

ETUDE SUR L'ACCEPTABILITE DES MEDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS DE MOINS DE 18 ANS

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE STANDARDISEE D'EVALUATION DE L'ACCEPTABILITE DES MEDICAMENTS EN PEDIATRIE POUVANT REpondre AUX ATTENTES DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT

1 ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'acceptabilité des médicaments est susceptible d'avoir un impact significatif sur l'adhérence des patients, et par conséquent, sur la sécurité et l'efficacité du traitement. L'acceptabilité est particulièrement importante en pédiatrie et en gériatrie pour prévenir une mauvaise adhérence des patients ou un mésusage des médicaments.

Dans ses recommandations sur le développement de médicament à usage pédiatrique, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) définit l'acceptabilité des médicaments comme « la capacité globale et la bonne volonté du patient à utiliser et de son donneur de soins à administrer le médicament tel que prévu ». L'acceptabilité est déterminée par des caractéristiques des patients et des médicaments. Les caractéristiques des patients susceptibles d'influencer l'acceptabilité sont l'âge, l'état de santé, le comportement, un handicap ou encore les aspects socioculturels. Celles des médicaments sont la palatabilité, l'avalabilité, l'apparence, la dose, la fréquence d'administration, la durée du traitement, la complexité de préparation, le mode d'administration, le dispositif d'administration ou encore le conditionnement.

Dans ce document, l'EMA stipule que l'évaluation de l'acceptabilité d'une préparation pédiatrique doit être une partie intégrante de son développement. Cependant, il est précisé que les connaissances sur l'évaluation de l'acceptabilité restent fragmentées et qu'aucune méthode internationale standardisée n'a encore été développée.

Les résultats préliminaires d'une étude transversale réalisée en France auprès de patients traités en ambulatoire, ont montré qu'il est possible de développer, à partir de mesures objectives d'utilisation des médicaments en condition réelle, une cartographie de l'acceptabilité des médicaments. Les différentes spécialités pharmaceutiques sont positionnées sur la cartographie et associées à une classe d'acceptabilité: "well-accepted", "accepted", "poorly accepted", "not accepted". La cartographie repose sur un modèle qui utilise des méthodes d'analyse de données multidimensionnelles et de classification. Cet outil permet ainsi de comparer de manière standardisée l'acceptabilité des médicaments en pédiatrie.

Afin d'accroître les connaissances sur l'acceptabilité des médicaments chez les enfants, nous proposons d'étendre la collecte de données à l'hôpital et à d'autres pays. De plus, nous proposons de collecter des données longitudinales afin d'étudier l'acceptabilité des médicaments au cours du traitement et d'évaluer l'impact de la fréquence de prise et de la durée du traitement sur l'acceptabilité.

Pour ce faire cette étude observationnelle, multicentrique, longitudinale et internationale sera mise en place. L'objectif est de cartographier l'acceptabilité des différentes spécialités pharmaceutiques délivrées aux patients mineurs.

2 POPULATION CONCERNEE

Tout patient de moins de 18 ans qui se voit délivrer un traitement au sein d'un centre de recrutement.

Les centres de recrutement seront des pharmacies (ville ou hôpital), des cabinets médicaux ou des services hospitaliers.

3 METHODE D'OBSERVATION RETENUE

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, longitudinale et internationale.

4 ORIGINE ET NATURE DES DONNEES RECUEILLIES

Le responsable légal du patient doit donner son accord pour participer à l'étude, ainsi que le patient lui-même s'il est en capacité de le faire.

Les sujets qui acceptent de participer seront invités à compléter volontairement un questionnaire sur internet. Le questionnaire peut être complété par un adulte de l'entourage de l'enfant tel qu'un parent et/ou le patient s'il est en mesure de répondre par lui-même et/ou un professionnel de santé.

Le questionnaire s'intéresse au premier médicament pris après l'inclusion dans l'étude. Il porte sur trois prises de ce médicament :

- La première prise de médicament qui suit l'inclusion dans l'étude,
- La prise de ce médicament qui advient 24 heures après la première prise (si le plan de posologie le permet),
- La prise de ce médicament qui advient 15 jours après la première prise ou la dernière prise du traitement s'il dure moins de 15 jours (si le plan de posologie le permet).

Les participants devront déclarer volontairement les informations suivantes :

- Caractéristiques du traitement (nom du médicament, dose requise, fréquence et durée de prise et maladie traitée),
- Caractéristiques du patient (caractéristiques sociodémographiques, et histoire vis-à-vis du traitement),
- Mesures objectives observées durant la prise du médicament (résultat de la prise, réaction du patient, temps de préparation et d'administration),
- Informations objectives sur la prise du médicament (utilisation de méthodes pour permettre la prise, personne en charge de la préparation et de l'administration, lieu de prise),
- Evaluations subjectives de l'utilisation du médicament (facilité de préparation, facilité d'administration et remarques additionnelles),
- Observance du patient.

5 MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

Les données seront saisies directement et volontairement par les participants *via* un questionnaire électronique disponible sur internet. Un seul numéro d'identification sera utilisé pour chaque patient de l'étude. Cet identifiant pourra être utilisé par un adulte de l'entourage de l'enfant tel qu'un parent et/ou le patient et/ou un professionnel de santé. Il ne contiendra aucune information concernant l'identité du patient.

Les données saisies et validées seront stockées au niveau d'un serveur externe et seront rapatriées vers une base de données au niveau d'un serveur interne à la société ClinSearch, où elles seront stockées de manière sécurisée et totalement anonyme.

Les personnels de ClinSearch dûment autorisés et authentifiés pourront suivre l'évolution de la constitution de la base de données, qui servira de support à l'analyse statistique.

6 DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Le calendrier prévisionnel de la recherche est le suivant :

- Développement du projet et affaires réglementaires : Mars 2016 - Septembre 2016.
- Collecte des données : L'étude débutera dès l'obtention des avis et des autorisations réglementaires, idéalement en Septembre 2016. Aucune visite ni procédure spécifique n'est prévue dans le cadre de ce protocole. La collecte de données se poursuivra durant 18 mois.
- Analyse des données : les analyses seront réalisées au fur et à mesure de la collecte des données.

7 ANALYSE STATISTIQUE

La sélection des médicaments et des individus étant aléatoire, une description de l'échantillon obtenu, médicaments et patients, sera réalisée. Les variables qualitatives seront décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité de la variable. Les variables quantitatives seront décrites par l'effectif, la valeur minimale, le premier quartile, la médiane, la moyenne et l'écart type, le troisième quartile et la valeur maximale.

Chaque évaluation sera associée à une des options de réponse de chaque mesure objective. L'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) sera utilisée pour construire la cartographie de l'acceptabilité. La Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP) sera utilisée pour définir les profils d'acceptabilité.

L'utilisation d'un médicament sera évaluée plusieurs fois chez des enfants différents. Le barycentre des évaluations positionnera le médicament sur la cartographie et celui-ci sera associé à un profil d'acceptabilité. Une ellipse de confiance autour du barycentre permettra d'évaluer la précision de l'estimation réalisée à partir de l'échantillon. Si les ellipses de confiance de deux médicaments ne se chevauchent pas sur la cartographie alors leur acceptabilité est significativement différente.

Les analyses statistiques seront réalisées sous R et SAS 9.4.

8 TAILLE DE L'ECHANTILLON

Considérant le grand nombre de traitement dispensés et la grande variabilité des caractéristiques patients il est difficilement envisageable de proposer un calcul du nombre de sujet.

9 COMMUNICATIONS EQUIPE DE RECHERCHE

Vallet T, Ruiz F, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments. 22ème colloque des sciences de la conception et de l'innovation - CONFERE. Lisbon, Portugal. 2015; Prix du meilleur article.

Vallet T, Ruiz F, Tadmouri A, Blomkvist J, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Preliminary development of a tool assessing the acceptability of medicines for paediatric use. 7th conference of the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Antwerp, Belgium. 2015; Best poster presentation award.

Ruiz F, Vallet T, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. J Pharm Pharmacol. 2016; doi: 10.1111/jphp.12547.