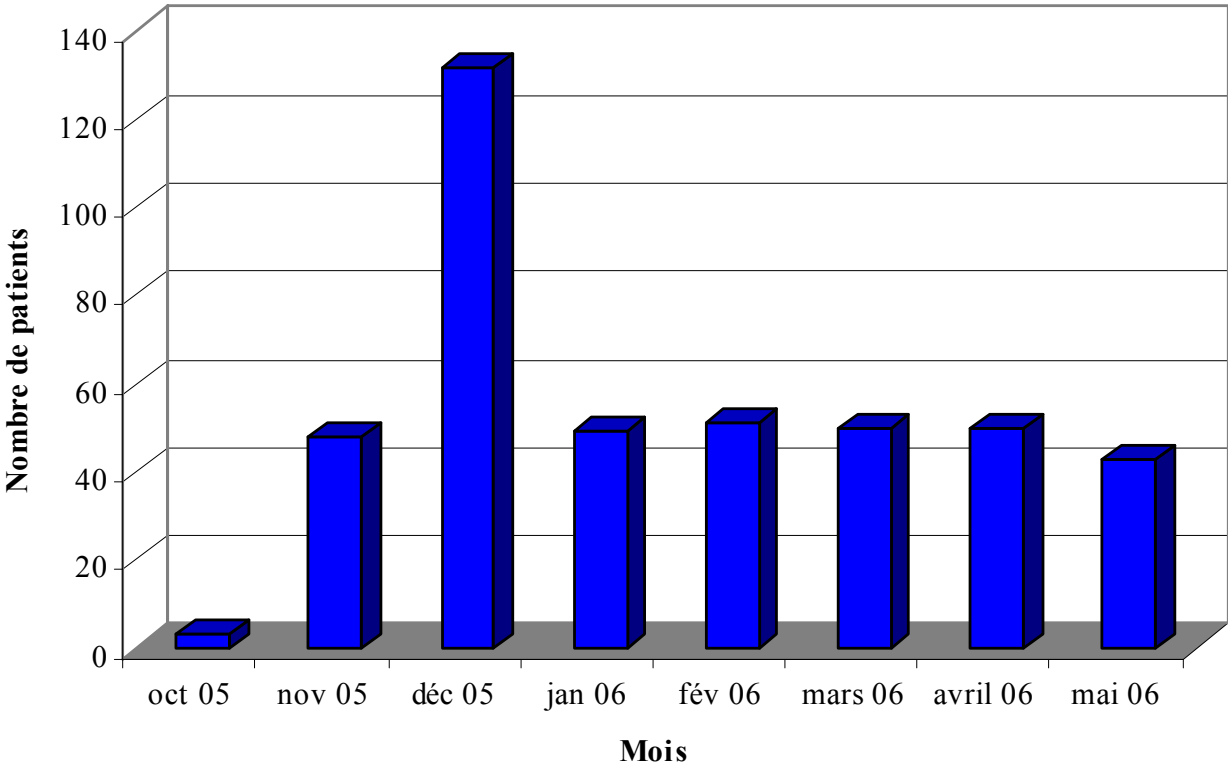


Tableau 6. Nombre de doses maximales théoriques reçues par patient durant la saison d'immunisation 2005-2006

Mois d'administration de la dose 1	Nb de patients	Nb de doses maximum reçues durant la saison 2005-2006	Pourcentage (%)
Octobre 05	3	5	0,69%
Novembre 05	48	5	11,11%
Décembre 05	132	5	30,56%
Janvier 06	49	5	11,34%
Février 06	51	4	11,81%
Mars 06	50	3	11,57%
Avril 06	50	2	11,57%
Mai 06	43	1	9,95%

Une sous-analyse du tableau ci-dessus permet de constater qu'environ 33% des patients auraient reçu moins de 4 doses de palivizumab durant la saison de VRS 2005-2006 (section grisée) et que près de 50% des patients auraient reçu les 5 doses d'immunisation recommandées. On obtient ainsi un nombre potentiel de 1607 doses théoriques pour la saison 2005-2006

2.4 Hospitalisation pendant la période étudiée

Au sein de toute la cohorte de patients étudiés, on a documenté 34 hospitalisations (27 patients) pour lesquelles le VRS a été détecté (hospitalisation dans le CHU où l'immunisation était administrée). Parmi ceux-ci, on constate que 15 patients avaient déjà débuté leur immunisation lorsqu'ils ont été infectés par le virus et que 9 patients ont été immunisés à la suite de leur hospitalisation pour VRS. Il nous est par contre impossible de situer le moment de l'immunisation de 3 patients par rapport à la date de confirmation d'infection au VRS.

La technique de détection du VRS utilisée dans chacun des CHU pendant la période étudiée a aussi été documentée. Le VRS est détecté par les laboratoires de microbiologie des CHU par un dosage immunoenzymatique sur support solide (ELISA), test entrant dans le cadre plus général des immunoessais enzymatiques ou IEA. La proportion de patients détectés VRS positif lors d'une hospitalisation au sein d'un des quatre CHU étudiés est très variable. Cette variation s'explique notamment par le fait que les patients, lors d'une infection, n'ont pas nécessairement été hospitalisés dans le CHU où l'immunisation était réalisée et que les collecteurs de données n'avaient pas accès aux informations « hors CHU ».

L'analyse des résultats obtenus lors de l'étude révèle aussi que près de 35% des patients ont été hospitalisés (pour différentes raisons) au moins une fois au cours de la saison de VRS 2005-2006 (n=171 patients) et que le nombre d'hospitalisations par patient varie entre 0 et 16. De plus, on compte un total de 153 tests de détection du VRS effectués lors de l'hospitalisation des patients. Pour certains patients, plus d'un test de détection a été noté.

3.1 Conformité aux critères d'utilisation d'Héma-Québec

La conformité aux critères d'Héma-Québec concernant l'utilisation du palivizumab a été évaluée en comparant les données inscrites au dossier de chacun des patients aux informations consignées sur le formulaire de demande de prophylaxie envoyé aux Laboratoires Abbott Limitée. Les résultats obtenus révèlent une conformité générale très élevée, se rapprochant de 100% et ce, pour chacun des CHU étudiés. Il est important de mentionner que l'information provenant du dossier des patients a parfois été difficile à colliger ce qui n'a pas permis d'évaluer la conformité de tous les dossiers. Par exemple, la fréquentation d'une garderie par un membre de la fratrie n'est pas toujours vérifiable par les collecteurs de données. Le nombre de dossiers applicables dans le tableau représente donc le nombre de dossiers pour lesquels toute l'information nécessaire afin d'évaluer la conformité de ceux-ci a pu être réunie, soit 437 dossiers.

Tableau 7. Conformité aux critères Héma-Québec pour chacun des CHU étudiés

Critères		PGTM (n=437)
1 - Bébé né à < 33 semaines de grossesse et âgé de < 6 mois au début de la saison des infections par le VRS	Nb de dossiers	220
	Conformité	98%
2 - Bébé né entre 33 et 36 semaines de grossesse, qui est âgé de < 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui fréquente la garderie ou qui a une combinaison de 3 des critères suivants : sexe masculin, retard de croissance intra-utérin, habite avec 4 autres personnes ou plus, frère ou sœur fréquentant une garderie préscolaire	Nb de dossiers	22
	Conformité	100%
3 - Enfant âgé de <24 mois, présentant une maladie pulmonaire chronique ou une condition médicale avec complication respiratoire sévère et qui a eu besoin d'oxygène dans les 5 mois qui précèdent la saison du VRS ou qui a besoin d'oxygène au cours de la saison du VRS.	Nb de dossiers	67
	Conformité	100%
4 - Enfant âgé de <24 mois, souffrant de cardiopathie congénitale qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives	Nb de dossiers	95
	Conformité	100%
5 - Autre avec l'autorisation d'Héma-Québec	Nb de dossiers	33
Conformité moyenne		100%

Les résultats rapportés dans ce tableau reflètent les dossiers pour lesquels on a pu vérifier la conformité aux critères.

SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Cette étude visant à évaluer l'utilisation du palivizumab dans quatre CHU du Québec nous a permis de décrire la population ayant reçu le palivizumab entre le 1er septembre 2005 et le 30 mai 2006 et de fournir de l'information aux cliniciens des CHU quant au suivi de ces patients.

La population à l'étude est similaire dans chacun des centres en ce qui a trait à l'âge gestationnel et la proportion de garçons qui la compose. Par contre, l'âge et le poids moyens des patients varient entre chacun des centres. Cette différence peut être expliquée dans certains CHU par une vocation néonatalogique particulière (supra-régionale). En effet, la population reçue par ces centres est composée de plus jeunes enfants à risque et n'ayant pas d'antécédents respiratoires ou cardiaques dans un premier cas, et de patients plus âgés et souffrant de cardiopathie ou de maladies respiratoires graves dans un second cas. Les résultats démontrent aussi que la dose moyenne de palivizumab administrée aux patients est conforme à la dose recommandée par Héma-Québec (15mg/kg/dose) et que le délai d'administration entre deux doses (environ 30 jours) respecte aussi les normes s'y rattachant, soit l'administration d'une dose par mois. L'administration de ce traitement est donc conforme aux recommandations émises par le Conseil du médicament.

La non disponibilité des données relatives aux doses de palivizumab administrées à l'extérieur des CHU résulte en une difficulté d'accessibilité des renseignements concernant ce vaccin puisqu'il n'a pas été incorporé au programme d'immunisation et qu'il n'apparaît pas toujours au carnet de vaccination. En réalité, ce vaccin est la plupart du temps inscrit dans la section des immunoglobulines du carnet de santé, mais cette information n'est pas documentée systématiquement lors de chaque administration. De plus, l'accès au carnet de vaccination des patients n'était pas possible lors de cette étude rétrospective. Il n'existe en fait aucune ligne directrice pour retracer l'information complète sur l'immunisation par le palivizumab. A ce jour, elle se retrouve uniquement dans le dossier patient du centre où la dose de vaccin a été administrée et dans le registre des Laboratoires Abbott Limitée qui fournit le traitement aux différentes institutions de santé. Le PGTM a tenté d'obtenir cette information en contactant directement Héma-Québec et les Laboratoires Abbott Limitée, mais ceux-ci n'ont pas été en mesure de nous transmettre les données pour des raisons de confidentialité. Cette information est donc conservée dans leurs registres, gérée par les Laboratoires Abbott Limitée, mais demeure inaccessible aux professionnels de la santé impliqués dans les soins prodigués aux patients. Il serait donc pertinent d'ajouter le palivizumab au Programme d'Immunisation du Québec (PIQ) afin de documenter toutes les informations concernant la vaccination de l'enfant (date, dose, lieu) et ainsi maintenir un suivi rigoureux de cette immunisation et une meilleure coordination entre les milieux (centres hospitaliers, Héma-Québec, CLSC).

Cette absence d'informations concernant les doses administrées à l'extérieur des CHU nous a contraint à établir un nombre théorique de doses potentiellement reçues par les patients durant toute la durée de la saison de VRS afin d'établir un portrait d'immunisation 2005-2006 pour les quatre CHU étudiés. Ces données théoriques nous ont permis d'analyser le nombre moyen de doses reçues par patient selon la date d'administration de la première dose de palivizumab et de mettre sur pied un profil global d'immunisation pour la saison 2005-2006.

La description de l'utilisation du palivizumab démontre que la proportion des doses réellement administrées dans les quatre CHU s'élève à près de 65%. On observe une disparité entre le nombre de doses véritablement administrées au sein de chacun des CHU. Cette différence résulte entre autre du fait que la population suivie dans chacun d'eux est différente. Il n'est pas toujours possible pour les patients de retourner au CHU ayant initié la vaccination pour recevoir les doses subséquentes de palivizumab au cours de la saison de VRS. Les cliniciens des CHU vont fréquemment référer les enfants afin que l'immunisation se poursuive près de leur domicile (certaines cliniques pédiatriques ou CLSC offrent la vaccination au palivizumab).

La répartition mensuelle des doses de palivizumab administrées au cours de la saison de VRS démontre que près de 45% des patients ont reçu 4 doses ou moins de vaccin au cours de la saison d'immunisation 2005-2006. On remarque en fait que 33% des patients ont reçu moins de 4 doses et que près de 10% ont été vaccinés une seule fois durant le mois d'avril ou de mai. Il serait intéressant de s'interroger sur la pertinence de l'administration d'une ou deux doses de palivizumab en avril et en mai alors que la saison de VRS touche normalement à sa fin (selon les années et les régions géographiques). En effet, il faudrait prendre en compte dans l'équation le coût important relié à cette immunisation (près de 1000\$ par dose administrée au patient, 1000\$/fiolle de 50mg) afin d'évaluer le ratio coût/bénéfices et identifier s'il est réellement pertinent d'administrer une ou deux doses en fin de saison ⁽³⁾. On note également le fait que 27 patients ont reçu 6 doses pour la saison 2005-2006, soit 1 dose de plus que les recommandations de l'American Pediatric Association publiées à l'automne 2006⁽¹⁾.

Pour la population étudiée, on a pu documenter chez 27 patients un test VRS positif lors d'une hospitalisation. Il faut noter qu'on a constaté un nombre de patients VRS positif plus élevé dans certains CHU étudiés. Cette différence peut s'expliquer notamment par le fait que les CHU n'avaient pas accès aux informations de toutes les hospitalisations d'un patient et par la sensibilité des tests utilisés selon le centre. En effet, la détection du VRS par EIA, technique utilisée dans chacun des CHU étudiés, est très répandue en raison de sa rapidité d'exécution (environ 30 minutes), de sa grande spécificité (90-95%) en période où l'incidence d'infection par le VRS est élevée et du faible coût relié à son utilisation. Par contre, le principal désavantage relié à son utilisation est sa sensibilité, variant principalement entre 60-70% obligeant souvent les microbiologistes à effectuer une validation additionnelle des tests négatifs par une autre méthode de détection ⁽⁴⁾. Le nombre total de diagnostics de VRS confirmé demeure donc négligeable puisque l'usage d'une technique plus spécifique et plus sensible telle que la réaction en chaîne de polymérase par transcriptase inverse (RT-PCR), aurait peut-être pu permettre de déceler un nombre plus important de patients atteints de ce virus en confirmant la présence de celui-ci chez les patients ayant un test VRS négatif ou non confirmé. Il faut noter que le devis de cette étude du PGTM ne visait pas et ne permettait pas de vérifier l'efficacité de l'immunisation au palivizumab.

L'évaluation de la conformité aux critères d'utilisation d'Héma-Québec, comparant les données présentes aux dossiers des patients avec celles inscrites sur le formulaire de demande de prophylaxie transmis aux Laboratoires Abbott Limitée, nous permet de constater que l'immunisation des patients respecte les recommandations émises par le Conseil du médicament. En effet, les résultats de conformité obtenus (conformité moyenne de 100%) nous permettent de statuer que l'usage du formulaire de demande pré-rédigé dans les CHU est très efficace pour maintenir la conformité des prescriptions aux critères d'utilisation du palivizumab émis par Héma-Québec et influence la bonne pratique clinique. La disponibilité du palivizumab est en effet tributaire de la conformité aux critères du formulaire. De plus, la gestion et la distribution du palivizumab au Québec sont très liées à l'industrie, puisque le groupe Abbott fournit le personnel à Héma-Québec pour assurer la conformité de l'utilisation par rapport aux critères. Cependant, des experts indépendants sont disponibles pour les cas litigieux.

Cette étude comporte des limites. La difficulté de collecte des informations concernant les doses administrées à l'extérieur des CHU a obligé le PGTM à extrapoler le nombre de doses administrées aux patients au cours de toute la saison de VRS. Cette extrapolation a pu influencer quelques un des résultats obtenus puisque le fait que certaines doses de palivizumab n'ont peut-être pas été administrées aux patients n'a pu être considéré (suite à une chirurgie cardiaque, une omission de la part du parent, un empêchement ne permettant pas à l'enfant d'être présent pour l'administration des doses subséquentes etc.). De plus, les doses et les délais d'administration qu'il n'a pas été possible de colliger n'ont pas été inclus dans nos analyses et ont pu contribuer à faire varier certains des résultats finaux obtenus.

Les données concernant l'hospitalisation des patients dans un centre hospitalier autre que les 4 CHU étudiés durant la saison de VRS 2005-2006 n'ont pas été considérées, ce qui constitue aussi une des limites de notre étude.

Cette analyse descriptive et revue d'utilisation portant sur la prophylaxie des infections à VRS par le palivizumab nous a permis de constater un manque de standardisation dans la documentation des doses reçues par le patient (date, doses, lieu d'administration). Il serait donc intéressant que le palivizumab fasse partie du PIQ selon les indications reconnues et avec la documentation habituellement fournie par le PIQ. La standardisation de l'information quant à l'immunisation au palivizumab à l'intérieur du carnet de santé des patients rendrait celle-ci disponible pour tous les professionnels de la santé.

Conclusion

Cette étude nous a permis de décrire la population ayant reçu le palivizumab entre le 1er septembre 2005 et le 30 mai 2006 dans les quatre CHU du Québec ayant une clientèle pédiatrique. La conformité aux critères établis par le Conseil du médicament et diffusés par la circulaire d'Héma-Québec est respectée à près de 100% de même que la posologie recommandée et l'intervalle posologique. L'implantation de lignes directrices concernant la documentation de ce vaccin au carnet de santé du patient et au PIQ serait une option intéressante à envisager pour permettre un meilleur suivi des patients. Par ailleurs, la vaccination en fin de saison de VRS (environ 33% de notre cohorte) et l'administration d'une 6^{ème} dose (chez 27 patients) sont des sujets de controverse dans la littérature. Le rapport coût/bénéfices relié à l'administration d'une ou deux doses de palivizumab à la fin de la saison de VRS demeure aussi sujet à réflexion.

SECTION 5. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteurs :

Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)
Karine Touzin, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)
Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Support Informatique ;

Denis Lebel, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Coordination :

Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Responsables de la collecte des données :

CHU SJ : Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)
CHUQ : Marie-Claude Michel et Nathalie Marcotte
CHUS : Benoît Cossette
CUSM : Céline Dupont

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)
Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Pavilizumab (Synagis^R) - Revue d'utilisation et analyse descriptive

Version du : 1 avril 2008

Approbation par le comité scientifique du rapport public : 27 mars 2008

Le rapport avec les données agglomérées est disponible sur le site web du PGTM à
www.pgtm.qc.c

SECTION 6. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. American Academy of pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118(4) : 1774-93.
2. Héma-Québec. Rappel sur la disponibilité du Synagis. Québec : MSSS, 2006. Circulaire HQ-06-044.
3. Elhassan NO, Sorbera ME, Hall CB et al. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2006; 160(10): 1070-6.
4. Abels S, Nadal D, Stroehle A, et al: Reliable detection of respiratory syncytial virus infection in children for adequate hospital infection control management. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3135-3139.
5. Synagis. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques [base de données en ligne]. Ottawa : consulté le 1er avril 2008.

1. But et objectifs

- 1- Décrire la population ayant reçu le palivizumab durant la période étudiée
- 2- Décrire l'utilisation du palivizumab dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec.
- 3- Fournir de l'information aux CHU et aux cliniciens quant au suivi des patientes post-administration du palivizumab (« Outcome »)

2. Période de collecte

Repérer tous les dossiers de patients ayant reçu le palivizumab entre le 1^{er} septembre 2005 et le 30 mai 2006 (inclusivement)

- ◆ Nouvelles ordonnances et renouvellements (en cours de traitement)
- ◆ Toutes les patientes sont étudiées (pas d'échantillonnage)
- ◆ Tous les pavillons de votre centre doivent être inclus

3. Collecte de données

3.1 Bases de données

- ◆ Attribuez à chaque patient un numéro d'étude à 4 chiffres (première entrée dans le formulaire).
 - CUSM : les numéros doivent commencer par 2
 - CHUS : les numéros doivent commencer par 3
 - CHUQ : les numéros doivent commencer par 4
 - CHU SJ : les numéros doivent commencer par 5
- ◆ **Le numéro d'étude que vous avez attribué doit être unique, assurez-vous de ne pas utiliser le même numéro plus d'une fois.**
- ◆ **DATE LIMITE POUR RETOURNER LES FICHIERS :**

3.2 Informations générales

- ◆ Le numéro d'étude est un numéro que vous attribuez au patient (**différent de son numéro de dossier hospitalier**). Vous devez conserver la correspondance entre les deux numéros pour analyse locale ultérieure. Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.
- ◆ Collecte Papier : les informations peuvent être recueillies à l'aide du formulaire papier (cf annexe 1) mais doivent être saisies dans la base de données avant d'être transmis au centre responsable de l'analyse.
- ◆ N.B. Photocopier le formulaire en annexe pour réaliser la collecte de données
- ◆ vous devez conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport)

3.3 Précisions

Feuille de collecte (annexe 1)

- ◆ « **No d'étude** » : numéro que vous attribuez au patient
- ◆ **Date de naissance, décès, des doses de palivizumab** : AAAA/MM/JJ
- ◆ **Poids** : en kg
- ◆ « **Critère Héma Québec** » (Section 2) - **cocher tous les éléments pertinents**

Feuille « Information générale » (annexe 2)

- ◆ compléter la feuille

Le patient a reçu le palivizumab pour la saison 2004-2005 [] (oui/non)

Le patient a reçu le palivizumab pour la saison 2003-2004 [] (oui/non)

3. SAISON 2005-2006

	Date (jour-mois- année)	Dose (mg)	Poids (kg)	Non administré au CHU (cocher)	No de lot inscrit (oui-non)	Date d'exp. De la préparation Inscrite (oui-non)	Transfert du dossier d'immunisation dans un autre établissement documenté: lieu, personne ressource. Commentaires
Dose 1							
Dose 2							
Dose 3							
Dose 4							
Dose 5							
Dose 6							

4. « OUTCOMES » au 1er juillet 2006

Entre le 1^{er} septembre 2005 et le 1^{er} juillet 2006,
le patient a été hospitalisé au site d'étude [] (oui/non) **Si oui, Documenter sur la page suivante SVP**

IDENTIFICATION

No d'étude [_____]

HOSPITALISATION ENTRE LE 1^{ER} SEPTEMBRE 2005 ET LE 1^{ER} JUILLET 2006

Date d'hospit.	Date de départ	Code CIM 9/CIM10	CODE CCADT	CODE NIRRU	Indice de sévérité	STATUT VRS	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	
						<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> suspecté <input type="checkbox"/> confirmé <input type="checkbox"/> NSP	

Objectif – Identifier la proportion des bébés immunisés selon 2 groupes d’âges et comparer cette proportion entre les 4 CHU

- ◆ obtenir des archives tous les bébés de moins de 33 semaines
 - calculer le % des bébés immunisés au palivizumab
- ◆ obtenir des archives tous les bébés de 33 à 36 semaines
 - calculer le % des bébés immunisés au palivizumab

Objectif – Comparer les données recueillies dans chaque site aux données obtenues d’Abbott par Héma-Québec

- ◆ le fichier d’Héma contient le # d’identification (Hxxxxx), les initiales, la date de naissance, la qté commandée (globale), la qté livrée (globale); la qté livrée semble regrouper toutes les livraisons à 1 ou n sites ; il y a peut-être plus d’une ligne par patient dans le fichier
- ◆ obtenir un profil global de Héma-Québec afin de situer nos données i.e.
 - # bébés immunisés au Québec
 - # doses qté commandée, qté livrée globale pour le 50 mg et le 100 mg
- ◆ compte tenu que les patients reçoivent 5 doses ou moins dans l’un des CHU, la comparaison avec les données d’Héma-Québec permet d’avoir une vue d’ensemble afin de calculer les éléments suivants
 - estimer (sachant qu’une dose peut provenir d’une fiole uniquement réservée à un patient ou partagée par plusieurs patients) la proportion des bébés ayant reçu le nombre de doses maximales requises (tenant compte de leur date de naissance et du moment dans la saison VRS)
 - discuter de la distribution du nombre de bébés ayant reçu 1, 2, 3, 4 ou 5 doses ou même plus
 - identifier les patients traités sans autorisation d’Héma-Québec, s’il y en a
 - confirmer que la facturation des doses par Abbott est en lien avec les données locales des établissements (sachant qu’une proportion de doses données hors CHU ne peut être validé par ce RUM)

Objectif - Comparer les pratiques entre les centres

- ◆ à partir du questionnaire ci-dessous, décrire le mode de fonctionnement de chaque centre afin de dégager des pratiques d’excellence pouvant être appliquées pour la prochaine saison
 - comparer la date réelle de début d’immunisation et la date réelle de fin d’immunisation de chaque centre

Gestion du palivizumab

Parmi les énoncés suivants, pour chaque étape de la gestion du palivizumab, cochez l’énoncé approprié

- ◆ **Identification des patients**
 - De façon générale, le patient à immuniser est identifié par le médecin ou le résident en médecine
 - De façon générale, le patient à immuniser est identifié par l’infirmière
 - De façon générale, le patient à immuniser est identifié par le pharmacien
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Critères d'utilisation**
 - Mon établissement utilise des critères plus restrictifs que ceux proposés par Héma-Québec
 - Préciser
 - Mon établissement utilise des critères plus large que ceux proposés par Héma-Québec pour certaines situations ;
 - Préciser
 - Mon établissement utilise les mêmes critères que ceux proposés par Héma-Québec
 - Autre modalité - Décrire

- ◆ **Processus de commande**
 - De façon générale, c'est le médecin qui complète le formulaire de commande
 - De façon générale, c'est l'infirmière qui complète le formulaire de commande et obtient la signature du médecin
 - De façon générale, c'est le pharmacien qui complète le formulaire de commande et obtient la signature du médecin
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Nature de la commande**
 - De façon générale, l'établissement commande en une fois le nombre de fioles requises pour toute l'immunisation d'un bébé (p.ex. 5)
 - De façon générale, l'établissement commande les fioles pour une dose donnée (p.ex. on commande 4 fioles qui seront utilisées pour la dose #1 de 4 bébés)
 - De façon générale, l'établissement commande les fioles pour une dose donnée en optimisant le nombre de fioles par regroupement de patients (p.ex. on commande 3 fioles qui seront utilisées pour la dose #1 de 5 bébés)
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Distribution du médicament pour la clientèle externe**
 - De façon générale, le palivizumab est distribué par la pharmacie en réserve d'étage des cliniques externes visées par le programme, sans feuille de décompte
 - De façon générale, le palivizumab est distribué par la pharmacie en réserve d'étage des cliniques externes visées par le programme, avec feuille de décompte
 - De façon générale, le palivizumab est distribué au nom du patient aux cliniques visées par le programme, sans feuille de décompte
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Préparation du médicament**
 - De façon générale, le palivizumab est préparé avec une durée de stabilité maximale de 6 heures par l'infirmière avant l'administration au patient
 - De façon générale, le palivizumab est préparé avec une durée de stabilité maximale de 3 heures par l'infirmière avant l'administration au patient
 - De façon générale, le palivizumab est préparé avec une durée de stabilité maximale de 6 heures par l'infirmière avant l'administration au patient
 - De façon générale, le palivizumab est préparé avec une durée de stabilité maximale de 3 heures par l'infirmière avant l'administration au patient

- ◆ **Entreposage à la pharmacie**
 - De façon générale, le palivizumab est entreposé à la pharmacie dans un réfrigérateur comportant un enregistreur de température permanent (i.e. donnant accès à un log de la température 24 h /24 h)
 - De façon générale, le palivizumab est entreposé à la pharmacie dans un réfrigérateur NE comportant PAS un enregistreur de température permanent (i.e. donnant accès à un log de la température 24 h /24 h)

- ◆ **Entreposage à la clinique externe**
 - De façon générale, le palivizumab est entreposé à la clinique dans un réfrigérateur comportant un thermomètre au glycol avec capacité de documenter quotidiennement la valeur minimale, maximale et la valeur actuelle de la température
 - De façon générale, le palivizumab est entreposé à la clinique dans un réfrigérateur comportant un thermomètre régulier (i.e. avec lecture de la valeur actuelle sans historique)
 - De façon générale, le palivizumab est entreposé à la clinique dans un réfrigérateur NE comportant PAS un thermomètre
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Documentation de l'immunisation (cochez un ou plusieurs)**
 - De façon générale, les doses administrées sont inscrites au carnet d'immunisation du patient et le carnet est remis au patient lors du congé
 - De façon générale, les doses administrées sont inscrites sur la feuille d'administration des médicaments (FADM) en vigueur au sein de l'établissement
 - De façon générale, les doses sont administrées dans les notes d'évolution de l'infirmière au dossier du patient
 - Autre modalité – décrire

- ◆ **Remise de palivizumab à un patient**
 - De façon générale, l'établissement ne remet pas de palivizumab au patient à son congé pour les doses restantes à être administrées
 - De façon générale, l'établissement remet le palivizumab au patient à son congé pour les doses restantes à être administrées
 - Autre modalité décrire

- ◆ **Transfert du bébé vers un tiers externe**
 - De façon générale, c'est l'infirmière qui procède au transfert d'un bébé pour un certain nombre de doses
 - De façon générale, c'est le pharmacien qui procède au transfert d'un bébé pour un certain nombre de doses
 - De façon générale, c'est le médecin qui procède au transfert d'un bébé pour un certain nombre de doses
 - Autre modalité – décrire

- ◆ À votre avis, devrait-on apporter des améliorations au fonctionnement actuel

Autres commentaires

	Qté achetée/obtenue du fabricant pour l'ensemble de la saison	Qté utilisée en procédant à la somme des doses administrées par le programme pour chaque teneur	% perte
50 mg	100 fioles (5000 mg)	4200 mg	16 %
100 m g	200 fioles (20000 mg)	18 500 mg	7,5 %

CHU :

Nombre de patients ayant reçu au moins une dose de palivizumab en 2005-2006

Étendue de la « saison dans le CHU » :

Première dose donnée dans le CHU (date)

Dernière dose donnée dans le CHU (date)

