

Utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les pharmaciens du Québec et comparaison avec d'autres pays

par Jean-François Bussières, Suzanne Atkinson, Ariane Blanc, Denis Lebel, Benoît Bailey et Anick Bérard

RÉSUMÉ

Objectif : Décrire l'utilisation du programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada par les pharmaciens d'établissements de Québec en 2001-2002.

Méthode : Il s'agit d'un sondage effectué auprès des chefs de département de pharmacie d'établissements de santé québécois de 100 lits et plus, dont un minimum de 50 lits de courte durée. Nous avons développé un questionnaire de 20 questions regroupant trois thèmes, soit la structure du programme (11 questions), les statistiques et volumes d'activités (6 questions) et les perspectives d'avenir (3 questions). Les données financières recueillies portent sur l'exercice financier 2001-2002.

Résultats : Cinquante et un questionnaires nous ont été retournés, pour un taux de réponse de 88 % (51/58). Le recours au PAS est répandu parmi l'ensemble des établissements de santé au Québec, quel que soit le statut d'affiliation universitaire. Une minorité d'établissements (29 %) ont une politique locale encadrant la gestion des médicaments sans avis de conformité, bien que les établissements avec affiliation universitaire en aient davantage (61 %) que les établissements sans affiliation (12 %) ($p = 0,001$). Dans près de la moitié des cas, les établissements ajoutent à leur liste locale (*formulaire thérapeutique*) des médicaments achetés par le biais du PAS. On ne requiert un consentement écrit du patient que dans 8 % des cas. Dans près de la moitié des cas, aucune information n'est transmise au pharmacien en milieu privé par le pharmacien d'établissement. Les pharmaciens d'établissements des centres sans affiliation universitaire transmettent plus souvent des renseignements concernant le recours au PAS pour un patient donné que les pharmaciens des centres avec affiliation universitaire (69 % c. 29 %; $p = 0,015$). Nous observons une différence statistiquement significative entre les établissements avec affiliation universitaire et ceux sans affiliation universitaire en ce qui concerne les volumes d'activités, avec un nombre moyen (\pm écart-type) plus élevé de médicaments achetés par le biais du PAS en 2001-2002 (24,9 \pm 21,5 pour ceux avec affiliation universitaire c. 6,3 \pm 3,6 pour ceux sans affiliation; $p = 0,005$) et de demandes transmises au PAS en 2001-2002 (81,9 \pm 62,3 pour ceux avec affiliation c. 17,2 \pm 18,9 pour ceux sans affiliation; $p = 0,001$). Notre enquête révèle que

ABSTRACT

Objectives: To describe use of Health Canada's Special Access Programme (SAP) by pharmacists in Quebec health care facilities in 2001/2002.

Methods: A survey was conducted of heads of pharmacy departments in Quebec health care facilities with 100 beds or more and a minimum of 50 short-term care beds. The survey had 20 questions grouped under 3 themes: program structure (11 questions), statistics and volume of activity (6 questions), and outlook for the future (3 questions). Financial data were collected for the 2001/2002 financial year.

Results: Fifty-one questionnaires were returned, for an 88% (51/58) response rate. Use of the SAP was widespread among these health care facilities, whatever their university affiliation. A minority of health care facilities (29%) had a local policy for the management of drugs without notice of compliance, although more university-affiliated health care facilities had such a policy than those not affiliated with a university (61% and 12% respectively) ($p = 0.001$). Almost half of the health care facilities reported that they add to their local list (drug formulary) drugs acquired through the SAP. Written consent from the patient was required in only 8% of cases. About half of the respondents reported that the health care facility pharmacist shares no information with the community pharmacist. Pharmacists in non-university-affiliated facilities shared information more often about use of the SAP for a given patient than those in university-affiliated facilities (69% vs. 29%; $p = 0.015$). There was a statistically significant difference between university-affiliated and non-affiliated health care facilities with regard to volume of activity in 2001/2002, with the university-affiliated facilities acquiring a greater number (mean \pm standard deviation) of drugs through the SAP (24.9 \pm 21.5 for the university-affiliated facilities vs. 6.3 \pm 3.6 for the non-affiliated facilities; $p = 0.005$) and submitting a greater number of requests (81.9 \pm 62.3 for the university-affiliated facilities vs. 17.2 \pm 18.9 for the non-affiliated facilities; $p = 0.001$). A total of 1618 Quebec patients benefited from the program during 2001/2002. With regard to drug expenditures, the patient must bear all or part of the drug-acquisition costs in 42% of the facilities.

1 618 patients québécois ont bénéficié du programme au cours de 2001-2002. En ce qui a trait au financement, on note que le patient doit assumer en totalité ou en partie les frais d'acquisition du médicament dans 42 % des cas.

Conclusion : La plupart des établissements de santé du Québec recourent au PAS de Santé Canada pour acquérir des médicaments sans avis de conformité. Il existe des différences entre les établissements avec et sans affiliation universitaire, principalement en ce qui concerne les volumes d'activités de médicaments du PAS. Il est souhaitable de réévaluer périodiquement les modalités de fonctionnement du PAS en établissement de santé.

Mots-clés : programme d'accès spécial, avis de conformité, médicaments d'urgence et de compassion

Can J Hosp Pharm 2005;58:79-89

INTRODUCTION

Santé Canada comprend une Direction générale des Produits de santé et des aliments (DGPSA) sous laquelle on retrouve notamment la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La DPT « régleme les produits pharmaceutiques et matériels médicaux pour l'utilisation humaine[...] Avant d'avoir l'autorisation de mettre le produit en marché, le manufacturier doit présenter une preuve scientifique substantielle de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit comme requiert la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements¹. » Un avis de conformité est défini comme étant « une autorisation de mettre un médicament sur le marché délivrée en vertu du paragraphe C.08.004(1)(a), indiquant que le fabricant/promoteur se conforme aux articles C.08.002 ou C.08.003 et C.08.005.1 du Règlement sur les aliments et drogues². »

Au Canada, il existe trois situations distinctes où l'acquisition et l'utilisation d'un médicament se font en dehors de l'avis de conformité (c.-à-d. lors d'un voyage à l'étranger pour une importation personnelle d'une quantité équivalant à une utilisation d'au plus trois mois, dans le cadre d'un essai clinique et dans le cadre du programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada). On définit l'utilisation de médicaments sans avis de conformité (*unlicensed drug use* ou usage compassionnel) comme étant le recours à un médicament sans autorisation de mise en marché, peu importe que le fabricant ait soumis ou non une demande en vue d'obtenir cet avis. Il faut distinguer l'utilisation de médicaments sans avis de conformité de l'utilisation non approuvée de médicaments avec

Conclusions: Most of the surveyed health care facilities in Quebec were using Health Canada's SAP to acquire drugs without notice of compliance. There were differences between facilities with and without university affiliation, mainly with regard to volume of activity related to the SAP. It is desirable that the operating procedures related to the SAP in health care facilities be re-evaluated regularly.

Key words: Special Access Programme, notice of compliance, emergency and compassionate drugs

avis. Ainsi, on définit l'utilisation non approuvée de médicaments (*off-label drug use*) comme étant le recours à un médicament détenant un avis de conformité mais dont l'utilisation est non approuvée (par exemple en ce qui concerne l'indication, la dose, l'âge, la voie d'administration ou les contre-indications)³.

Le programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada « permet aux praticiens de demander l'accès à des médicaments qui ne sont pas vendus au pays (c.-à-d. sans avis de conformité) ». Selon Santé Canada, cet accès « doit être limité au traitement de patients atteints d'une affection grave ou potentiellement mortelle, pour des raisons humanitaires ou urgentes, lorsque les traitements habituels s'avèrent inefficaces, inadéquats ou qu'ils ne sont pas disponibles ». Ainsi, le PAS peut autoriser l'importation de médicaments sans avis de conformité au Canada mais n'exerce aucune autorité concernant l'utilisation non approuvée de médicaments détenant un avis de conformité canadien.

Le fondement législatif du PAS se trouve aux articles C.08.010 et C.08.011 du Règlement sur les aliments et drogues. Bien qu'il soit interdit de vendre ou d'annoncer une drogue nouvelle (c.-à-d. une drogue qui est constituée d'une substance ou qui renferme une substance sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et



l'efficacité de ladite substance employée comme drogue) sans avis de conformité, tel que décrit à l'article C.08.002, Santé Canada peut fournir une lettre d'autorisation permettant la vente d'une certaine quantité d'une drogue nouvelle d'usage humaine ou vétérinaire à un praticien nommé, pour autant que le praticien ait fourni l'état pathologique urgent, les données à propos de l'usage, de l'innocuité et de l'efficacité de ladite drogue, le nom des établissements où la drogue doit être utilisée et d'autres renseignements jugés pertinents.

Santé Canada précise que « le PAS n'a pas été conçu comme mécanisme visant à promouvoir ou à favoriser l'utilisation hâtive d'un médicament ou pour éviter le processus d'examen et d'approbation des essais cliniques ou le processus d'approbation des nouveaux médicaments, mais plutôt pour fournir à des patients un accès à des médicaments pour des raisons humanitaires, au cas par cas[...] Il incombe au praticien de faire la demande au nom d'un patient et de veiller à ce que la décision de prescrire le médicament soit étayée de données probantes sûres qui proviennent de documents médicaux ou qui sont fournies par le fabricant. Il incombe également au praticien de veiller à ce que le patient soit bien informé des risques et des bienfaits possibles de l'utilisation du médicament demandé[...] L'autorisation accordée dans le cadre du PAS ne constitue pas une opinion ou une affirmation selon lesquelles un produit est sûr, efficace ou de bonne qualité. Le PAS ne prévoit pas d'évaluation exhaustive visant à confirmer la validité des renseignements sur le médicament ou les attestations du fabricant au sujet de l'innocuité, de l'efficacité ou de la qualité de celui-ci[...] Dans tous les cas, c'est le fabricant qui décide si le médicament sera fourni, après autorisation de Santé Canada⁴ ». Santé Canada n'autorise l'importation de médicaments que de fabricants avec qui elle établit un contact afin d'obtenir de la documentation et des renseignements sur ce dernier et sur les médicaments qui font l'objet d'une demande au PAS. Dans l'éventualité où un fabricant refuserait de fournir des renseignements, Santé Canada peut refuser d'autoriser la vente d'un médicament au Canada. « Santé Canada a le droit d'imposer certaines restrictions ou conditions relativement à la permission d'utiliser le médicament pour faire en sorte qu'il soit utilisé conformément à l'information la plus récente disponible[...] Les médicaments obtenus dans le cadre du PAS ne peuvent être envoyés qu'au bureau du praticien ou aux pharmacies d'établissements où sont

traités les patients, selon les politiques établies par Santé Canada. Les fabricants n'ont pas le droit d'envoyer des médicaments aux pharmacies de détail. Les fabricants qui fournissent des médicaments dans le cadre du PAS ne sont pas tenus de le faire gratuitement mais un grand nombre d'entre eux le font. Lorsque les fabricants font payer le médicament, le coût est assumé soit par le patient, sa famille, l'hôpital ou un régime d'assurance public ou privé⁵ ». En vertu de la Loi canadienne sur la santé, les services hospitaliers assurés « désignent les services médicalement nécessaires fournis dans un hôpital à des malades hospitalisés ou externes, [...] incluant notamment les médicaments, les produits biologiques et les préparations connexes lorsqu'ils sont administrés à l'hôpital⁶. » De plus, le « praticien doit accepter de fournir un rapport des résultats obtenus à la suite de l'utilisation du médicament, y compris des effets indésirables⁴. »

Compte tenu de l'évolution des connaissances et des pratiques de soins, les pharmaciens et les médecins sont de plus en plus confrontés à l'acquisition de médicaments sans avis de conformité au Canada, notamment en raison de la présence croissante de groupes de patients organisés qui favorisent le recours aux meilleurs traitements et options disponibles dans le monde et de la démocratisation de l'accès à l'information scientifique sur le web.

L'objectif de cet article est de présenter les résultats d'une enquête sur l'utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les pharmaciens d'établissements du Québec en 2001-2002. Cette enquête ne concerne que les médicaments sans avis de conformité obtenus par le biais du PAS, et non pas les utilisations non approuvées au Canada de médicaments détenant un avis de conformité.

MÉTHODE

Échantillon

À partir de la liste des chefs de département de pharmacie du Canada utilisée par le comité du Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière, nous avons retenu tous les établissements de santé du Québec comportant un minimum de 100 lits, dont 50 lits de courte durée. Aucun sondage n'a été expédié à des pharmaciens de pratique privée en milieu communautaire compte tenu que Santé Canada n'autorise que les pharmaciens d'établissements de santé à se procurer des médicaments par le biais du PAS. Il a été décidé de ne pas sonder les médecins de pratique privée ayant potentiellement recours au

PAS. À partir de la liste de ces établissements ($n = 58$), nous avons obtenu les adresses électroniques des chefs de département de pharmacie, qu'un assistant de recherche a vérifiées par contact téléphonique. Le sondage, sous forme de fichier texte en pièce attachée, a été expédié à chaque chef de département de pharmacie par courriel en janvier 2003, incluant deux avis de rappel par courriel aux non-répondants en février ($n = 30$) et en mars 2003 ($n = 20$). Les établissements ont été regroupés selon leur statut universitaire (c.-à-d. avec ou sans affiliation). Le statut universitaire a été confirmé en consultant le site web des quatre facultés de médecine québécoises (c.-à-d. Université Laval, Université de Sherbrooke, Université de Montréal, Université McGill).

Questionnaire

Une table ronde de quatre pharmaciens de Sainte-Justine a permis d'identifier les principales préoccupations des pharmaciens d'établissements concernant l'utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada. Nous avons développé sur deux pages un questionnaire de 20 questions, à choix multiples (14 questions) ou ouvertes (6 questions), regroupant trois thèmes, soit la structure du programme (11 questions), les statistiques et volumes d'activités (6 questions) et les perspectives d'avenir (3 questions). Un pré-test a été effectué auprès de trois chefs de département de pharmacie afin de préciser les questions et de clarifier les ambiguïtés. Les données financières recueillies portent sur l'exercice financier 2001-2002.

En ce qui concerne la structure, nous avons vérifié le recours au programme d'accès spécial, la présence d'une politique écrite, l'inscription des médicaments sans avis de conformité à la liste locale de l'établissement, le recours au processus hors liste (*hors formulaire*) afin de justifier l'utilisation de ces médicaments au sein de l'établissement, le recours à un consentement des patients, l'archivage local des réponses de Santé Canada, la continuité des soins avec le pharmacien du milieu privé et son mécanisme, le(s) titre(s) d'emploi utilisé(s) pour gérer ce programme localement, la collaboration des médecins et la présence d'un système informatique afin de gérer les acquisitions par le biais du PAS. Pour ce qui est des statistiques, nous avons vérifié la proportion de médicaments du PAS comparativement à l'ensemble des médicaments utilisés localement afin de quantifier l'importance du recours à ce programme, le nombre de demandes écrites, le coût des achats effectués, le

nombre de patients traités, le tiers-payeur (c.-à-d. l'établissement, l'assureur, le patient) et le mécanisme de distribution incluant les services et soins pharmaceutiques. De façon générale, les médicaments disponibles par le biais du PAS ne sont pas remboursés par les régimes provinciaux d'assurance-médicament. Bien que les médicaments achetés par le biais du PAS et utilisés durant un séjour hospitalier en établissement de santé soient couverts par le régime d'assurance-hospitalisation, les médicaments utilisés hors de l'établissement ne le sont pas en vertu d'un régime. Enfin, au regard de la perspective d'avenir, nous avons vérifié le niveau d'accord des pharmaciens à partir d'énoncés concernant le transfert éventuel de cette activité en pharmacie d'officine, la satisfaction des chefs de département de pharmacie concernant la procédure actuelle du PAS et la capacité des départements de pharmacie de satisfaire aux exigences de Santé Canada.

Analyse des données

Les données ont été saisies dans un chiffrier (Microsoft Excel 2000, Microsoft Corporation, Seattle, Washington). Les données ont été analysées à partir de SPSS 8.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Nous avons comparé les groupes à l'aide du chi-carré de Pearson ou du Fisher Exact-test pour les variables catégorielles provenant des questions à choix multiples (p. ex. proportion de répondants) ou à l'aide du test de t pour les variables continues provenant des questions ouvertes (p. ex. volumes d'activités et coûts).

RÉSULTATS

On nous a retourné par courriel, par télécopieur ou par courrier, au plus tard le 30 avril 2003, 51 questionnaires, pour un taux de réponse de 88 % (51/58). Tous les questionnaires retournés ont été utilisés pour notre analyse. Les non-répondants ($n = 7$) appartiennent aux établissements de plus petite taille (c.-à-d. < 300 lits) sans affiliation universitaire. Les données présentées reflètent globalement la situation québécoise tant du point de vue géographique que de la taille des établissements sondés. Le tableau 1 présente les résultats du sondage pour l'ensemble des répondants et par affiliation universitaire.

Le recours au programme d'accès spécial est répandu parmi l'ensemble des établissements de santé au Québec, quel que soit le statut d'affiliation universitaire. Une minorité d'établissements (29 %) ont une politique locale encadrant la gestion des



Tableau 1. Résultats du sondage concernant l'utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les pharmaciens du Québec en 2001-2002

Questions (n = 51, à moins d'indication contraire)	Tous les répondants	Établissements avec affiliation universitaire	Établissements sans affiliation universitaire	Valeur p
Nombre de répondants	51	18	33	
Achat d'au moins un médicament par le biais du PAS en 2001-2002	96 %	100 %	94 %	0,534
Structure				
Présence d'une politique écrite locale concernant la gestion des médicaments achetés par le biais du PAS	29 %	61 %	12 %	0,001
Inscription à la liste locale (formulaire) de l'établissement d'au moins un médicament acheté par le biais du PAS (n = 50)	48 %	35 %	55 %	0,242
Nombre de médicaments du PAS inscrits à la liste locale (n = 20) : moyenne ± écart type (min-max)	3,8 ± 7,7 (1-27)	7,5 ± 9,8	2,1 ± 1,2	0,239
Obligation de demande hors formulaire si le médicament n'est pas inscrit à la liste locale	51 %	61 %	45 %	0,382
Obligation pour le patient de signer un consentement écrit explicite lors du recours à un médicament acheté par le biais du PAS (n = 50)	8 %	6 %	9 %	>0,999
Destination et archivage de l'autorisation écrite de Santé Canada (n = 50)				0,557
Conservée au département de pharmacie	74 %	78 %	72 %	
Remise au médecin demandeur	12 %	6 %	16 %	
Conservée au département de pharmacie + remise au médecin	14 %	17 %	12 %	
Pharmacien de pratique privée avisé du recours à un médicament du programme d'accès spécial par le pharmacien d'établissement (n = 49)	55 %	29 %	69 %	0,015
Information transmise au pharmacien communautaire (n = 28)				> 0,999
Par écrit	11 %	0 %	13 %	
Verbalement	89 %	100 %	87 %	
La gestion des demandes au programme d'accès spécial est faite au département de pharmacie				0,694
Par un seul pharmacien	28 %	28 %	27 %	
Par un pharmacien et un assistant technique dédié	22 %	28 %	18 %	
Par plusieurs pharmaciens et assistants techniques du département	51 %	44 %	54 %	
Des médecins contactent le programme d'accès spécial pour obtenir un médicament sans aviser le département de pharmacie	24 %	33 %	18 %	0,304
Recours à un système informatique distinct pour la gestion des demandes au programme d'accès spécial	2 %	0 %	2 %	>0,999
Statistiques				
Nombre de médicaments inscrits dans la base de données d'approvisionnement (n = 24) : moyenne ± écart type (min-max)	1 756 ± 535 (700-2 639)	1 788 ± 727 (1 000-2 418) (n = 8)	1 739 ± 438 (1 000-2 600) (n = 16)	0,865
Nombre de médicaments achetés par le biais du PAS dans la base de données d'approvisionnement (n = 39) : moyenne ± écart type	13,5 ± 16,2	24,9 ± 21,5	6,3 ± 3,6	0,005
Nombre de demandes transmises au PAS en 2001-2002 (n = 47) : moyenne ± écart type (min-max)	38,9 ± 50,2 (0-200)	81,9 ± 62,3	17,2 ± 18,9	0,001

Tableau 1. Suite et fin

Coût des achats de médicaments obtenus par le biais du PAS (en \$) : moyenne \pm écart type (min-max)				
Clientèle hospitalisée ($n = 22$) (total de 383 124\$)	17 414 \pm 40 451 (104-1 799 952)	50 119 \pm 67 988 ($n = 6$)	5 151 \pm 12 721 ($n = 16$)	0,167
Clientèle ambulatoire ($n = 21$) (total de 3 030 646 \$)	144 316 \pm 454 093 (300-2 100 000)	436 924 \pm 817 725 ($n = 6$)	27 273 \pm 55 620 ($n = 15$)	0,275
Clientèle ambulatoire et hospitalisée ($n = 10$) pour les répondants n'étant pas en mesure de préciser les coûts pour chaque (total de 747 899 \$)	74 790 \pm 117 200 (1 000-382 085 \$)	119 150 \pm 137 102 ($n = 6$)	8 250 \pm 6 397 ($n = 4$)	0,152
Nombre total de patients ayant profité du PAS, clientèle ambulatoire et hospitalisée ($n = 34$)	1 618	1 048	750	0,010
Les coûts d'acquisition des médicaments achetés par le biais du PAS ont été assumés par : ($n = 48$)				
Le département de pharmacie	58 %	61 %	57 %	0,950
Le patient	12 %	11 %	13 %	
Une partie par le département et une partie par le patient	29 %	28 %	30 %	
Les médicaments achetés par le biais du PAS sont remis au patients : ($n = 47$)				
Sur place à l'hôpital	81 %	62 %	90 %	0,038
Par la poste	4 %	12 %	0 %	
Autrement	15 %	25 %	10 %	
Perspective				
Proportion des chefs de département de pharmacie qui sont en accord avec le fait que le pharmacien de pratique privée puisse acheter et distribuer les médicaments du PAS	90 %	83 %	94 %	0,308
Proportion des pharmaciens qui considèrent la procédure du PAS en vigueur depuis l'été 2002 comme étant plus facile à utiliser que celle en place auparavant	30 %	27 %	34 %	0,523
Proportion des pharmaciens étant en mesure de satisfaire aux nouvelles exigences du PAS	85 %	82 %	87 %	0,686

médicaments sans avis de conformité, bien que les établissements avec affiliation universitaire en aient davantage (61 %) que les établissements sans affiliation (12 %) ($p = 0,001$). Dans près de la moitié des cas, les établissements ajoutent à leur liste locale (*formulaire thérapeutique*) des médicaments achetés par le biais du PAS; le sondage ne permet pas de préciser s'il s'agit de médicaments qui ont été retirés du marché et qui détenaient un avis de conformité auparavant ou s'il s'agit de médicaments n'ayant jamais été commercialisés au Canada. On ne requiert un consentement écrit du patient que dans 8 % des cas. Dans près de la moitié des cas, aucune information n'est transmise au pharmacien en milieu privé par le pharmacien d'établissement. Les pharmaciens d'établissements des centres sans affiliation universitaire transmettent plus souvent des renseignements concernant le recours au PAS pour un patient donné que les pharmaciens des centres avec affiliation universitaire (69 % c. 29 % ; $p = 0,015$).

On observe une différence statistiquement significative entre les établissements avec affiliation universitaire et ceux sans affiliation universitaire en ce qui concerne les volumes d'activités. Ainsi, on note un nombre moyen (\pm écart-type) plus élevé de médicaments achetés par le biais du PAS en 2001-2002 (24,9 \pm 21,5 pour ceux avec affiliation universitaire c. 6,3 \pm 3,6 pour ceux sans affiliation; $p = 0,005$) et de demandes transmises au PAS en 2001-2002 (81,9 \pm 62,3 pour ceux avec affiliation c. 17,2 \pm 18,9 pour ceux sans affiliation; $p = 0,001$). Notre enquête révèle que 1 618 patients québécois ont bénéficié du programme au cours de 2001-2002. Au chapitre du financement, on note que le patient doit assumer en totalité ou en partie les frais d'acquisition du médicament dans 42 % des cas.

Plus de 90 % des chefs de département de pharmacie sont en accord avec le fait que le pharmacien de pratique privée puisse acheter et distribuer des médicaments obtenus par le biais du

PAS. Bien que l'énoncé utilisé dans notre enquête porte sur l'achat et la distribution, on doit comprendre que le transfert de cette activité inclut forcément les soins pharmaceutiques qui se rattachent à l'activité de distribution.

Santé Canada a apporté des modifications à sa politique du PAS à l'été 2002. Une proportion de 30 % des répondants considère que cette nouvelle procédure du PAS est plus facile à utiliser que celle en place auparavant. De nouveaux formulaires ont été mis en place afin d'obtenir plus d'information clinique de la part du prescripteur (p. ex. l'obligation d'énoncer clairement la justification clinique, l'obligation de fournir des documents pertinents et des références); on a éliminé les demandes verbales et resserré les autorisations en établissant à l'interne des critères d'évaluation des demandes. Enfin, plus de 85 % des répondants sont en mesure de satisfaire aux nouvelles exigences de Santé Canada en matière de gestion de médicaments du PAS (p. ex. compléter la documentation requise, archiver la documentation).

DISCUSSION

L'utilisation de médicaments sans avis de conformité est répandue dans plusieurs pays occidentaux. En fait, la plupart des pays ont adopté un cadre normatif encadrant la fabrication, la mise en marché et la promotion des médicaments et ont mandaté un organisme réglementaire afin d'appliquer ce cadre. L'émergence d'un cadre réglementaire national a été influencée par la survenue d'effets indésirables graves dans les années cinquante et soixante, notamment avec l'utilisation de la thalidomide chez des femmes enceintes⁷. L'organisme de santé national n'a habituellement aucun pouvoir lui permettant d'empêcher l'utilisation non approuvée de médicaments détenant un avis de conformité. Au Canada, le système professionnel relève de la juridiction de chaque province et le rôle de baliser la pratique des médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé est confié aux ordres professionnels.

Harris rapporte que « les systèmes d'usage compassionnel sont tous très différents dans les États membres de l'Union européenne [...] il n'existe pas de définition harmonisée de l'usage compassionnel (nominatif ou de cohorte)[...] L'usage compassionnel nominatif (i.e. pour un patient donné) existe dans les quinze pays de l'Union européenne [...]; l'usage compassionnel de cohorte (i.e. pour usage ultérieur) n'existe qu'en Finlande, France, Grèce, Italie,

Luxembourg, Pays-Bas et Suède[...]. La Commission européenne réfléchit à l'idée de mettre en place un système européen d'usage compassionnel de cohorte qui ferait intervenir la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*^{8,10} ». Aux États-Unis, un patient peut obtenir un médicament sans avis de conformité en participant à un essai clinique; si le patient ne répond pas aux critères d'admissibilité, le médecin peut tenter d'obtenir une exemption spéciale (*Special exception or compassionate exemption*) après autorisation du comité d'éthique de la recherche et du FDA. Il peut aussi demander une *Investigational New Drug Application* pour un seul patient (*Emergency IND*) après autorisation du comité d'éthique de la recherche, du fabricant et de la division appropriée de révision du FDA. Enfin, le FDA peut émettre un IND de traitement (*Treatment IND*) afin de permettre à un fabricant de vendre un médicament sans avis de conformité, à l'étude par le FDA et requis pour des cohortes de patients¹¹. Des programmes similaires existent au Royaume-Uni et en Australie¹². Au Canada, le PAS accepte des demandes de type individuelle (nominative) et de cohorte (appelées pour usage ultérieur). Au Québec, l'évaluation de l'utilisation des médicaments achetés par le biais du PAS dans un établissement de santé est confiée au comité de pharmacologie et au chef du département de pharmacie.

Choonara et Conroy ont publié une synthèse des études évaluant la proportion d'ordonnances de médicaments pour une utilisation non approuvée ou ne détenant pas d'avis de conformité dans différents pays. Cette proportion varie de 11 à 65 % des ordonnances et de 22 à 92 % des patients traités selon les clientèles analysées^{3,13-15}. Cette situation est particulièrement importante auprès de la clientèle pédiatrique¹⁶⁻²³. L'American Academy of Pediatrics a publié une réflexion intéressante sur le sujet afin de baliser l'utilisation non approuvée de médicaments ou lorsqu'ils ne détiennent pas d'avis de conformité^{24,25}. Notre enquête révèle qu'une majorité d'établissements de santé du Québec recourent au PAS afin d'obtenir des médicaments sans avis de conformité. Bien que le nombre de demandes demeure encore limité, le PAS de Santé Canada a connu une croissance de ses activités au cours de la dernière décennie. À titre d'exemple, le nombre de demandes pour les moins de 18 ans pour tout le Canada est passé de 1 000 en 1991 à 3 000 en 1997 et à plus de 6 000 en 1999*.

*Ian Mackay, Programme d'accès spécial, Santé Canada, communication orale, 2003.

Une minorité de répondants ont établi une politique locale de gestion de ces médicaments. De plus, près de la moitié des répondants n'exigent pas qu'une demande d'utilisation hors liste soit complétée par le médecin, en sus de la documentation requise par Santé Canada, et ce, même si le médicament acheté par le biais du PAS n'est pas inscrit à la liste de médicaments locale. Nous pensons qu'il est possible que la documentation complétée par le médecin dans le cadre d'une demande au PAS est considérée comme suffisante par le pharmacien pour justifier l'utilisation hors liste locale. Au Québec, l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux prévoit qu'un « établissement ne peut fournir que des médicaments qui apparaissent sur la liste dressée à cette fin par le ministre. Cette liste ne comprend que des médicaments qui ont reçu un avis de conformité du gouvernement fédéral pour des indications approuvées[...] De plus, un établissement où est institué un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens peut en outre fournir, pour des motifs de nécessité médicale particulière, d'autres médicaments que ceux apparaissant sur la liste visée au premier alinéa et qui ont reçu l'avis de conformité du gouvernement fédéral[...] Enfin, un établissement où est institué un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens peut également fournir pour un traitement d'exception d'autres médicaments que ceux apparaissant sur la liste visée au premier alinéa et qui n'ont pas obtenu l'avis de conformité du gouvernement fédéral ou des médicaments apparaissant ou non à cette liste lorsqu'ils sont utilisés pour des indications reconnues mais non approuvées. Dans ces cas, le médecin ou le dentiste qui désire utiliser ou prescrire ces médicaments doit obtenir l'autorisation écrite du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens²⁶. »

Santé Canada n'exige pas de façon formelle un consentement écrit du patient. Dans notre enquête, seulement 8 % des répondants rapportent le recours à un consentement écrit auprès des patients. Compte tenu que les médicaments achetés par le biais du PAS n'ont pas été évalués sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité par Santé Canada, le pharmacien devrait faire preuve de prudence en recourant à ces médicaments, documenter ses pratiques de gestion et les résultats cliniques et obtenir un consentement éclairé des patients. Il serait intéressant de vérifier auprès des médecins québécois leur compréhension du PAS, de la procédure administrative, de la nature d'exception du programme, des obligations inhérentes à l'obtention d'un consentement éclairé auprès des patients et des risques inhérents à une telle pratique. Bien qu'on puisse

prétendre que le consentement aux soins donnés par un patient lors de son admission en établissement de santé puisse inclure le recours à des médicaments du PAS, il est raisonnable de penser qu'un consentement écrit est préférable. L'absence de consentement éclairé explicite des patients peut contribuer à accroître le risque de problèmes reliés à la pharmacothérapie. Sans l'obtention d'un tel consentement, il est raisonnable de penser que le patient ne réalise pas que le médicament obtenu par le biais du PAS est susceptible de ne pas être inscrit à son dossier pharmacologique en officine. Un consentement écrit explicite indiquant l'obligation, pour le patient, de déclarer l'utilisation de ce médicament à son médecin et pharmacien peut contribuer à limiter les duplications, les interactions, les intolérances, etc.

Horen et coll. ont évalué une cohorte de 1 419 enfants de moins de 16 ans en milieu ambulatoire²⁷. Quarante-deux pour cent des sujets d'étude ont été exposés à au moins une utilisation non approuvée de médicament, avec un risque accru d'effets indésirables (risque relative (RR) : 3,44; intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,26–9,38), particulièrement lorsque l'utilisation est faite pour une indication différente de la monographie (RR : 4,42 ; IC 95 % : 1,60–12,25). L'incidence d'effets était de 1,41 % (IC 95 % : 0,79 % à 2,11 %). L'utilisation de médicaments sans autorisation de mise en marché est-elle pleinement sécuritaire pour les patients? Aux États-Unis, la section 4011 du *FDA Modernization Act* permet, depuis 1997, à un fabricant de médicaments de disséminer des réimpressions d'articles de périodiques décrivant l'utilisation non approuvée de médicaments, avant même que soit complétés les essais de phase III et IV. Toutefois, le fabricant doit soumettre une copie de ces articles pour approbation avant dissémination, et chaque réimpression doit comporter une mention précisant qu'il s'agit d'une utilisation non approuvée²⁸. Au Canada, un fabricant ne peut faire la promotion de médicaments ne détenant pas d'avis de conformité.

Notre enquête révèle qu'un répondant sur quatre rapporte des situations où le médecin contacte le PAS sans aviser le département de pharmacie. Comme le PAS peut autoriser un fabricant à vendre/distribuer un médicament directement à un médecin, il est possible qu'aucun pharmacien ne soit avisé de l'utilisation d'un médicament du PAS par un patient. De plus, les répondants révèlent que le pharmacien d'établissement ne transmet aucune information au pharmacien de pratique privée dans près de la moitié des cas. Il est intéressant de noter que les pharmaciens des établissements sans affiliation universitaire transmettent



plus souvent l'information au pharmacien d'officine. Cette différence est peut-être attribuable au fait que le nombre moyen par année de demandes au PAS par établissement est plus élevé dans les centres avec affiliation universitaire que dans ceux sans affiliation ($81,9 \pm 62,3$ c. $17,2 \pm 18,9$; $p = 0,001$) Ainsi, plusieurs patients ont un dossier pharmacologique incomplet en milieu ambulatoire et peuvent présenter des risques accrus d'interactions médicamenteuses ou de non-détection de duplications, d'allergies, d'intolérances par le pharmacien de pratique privée. De plus, il faut rappeler que, comme le pharmacien d'établissement n'a pas accès au système provincial de données reliées à la pratique en officine, il dispose d'un dossier pharmacologique incomplet qui ne reflète que les séjours hospitaliers (ou les activités ambulatoires d'hémo-oncologie).

La majorité des répondants (plus de 90 %) estiment que le pharmacien de pratique privée devrait pouvoir acheter des médicaments par le biais du PAS et les distribuer aux patients. Cette position est sans doute liée à la volonté des pharmaciens d'établissements d'éviter le morcellement du dossier pharmacologique. Par ailleurs, compte tenu du nombre limité de demandes au PAS à l'échelle du Québec, on peut comprendre les avantages de limiter le nombre de points de services aux établissements de santé (c.-à-d. vers 60 contre 1 200 pharmacies de pratique privée). Une distribution par les établissements est-elle plus sécuritaire? En général, le prescripteur demandeur au PAS est attaché à un établissement, le département de pharmacie est susceptible de conserver des archives complètes sur les demandes et la documentation scientifique relative aux médicaments, le département de pharmacie comporte un service de garde en tout temps, etc. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué la sécurité et l'efficacité du recours aux pharmaciens de pratique privée pour la fourniture de médicaments dans le cadre d'un programme de ce genre. Un projet pilote pourrait être envisagé.

Au Québec, tous les patients bénéficient d'une couverture pour les médicaments de la liste du régime général d'assurance-médicaments, qu'ils soient couverts par la Régie de l'assurance maladie du Québec ou par un tiers-payeur privé. Les médicaments obtenus par le biais du PAS n'ont pas d'avis de conformité et ne peuvent être inscrits à la liste du régime général. Bien que certains tiers-payeurs privés aient accepté jusqu'à maintenant de rembourser certains médicaments obtenus par le biais du PAS, on observe une uniformisation de la pratique et un refus croissant des

assureurs privés de rembourser ces médicaments, les assureurs privés limitant de plus en plus leur couverture au contenu de la liste-médicaments. Notre enquête révèle que le coût du médicament est assumé entièrement par l'établissement dans plus de 58 % des cas; dans tous les autres cas, le patient est mis à contribution. Dans une perspective d'accès équitable aux médicaments, le recours au PAS et la facturation des coûts encourus aux patients peuvent limiter l'accès à certains médicaments (p. ex. nitisonine – Orfadin dont le coût par patient par année peut atteindre 20 000 \$ CAD).

Santé Canada a apporté des modifications à sa politique du PAS à l'été 2002, telles que décrites précédemment. Ces modifications visent à respecter de façon plus stricte les dispositions au Règlement sur les aliments et drogues, et ce, dans le but de protéger les patients. De nouveaux formulaires ont été mis en place afin d'obtenir plus d'information clinique de la part du prescripteur; on a éliminé les demandes verbales et resserré les autorisations en établissant à l'interne des critères d'évaluation des demandes. Seulement un répondant sur trois (30 %) considère la nouvelle procédure du PAS en vigueur depuis 2002 comme étant plus facile à utiliser que celle en place auparavant. Bien que notre enquête n'ait pas sollicité de façon systématique des commentaires, certains répondants ont indiqué leurs motifs d'insatisfaction : il est difficile, voire impossible de connaître le statut d'une demande (c.-à-d. autorisée ou non), particulièrement dans les jours suivants la télécopie de la demande à Santé Canada, celle-ci n'émettant aucune confirmation verbale ou écrite après la transmission de la demande dûment remplie et signée (on peut tenter d'obtenir une confirmation verbale, mais ce processus est jugé fastidieux); il n'existe aucune liste des médicaments autorisés/refusés (cette liste pourrait faciliter le travail des demandeurs, notamment en indiquant les options suggérées par le PAS ou les motifs de refus pour certaines demandes); il n'existe aucun outil informatique facilitant la gestion et la transmission des demandes à Santé Canada; avec un délai de plusieurs jours-semaines, Santé Canada transmet d'abord au fabricant puis à l'établissement la confirmation écrite. Santé Canada nous a indiqué qu'elle prévoit informatiser le processus de gestion externe du PAS avec les demandeurs d'ici 2005.

Compte tenu des exigences réglementaires, il est souhaitable que tous les pharmaciens soient en mesure de satisfaire aux exigences. Notre enquête révèle que 85 % des répondants sont en mesure de le faire. Les améliorations prévues par Santé Canada, notamment la

gestion des demandes en ligne, sont susceptibles d'accroître le niveau de conformité des pharmaciens par rapport aux exigences de Santé Canada.

Cette enquête comporte des limites. Les données concernant l'âge des patients, le type de médicament, le type de demande au programme (c.-à-d. nouvelle demande c. renouvellement) n'ont pas été colligées. L'évaluation du niveau d'accord des répondants au regard du transfert de cette activité en pharmacie d'officine n'est basée que sur un énoncé succinct, sans présenter adéquatement les enjeux. Enfin, l'évaluation du niveau d'accord concernant la facilité d'utilisation du PAS aurait pu être plus explicite. Dans l'éventualité où le sondage serait répété, des modifications devraient être apportées afin de tenir compte de ces limites.

CONCLUSION

Cette réflexion nous permet de tirer divers constats. Tout d'abord, l'utilisation de médicaments sans avis de conformité est observée dans plusieurs pays occidentaux, dont le Canada, et plusieurs de ces pays se sont dotés de mécanismes permettant l'importation de ces médicaments. Notre enquête révèle que la plupart des établissements de santé de courte durée du Québec recourent au PAS et qu'il existe des différences entre les établissements avec et sans affiliation universitaire, principalement en ce qui concerne les volumes d'activités de médicaments du PAS. Compte tenu de l'importance croissante du recours au PAS, des problèmes potentiels reliés à la pharmacothérapie et du morcellement du dossier pharmacologique en milieu ambulatoire, nous pensons que les pharmaciens doivent porter une attention toute particulière à l'utilisation des médicaments sans avis de conformité. Cette réflexion nous amène à nous questionner notamment sur l'importance d'adopter une politique locale de gestion de ces médicaments, sur la nécessité d'obtenir systématiquement un consentement écrit des patients, sur l'importance d'assurer un accès équitable aux clientèles, de sensibiliser les organismes provinciaux à l'évaluation de ces médicaments afin d'assurer un remboursement équitable, de s'assurer que le pharmacien d'établissement soit systématiquement impliqué dans le processus incluant le transfert d'un plan de soins pharmaceutiques aux intervenants privés (c.-à-d. médecin traitant, pharmacien d'officine) afin d'éviter un morcellement du dossier pharmacologique et que le processus soit amélioré à Santé Canada afin de faciliter le travail des intervenants. Il est souhaitable de réévaluer périodiquement les modalités de fonctionnement du PAS en établissement de santé.

References

1. Direction générale des produits de santé et des aliments : accueil. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2003. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_f.html (site visité le 23 mars 2004).
2. Direction des produits thérapeutiques. *Listes des avis de conformité*. Ottawa (ON) : Santé Canada; 1991–2004. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd_dpt/index_drugs_noc_f.html (site visité le 23 mars 2004).
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002;25(1):1-5.
4. Direction générale des produits de santé et des aliments. *Programme d'accès spécial – médicaments*. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2002. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap_factsheet2002_f.html (site visité le 29 mars 2004).
5. Programme d'accès spécial. *Restriction quant à l'endroit où le médicament peut être expédié*. Ottawa (ON) : Santé Canada. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap_factsheet2002_f.html (site visité le 28 juin 2004).
6. *Loi canadienne sur la santé — un aperçu*. Ottawa (ON) : Santé Canada. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/medicare/chaoverf.htm> (site visité le 30 juin 2004).
7. Gilron I. The emergency drug release program: regulatory aspects of new drug access in Canada. *CMAJ* 1993;148(7):1151-3.
8. Harris F. *Vers un système européen d'usage compassionnel de cohorte*. Mémoire de DESS. Paris (France) : Université de Paris XI, Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry; 2002.
9. Folino-Gallo P, Walley T, Frolich JC, Carvajal A, Edwards IR. Availability of medicines in the European Union: results from the EURO-Medicines project. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:441-6.
10. De Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les médicaments soumis à autorisation temporaire d'utilisation : de la théorie à la pratique. *J Pharm Clin* 2002;21:267-70.
11. *Accédez aux drogues qui ne sont pas approuvées*. Bethesda (MD): US Food and Drug Administration. Disponible au : <http://www.fda.gov/cder/cancer/French-access.htm> (site visité le 29 mars 2004) + formulaire – <http://forms.psc.gov/forms/FDA/fda.html>.
12. *Therapeutic goods administration – SAS*. Disponible au : <http://www.health.gov.au/tga/docs/pdf/unapproved/sasglance.pdf> (site visité le 29 mars 2004).
13. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002;4:353-9.
14. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric ward in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000;320:79-82.
15. Bücheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H et al. Off-label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 2002;324:1311-2.
16. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-5.
17. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998;316:343-5.
18. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:293-7.



19. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drug in a Dutch children hospital. *Pediatrics* 2001;108:1089-93.
20. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-4.
21. Banner W. Off label prescribing in children [éditorial]. *BMJ* 2002;324:1290-1.
22. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002;324:1312-3.
23. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111:291-5.
24. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics* 2002;110(1):181-3.
25. Boos J. Off-label use – label off use? *Ann Oncol* 2003;14:1-5.
26. L.R.Q., c. S-4.2. Loi sur les services de santé et les services sociaux – article 116. Disponible au : http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 28 juin 2004).
27. Horen B, Montrastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-60.
28. Landow L. Off-label use of approved drugs. *Chest* 1999;116(3):589-91.

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHP, est chef du département de pharmacie, Hôpital Sainte-Justine, et professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec).

Suzanne Atkinson, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Ariane Blanc, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Denis Lebel, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Benoît Bailey, M.D., M.Sc. FRCSP, est pédiatre et toxicologue, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Anick Bérard, Ph. D., travail au Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine; elle est également Professeur, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec).

Adresse de correspondance :

Jean-François Bussières
 Hôpital Sainte-Justine
 3175, Côte Sainte-Catherine
 Montréal QC
 H3T 1C5

courriel : bussiere@aei.ca

