



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

MÉDICAMENTS OBTENUS PAR LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA DANS LES CHU DU QUÉBEC 2008-2009

PGTM

Analyse descriptive



Avis

Ce document émet des recommandations au regard d'un groupe de médicaments conformes aux 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 aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au 8 décembre 2010. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

ANALYSE DESCRIPTIVE – RÉSUMÉ	5
SECTION 1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE.....	6
1.1 CONTEXTE	6
1.2 BUTS	7
1.3 OBJECTIFS	7
1.4 MÉTHODOLOGIE.....	7
1.4.1 Identification des Rx-PAS	7
1.4.2 Sélection d'un échantillon	9
1.4.2.1 Critères d'inclusion	9
1.4.2.2 Critères d'exclusion.....	9
1.4.2.3 Échantillonnage.....	9
1.4.2.4 Indicateurs du profil d'utilisation.....	11
SECTION 2 ANALYSE.....	12
2.1 CARACTÉRISTIQUES DU PROFIL GLOBAL D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS OBTENUS PAR LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL (Rx-PAS) POUR L'ANNÉE FINANCIÈRE 2008-2009.....	12
2.1.1 Nombre d'ordonnances et coûts.....	12
2.1.2 Proportion de l'utilisation des Rx-PAS comparativement à l'ensemble des médicaments inscrits sur la liste des médicaments	13
2.1.3 Répartition des Rx-PAS dans les CHU.....	14
2.1.4 Rx-PAS les plus prescrits	16
2.1.5 Rx-PAS les plus coûteux	16
2.1.6 Embûches pour l'obtention d'un profil d'utilisation fiable.....	17
2.1.6.1 Rx-PAS dont l'utilisation est difficile à déterminer ou à quantifier	17
2.1.6.2 Rx-PAS utilisés dans le cadre de protocoles de recherches cliniques	20
2.1.6.3 Rx-PAS utilisés dans les préparations magistrales.....	22
2.2 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON.....	23
2.2.1 Caractéristiques démographiques	23
2.2.2 Caractéristiques des Rx-PAS	24
2.2.3 Caractéristiques des ordonnances	27
2.3 CONFORMITÉ À LA LIGNE DIRECTRICE DE SANTÉ CANADA	31
2.3.1 Documentation de l'indication et de la justification	32
2.3.2 Place dans la thérapie - Utilisation antérieure de médicaments commercialisés	36
2.3.3 Place dans la thérapie – Raison de l'arrêt (ou de la non-utilisation) des médicaments commercialisés	40
2.3.4 Documentation de l'innocuité.....	42
2.3.5 Documentation du consentement du patient	45
2.3.6 Documentation du transfert au pharmacien communautaire.....	49
2.3.7 Description des services.....	52
2.3.8 Répartition des coûts selon le payeur.....	55
2.4 ÉVALUATION DES PRATIQUES	57
SECTION 3 DISCUSSION	60
3.1 LIMITES DE L'ANALYSE	60
3.1.1 Puissance et biais de sélection	60
3.1.2 Évaluation de la conformité	61
3.1.3 Caractère rétrospectif du protocole.....	61
3.2 EMBÛCHES RENCONTRÉES LORS DE LA COLLECTE DES DONNÉES	61
3.2.1 Variabilité des modalités de gestion des ordonnances et des services.....	61
3.2.2 Variabilité des sources d'information consultées	62
3.2.3 Variabilité de la complémentarité des sources d'information.....	63
3.2.4 Difficultés à obtenir un profil d'utilisation fiable en temps réel	63
3.3 ENCADREMENT DE L'UTILISATION DES Rx-PAS.....	65

3.3.1 Variabilité des procédures	65
3.3.2 Qualité de la documentation et de l'archivage, et données manquantes	65
SECTION 4 CONCLUSION ET RECOMMANDATION.....	68
SECTION 5 AUTEURS ET RÉVISEURS	69
SECTION 6 BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXE I Profil global de l'année 2008-2009	i
ANNEXE II Liste des effets indésirables rapportés.....	ii
ANNEXE III Protocole de l'analyse descriptive – mai 2009	iii
ANNEXE IV Ligne directrice de Santé Canada	iv

ANALYSE DESCRIPTIVE – RÉSUMÉ

Les professionnels de la santé des CHU du Québec ont souvent recours aux médicaments autorisés par le Programme d'accès spécial (PAS), en raison de la vocation tertiaire de ces centres de soins. En effet, les patients de ces centres peuvent présenter des pathologies rares, complexes ou réfractaires aux médicaments classiques couramment disponibles sur le marché canadien.

À notre connaissance, l'utilisation de ces médicaments au sein des CHU québécois n'a jamais été décrite. La description qualitative de l'utilisation de ces médicaments du Programme d'accès spécial (Rx-PAS) dans tous les CHU québécois permet d'obtenir un profil élargi d'utilisation et d'évaluer dans quelle mesure sont appliqués les modalités et principes définis dans la ligne directrice de Santé Canada.

L'analyse descriptive a permis de dresser le profil global d'utilisation des Rx-PAS pour l'année financière 2008-2009. Ce profil met en évidence la diversité, la répartition et l'importance des Rx-PAS utilisés par les CHU. Pour l'ensemble des CHU, les Rx-PAS ont été l'objet de plus de 12000 ordonnances émises durant l'année analysée, ils ont représenté 7,5 % du budget annuel global des médicaments et ont été désignés par plus de 140 dénominations communes.

Un échantillon a servi à définir les principales caractéristiques des Rx-PAS ainsi que leurs modalités de gestion et de suivi. Quelques caractéristiques, telles que la fréquence de prescription, les coûts et les types de demandes, ont fait l'objet d'analyses. La mesure de la conformité à cinq critères proposés à partir de la ligne directrice de Santé Canada et de l'expérience des CHU a été effectuée. Cette conformité s'est révélée très variable selon les critères.

Des lacunes sur le plan de l'encadrement des Rx-PAS ont été relevées, particulièrement l'inégalité de la documentation des actions posées pour chacune des étapes du circuit de ces médicaments. L'analyse a également démontré le besoin d'une politique et de procédures plus complètes et plus claires pour leur gestion. Quelques lacunes ayant constitué des embûches à l'obtention d'un profil d'utilisation fiable sont discutées.

Il est recommandé que les CHU envisagent d'améliorer et d'uniformiser l'encadrement de l'utilisation des Rx-PAS. Une politique claire, ainsi que des procédures précises et uniformes seraient souhaitables pour améliorer la documentation et l'archivage des informations, la surveillance clinique et le financement ainsi que pour améliorer la conformité aux propositions de gestion de Santé Canada.

SECTION 1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 CONTEXTE

Le Programme d'accès spécial (PAS) est placé sous la responsabilité de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) du ministère fédéral de la Santé, qui encadre et étudie les demandes d'utilisation de ces médicaments dits « non autorisés ».

Santé Canada permet aux professionnels de la santé d'avoir un accès spécial aux médicaments « non autorisés » pour les maladies graves ou mortelles, lorsque les traitements classiques se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles sous la forme de produits commercialisés ou dans le cadre d'essais cliniques. La DGPSA de Santé Canada a publié en janvier 2008 une nouvelle version de sa ligne directrice, à l'intention de l'industrie et des praticiens, du Programme d'accès spécial aux médicaments. Selon Santé Canada, cette ligne directrice n'a pas force de loi, mais a pour but de guider les professionnels de la santé en matière de principes et de pratiques d'utilisation des médicaments disponibles par le Programme d'accès spécial (Rx-PAS), afin qu'ils se conforment aux lois et aux règlements en vigueur – voir articles C.08.011 et C.08.110. La DGPSA se préoccupe d'assurer la meilleure protection possible des patients par le système réglementaire des produits de santé et de favoriser leur prise de décisions éclairée.

L'autorisation d'accès est accordée au cas par cas et est basée sur les aspects d'urgence médicale, de disponibilité de solutions de remplacement commercialisées, de l'utilisation envisagée, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament demandé. La ligne directrice du PAS stipule que l'accès à tout médicament « non autorisé » doit être assujéti à des restrictions quant à la durée et à la quantité nécessaires pour satisfaire aux besoins urgents. De plus, puisque les Rx-PAS ne font pas l'objet d'une évaluation rigoureuse, comme les médicaments commercialisés ou sous essais cliniques, le PAS ne garantit pas qu'ils soient sécuritaires, efficaces ou de haute qualité.

Les professionnels de la santé des CHU du Québec ont souvent recours aux médicaments autorisés par le Programme d'accès spécial, en raison de la vocation tertiaire de ces centres de soins. En effet, les patients de ces centres peuvent présenter des pathologies rares, complexes ou réfractaires aux médicaments classiques couramment disponibles sur le marché canadien.

À notre connaissance, l'utilisation de ces médicaments au sein des CHU québécois n'a jamais été décrite. La description qualitative de l'utilisation de ces Rx-PAS dans tous les CHU québécois permet d'obtenir un profil élargi d'utilisation et d'évaluer dans quelle

mesure sont appliqués les modalités et principes définis dans la ligne directrice de Santé Canada.

1.2 BUTS

- Décrire l'utilisation des médicaments disponibles par le Programme d'accès spécial de Santé Canada (PAS) dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec.

1.3 OBJECTIFS

- Décrire qualitativement et quantitativement le profil global d'utilisation des médicaments disponibles par le PAS;
- Décrire la conformité aux modalités de gestion définies dans la ligne directrice de Santé Canada.

1.4 MÉTHODOLOGIE

Période analysée : Année financière 2008-2009, soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2009.

Centres hospitaliers universitaires participants :

- Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM);
- Centre universitaire de santé McGill (CUSM-Ad), comprenant l'Hôpital général de Montréal, l'Hôpital Royal Victoria, l'Institut neurologique de Montréal et l'Institut thoracique de Montréal (desservant surtout une population adulte);
- Centre universitaire de santé McGill (CUSM-Ped), comprenant l'Hôpital de Montréal pour enfants (desservant une population pédiatrique);
- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS);
- Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ);
- Centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine (CHUSJ).

1.4.1 Identification des Rx-PAS

Pour l'obtention du profil global des Rx-PAS utilisés, l'identification de tout Rx-PAS mentionné dans les différentes sources d'information et utilisé dans les CHU a été effectuée. Les sources d'information sont décrites au tableau 1.4.1.

Tableau 1.4.1 – Sources d’information utilisées pour déterminer l’utilisation des Rx-PAS
(chaque colonne représente la situation dans un CHU donné)

Système informatisé de gestion des ordonnances	Meditech	Centricity	Centricity	Misys	SyPhaC	GespharX
Module RU(M)	non	Centricity	Centricity	non	SyPhaC	GespharX
Système informatisé de gestion des commandes	GRM-Espresso	Centricity Cartes d’achat des magasiniers	Centricity Cartes d’achat des magasiniers	Oui (base de données locale)	GRM-Espresso	GRM-Espresso
Documents manuscrits d’enregistrement des services, quantités reçues/approuvées, servies	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Fiches manuscrites portant sur la gestion des commandes pour autorisation et formulaires	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Dossiers pharmaceutiques cliniques parallèles	non	non	non	non	oui	oui
Feuilles d’enregistrement narcotiques ou aux communs	oui	oui	oui	oui	oui	oui

oui : source utilisée pour l’identification des Rx-PAS

non : source non utilisée pour l’identification des Rx-PAS ou non disponible dans le CHU

GRM : Base de données « Gestion des ressources matérielles »

Le tableau illustre :

- Il existe une variabilité quant au choix des systèmes informatisés appuyant la gestion des Rx-PAS entre les CHU;
- Il existe une variabilité quant à l’utilisation des documents manuscrits entre les CHU.

1.4.2 Sélection d'un échantillon

Pour l'analyse des principales caractéristiques des ordonnances et des services liés aux Rx-PAS et de la conformité aux critères proposés dans la ligne directrice de Santé Canada et issus de l'expérience des CHU, un échantillon a été sélectionné.

1.4.2.1 Critères d'inclusion

- Les ordonnances de tout Rx-PAS servi sur ordonnance au nom du patient et destiné aux patients hospitalisés et ambulatoires (cliniques externes);
- Les ordonnances de tout Rx-PAS servi aux communs des unités de soins.

1.4.2.2 Critères d'exclusion

- Les Rx-PAS dont l'utilisation ne peut être attribuée (c.-à-d. patient non identifiable) à partir des sources d'information disponibles ne peuvent être inclus en raison d'un manque de données dans certaines sources d'information des départements de pharmacie ou dans le dossier médical;
- Les Rx-PAS inscrits dans les sources d'information mais n'ayant pas été réellement utilisés (Rx-PAS « inactifs » durant la période analysée).

1.4.2.3 Échantillonnage

L'échantillon comporte des ordonnances réparties dans deux sous-groupes, soit le sous-groupe A comprenant les Rx-PAS liés à un faible nombre d'ordonnances et le sous-groupe B comprenant les Rx-PAS liés à un nombre d'ordonnances élevé.

Le sous-groupe A est défini comme étant le groupe qui inclut les ordonnances des Rx-PAS liés à un nombre d'ordonnances inférieur à 10 % du nombre total des ordonnances. Le nombre d'ordonnances échantillonnées, initialement fixé à 100 par centre pour le sous-groupe A, a été modifié en cours de collecte des données pour certains centres, en raison de problèmes techniques ou de ressources.

Le sous-groupe B est défini comme étant le groupe qui inclut les Rx-PAS liés à un nombre d'ordonnances supérieur à 10 % du nombre total d'ordonnances. Il a été créé afin d'éviter la trop grande représentativité au sein de l'échantillon d'un petit groupe de Rx-PAS liés à un nombre d'ordonnances très élevé, ce qui aurait entraîné une redondance inutile dans les résultats qualitatifs de l'analyse. La stratégie d'échantillonnage a restreint à 10 le nombre d'ordonnances incluses dans l'échantillon pour chaque Rx-PAS de ce sous-groupe dans chaque centre.

Le nombre total d'ordonnances de chacun des sous-groupes, le seuil de 10 % calculé pour effectuer la répartition dans chaque sous-groupe, de même que le nombre total d'ordonnances échantillonnées sont inscrits au tableau 1.4.2a.

Tableau 1.4.2a – Description de l'échantillon

	Médiane (min-max) par CHU	PGTM total
Profil annuel global		
Nombre total d'ordonnances identifiées	1139 (979-5040)	12083
Seuil calculé, soit 10 % du nombre total d'ordonnances identifiées	124 (98-504)	1208
Sous-groupe A		
Nombre d'ordonnances identifiées	629 (255-1914)	4589
Nombre d'ordonnances échantillonnées	97 (75-100)	557*
Sous-groupe B		
Nombre d'ordonnances identifiées	894 (185-3126)	7510
Nombre de Rx-PAS identifiés	2,5 (1- 4)	16
Nombres d'ordonnances échantillonnées	25 (10-40)	157*
Échantillon*		
Nombre total d'ordonnances échantillonnées	113 (105-140)	714

*Le nombre réel d'ordonnances incluses dans l'échantillon est plus faible que prévu initialement en raison de problèmes techniques décrits ci-dessous ou de manque de ressources. Le nombre prévu initialement était de 100 ordonnances par CHU (total = 600) pour le sous-groupe A et de 10 ordonnances/Rx-PAS/CHU (total = 160) pour le sous-groupe B (plus d'un Rx-PAS pouvant être identifié dans un même CHU pour le sous-groupe B);

14 ordonnances avec patients non identifiables, donc ne pouvant être incluses dans l'échantillon (2 CHU);

3 ordonnances perdues en cours de collecte de données (2 CHU);

4 ordonnances non incluses dans l'échantillon en raison de données manquantes (1 CHU);

10 ordonnances sélectionnées dans l'échantillonnage et identifiées comme des PAS, mais qui étaient en réalité des médicaments devenus disponibles sur le marché canadien et qui ont été exclus en cours de collecte de données (Pénicilline G benzathine, Palifermin et Polyéthylène glycol 3350) (1 CHU);

15 ordonnances ne pouvant être analysées pour diverses raisons, telles que dossier non disponible, retard dans l'obtention de certains dossiers et ressources limitées (1 CHU).

Tableau 1.4.2b - Nombre d'ordonnances comparé au nombre de patients

	Médiane (min-max) par CHU	PGTM Total
Nombre d'ordonnances	113 (105-140)	714
Nombre de patients différents	106 (99-138)	674

Le nombre d'ordonnances analysées pour l'ensemble des CHU est légèrement plus élevé que le nombre de patients, puisque certains patients ont pu se voir prescrire plus d'une fois le même Rx-PAS durant la période analysée. Cette situation est présente dans deux CHU et a comme conséquence de diminuer légèrement la diversité des ordonnances analysées dans ces centres. Quatre CHU ont exclu les ordonnances répétées pour un même Rx-PAS chez un même patient.

1.4.2.4 Indicateurs du profil d'utilisation

Les patients, les ordonnances, les coûts et les ordonnances/services sont les principaux indicateurs du profil d'utilisation évalués dans cette analyse. Comme une ordonnance peut générer plusieurs services au patient, le terme « ordonnance/service » est défini comme suit : il s'agit du premier service offert pendant la période de collecte des données et généré par l'ordonnance échantillonnée. Ce terme est utilisé chaque fois que les paramètres analysés concernent les caractéristiques du service préférentiellement aux caractéristiques de l'ordonnance.

Le protocole de l'analyse peut être consulté en annexe.

SECTION 2 ANALYSE

Les résultats de cette analyse peuvent être divisés en deux parties distinctes, détaillées dans les sections 2.1 et 2.2. Il est très important de mentionner la distinction entre les sections 2.1 et 2.2. La section 2.1 rapporte les résultats concernant le profil global des Rx-PAS pour l'année visée. La section 2.2 rapporte les résultats concernant l'échantillon extrait du profil global.

2.1 CARACTÉRISTIQUES DU PROFIL GLOBAL D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS OBTENUS PAR LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL (Rx-PAS) POUR L'ANNÉE FINANCIÈRE 2008-2009

2.1.1 Nombre d'ordonnances et coûts

L'annexe 1 présente l'utilisation globale des Rx-PAS relevée pour l'ensemble du PGTM en termes de nombre d'ordonnances et de coûts par produit utilisé durant l'année analysée. Elle permet d'observer le nombre important de Rx-PAS obtenus par les CHU, l'importance de ces médicaments au sein de la pharmacothérapie et les coûts significatifs qui leur sont attribués.

2.1.2 Proportion de l'utilisation des Rx-PAS comparativement à l'ensemble des médicaments inscrits sur la liste des médicaments

Tableau 2.1.2 – Proportions des Rx-PAS par rapport aux médicaments inscrits sur la liste des médicaments et retombées sur le budget des départements de pharmacie

	Médiane (min-max) par CHU	PGTM total
Médicaments inscrits sur la liste des médicaments		
Nombre total – Produits*	1741 (1290-2000)	§
Nombre total – Dénominations communes***	803 (625-890)	§
Budget médicaments		
En dollars canadiens (arrondi) (M\$)	24,5 (3,8-35,5)	138,6
Rx-PAS		
Nombre total – Produits (N)	47,5 (32-80)	17**
Nombre total – Dénominations communes (N)	43 (32-75)	14**
Coût annuel total (arrondi) (M\$)	0,93 (0,4-6,0)	10,4
Proportions comparatives de l'utilisation des Rx-PAS		
Nombre total – Produits (%)	3,0 (1,6-5,0)	§
Nombre total – Dénominations communes (%)	5,7 (4,2-9,3)	§
Coût PAS sur budget (%)	8,7 (1,7-36,8)	7,5

M\$: millions de dollars

* Produit : correspond au médicament compte tenu des caractéristiques teneur, forme pharmaceutique et nom commercial. Ainsi, la dénomination commune de furosémide peut correspondre à plusieurs produits (exemple : Lasix^{md} 20 mg, comprimé Apo-furosémide^{md} 40 mg, comprimé et autres.)

** Exclut les doublons entre les CHU.

*** Dénomination commune : correspond au nom générique du médicament.

§ Non calculé, car les doublons ne peuvent pas être éliminés.

Le tableau illustre

- la proportion que représente le coût des médicaments PAS varie grandement entre les CHU, comme l'expriment la médiane et les valeurs minimales et maximales;
- le coût des Rx-PAS représente une proportion très importante du budget annuel (plus de 10 %) pour certains CHU.

2.1.3 Répartition des Rx-PAS dans les CHU

Tableau 2.1.3 - Répartition des Rx-PAS dans les CHU

Description (Nom générique, forme, teneur, format)	N
<i>Nombre de produits utilisés dans six CHU</i>	5
- Caféine (citrate de), inj, 10 mg/mL, 5 mL/fiole	
- Cisapride, co, 10 mg	
- Ivermectin, co, 3 mg	
- L-Asparaginase-PEG, inj, 750 UI/mL, 5 mL/fiole (hors étude ou étude)	
- Thalidomide, caps, 50 mg	
<i>Nombre de produits utilisés dans cinq CHU</i>	6
- Acétazolamide, inj, 500 mg/fiole	
- Albendazole, co, 200 mg	
- Aztréonam, inj, 1000 mg/fiole	
- Étomidate, inj, 2 mg/mL, 10 ml/fiole	
- Sulfadiazine, co, 500 mg	
- Tiopronine, co, 100 mg	
<i>Nombre de produits utilisés dans quatre CHU</i>	11
- Cidofovir, inj, 375 mg/fiole	
- Corticorelin ovin triflutate, inj, 50 mcg/mL, 100 mcg/fiole	
- Cystéamine, caps, 150 mg/caps	
- Déflazacort, co, 6 mg	
- Déméclocycline, caps, 150 mg	
- Diazoxide, susp, 50 mg/mL	
- Foscarnet, inj, 24 mg/mL, 250 mL/fiole	
- Guanfacine, co, 1 mg	
- Hydroxocobalamine, inj, 2,5 g/fiole, 5 g/kit	
- Ibuprofène, inj, 5 mg/mL, 2 ml/ampoule	
- Phytonadione, co, 5 mg	
<i>Nombre de produits utilisés dans trois CHU</i>	17
<i>Nombre de produits utilisés dans deux CHU</i>	40
<i>Nombre de produits utilisés dans un seul CHU</i>	92

Le tableau 2.1.3 détaille les Rx-PAS utilisés dans plus de la moitié des CHU. Cette utilisation reflète le besoin commun qu'ont les CHU de certains Rx-PAS faisant partie de la pharmacothérapie de façon habituelle et récurrente. Confrontés à un problème de disponibilité sur le marché canadien ces établissements doivent recourir à des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse de la part de Santé Canada. En effet, plusieurs des Rx-PAS fréquemment prescrits sont quantitativement beaucoup utilisés et font partie intégrante de la pharmacothérapie courante. Ils doivent être obtenus par le PAS en raison de leur non-disponibilité sur le marché canadien, mais ils ne répondent pas réellement à la définition de médicaments utilisés pour urgence et compassion (ex. : caféine, étomidate, ibuprofène, L-asparaginase Erwinia et L-Peg-asparaginase, pentobarbital, sulfadiazine, thalidomide). Ce problème de disponibilité provient de la volonté des fabricants de soumettre une demande d'obtention d'un avis de conformité en vue de commercialiser le Rx-PAS au Canada. De plus, certains Rx-PAS correspondent à des médicaments qui étaient disponibles sur le marché canadien, mais dont le fabricant a décidé de ne plus appuyer la commercialisation au Canada pour diverses raisons. C'est donc l'intention des fabricants de commercialiser le produit pour la population canadienne qui oblige le prescripteur d'obtenir une autorisation par le Programme d'accès spécial. Aux fins de comparaison, plusieurs de ces Rx-PAS sont commercialement disponibles dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, au moment de la collecte des données (ex. : caféine, étomidate, pentobarbital, thalidomide, etc).

2.1.4 Rx-PAS les plus prescrits

Tableau 2.1.4 – Rx-PAS les plus prescrits

Description (Nom générique)	Nombre d'ordonnances	Proportion du nombre total d'ordonnances pour Rx-PAS (%)
PGTM		
Émulsion lipidique de poisson	1946	16,1
Pentobarbital	1647	13,6
Étomidate	1588	13,1
Caféine (citrate de)	1426	11,8
Thalidomide	590	4,9

2.1.5 Rx-PAS les plus coûteux

Tableau 2.1.5 – Rx-PAS les plus coûteux

Nom générique, forme, teneur, format	Coût (\$)	Proportion du coût total pour Rx-PAS (%)
PGTM		
Nitisinone (ntbc), caps, 10 mg	3668333,2	35,4 %
Thalidomide, caps, 50 mg	2177665,7	21,0 %
Nitisinone (ntbc), caps, 5 mg	804844,2	7,8 %
Stiripentol, caps, 250 mg	695769,88	6,7 %
L-asparaginase (erwinia), inj, 10 000ui, 10 000ui/fio (étude ou hors étude)	485185,13	4,7 %

Le tableau 2.1.5 détaille les coûts des cinq Rx-PAS les plus coûteux pour le PGTM. Les Rx-PAS représentant **plus de 20 %** en termes de coûts sont inscrits en caractères gras.

2.1.6 Embûches pour l'obtention d'un profil d'utilisation fiable

La collecte des données a permis de mettre en évidence trois difficultés particulières pour l'obtention d'un profil global des Rx-PAS soit :

- des Rx-PAS dont l'utilisation est difficilement identifiable ou quantifiable;
- des Rx-PAS utilisés dans le cadre de protocoles de recherches cliniques;
- des Rx- PAS utilisés dans des préparations magistrales.

Ces difficultés sont définies ci-dessous. Elles ont mis en évidence le fait que les CHU ne peuvent pas retrouver systématiquement ou facilement toutes les actions posées dans la gestion des Rx-PAS.

Ces difficultés génèrent des données incomplètes et la production d'un profil global inégal entre les CHU. L'inclusion ou l'exclusion des Rx-PAS soumise à de tels manques d'information n'a pu être uniformisée entre les CHU lors de la collecte des données et lors de l'échantillonnage. En effet, certains centres ont inclus certains de ces Rx-PAS, alors que d'autres les ont exclus. Cette différence portant sur l'inclusion ou l'exclusion de ces Rx-PAS entre les CHU appelle à la prudence lors de la comparaison du profil global d'un centre à un autre.

2.1.6.1 Rx-PAS dont l'utilisation est difficile à déterminer ou à quantifier

Le protocole de la collecte des données prévoyait qu'un effort soit déployé pour caractériser l'utilisation de tous les Rx-PAS utilisés par les patients. Or les démarches pour retrouver les données ont pu mettre en évidence le fait que l'utilisation de certains Rx-PAS ne pouvait être caractérisée selon deux aspects; soit l'utilisation était difficile à déterminer, soit elle était difficile à quantifier. Un Rx-PAS dont l'utilisation est difficile à déterminer a été défini comme étant un Rx-PAS retrouvé dans les sources d'information, mais dont on ne pouvait pas clairement identifier le patient auquel il avait été prescrit et servi. Un Rx-PAS dont l'utilisation est difficilement quantifiable a été défini comme étant un Rx-PAS retrouvé dans les sources d'information mais pour lequel soit le nombre d'ordonnances, soit la quantité utilisée, soit le coût directement imputable à la quantité utilisée par les patients ne pouvaient être clairement retrouvés. Pour plusieurs de ces Rx-PAS on connaît la quantité commandée durant l'année ainsi que les coûts qui leur sont imputés sans toutefois pouvoir les lier directement à l'utilisation réelle.

Plusieurs de ces Rx-PAS ne sont pas servis sur ordonnance par le département de pharmacie, mais sont servis aux communs des unités de soins. Dans la plupart de ces cas, aucune source d'information n'est définie pour identifier clairement le patient ayant utilisé le Rx-PAS. Certains centres ont rapporté l'intégration d'un mécanisme de contrôle

lors de l'utilisation d'un Rx-PAS servi aux communs. Ces mécanismes permettent une documentation de meilleure qualité, mais parfois incomplète. Les mécanismes de contrôle rapportés sont l'enregistrement des patients recevant le Rx-PAS sur une feuille de contrôle des narcotiques (ex. : pentobarbital), ou sur des formulaires de demande d'autorisation de Santé Canada, ou encore sur des étiquettes (ex. : étomidate, édrophonium, corticoreline, hydroxocobalamine, guanéthidine). L'application de tels mécanismes semble peu répandue et inégale à l'intérieur d'un même centre et entre les centres.

Le tableau 2.1.6 décrit les Rx-PAS déclarés comme étant d'utilisation difficile à déterminer ou à quantifier, et leur inclusion ou non dans l'échantillon.

Les CHU désirant améliorer la qualité de la documentation peuvent utiliser ce tableau pour retrouver les Rx-PAS qui sont associés à une documentation d'utilisation déficiente.

Tableau 2.1.6 – Rx-PAS déclarés comme étant d'utilisation difficile à déterminer ou à quantifier*

Dénomination commune	Inclusion	Commentaires
Azacitidine (1)	non	
Corticoreline (2)	oui (1) non (1)	Utilisation de 2 types de formulaires (A : patients identifiables – B : patients non identifiables) (1); Commande directe par prescripteur supposée (importance non connue) (1).
Édétate disodique (1)	non	Patients identifiables de façon inconstante c.-à-d. non identifiables dans le système de gestion des ordonnances informatisées, mais identifiables dans l'inventaire des PAS (documents manuscrits); Coûts imputés ne pouvant être directement liés à la quantité utilisée.
Édrophonium (2)	oui(1) non (1)	Servi aux communs (2)
Esmolol inj sac 250 mL (1)	non	Servi aux communs – Solution temporaire en remplacement des fioles avec modification de statut dans les sources d'information, donc utilisation directement liée au statut PAS incomplètement connue.
Étomidate (1)	non oui	Q : connue P : non identifiables (38 %) Q : connue P : identifiables (62 %) Outil pour évaluer la quantité utilisée incomplètement fiable (étiquettes « formulaires de décompte étomidate »).
Guanéthidine (1)	non	Servi aux communs
Hydroxocobalamine (Cyanokit ^{md}) 5 g/kit (4)	oui(1) non (3)	Servi aux communs de l'urgence (2).
Hydroxocobalamine inj 5 mg/mL (1)	non	Q : incomplètement connue sous statut PAS; Raison : discordance entre les sources d'information consultées (délai du statut PAS dans GespharX).
Insuline humaine régulière (1)	non	

Dénomination commune	Inclusion	Commentaires
Ivermectin (1)	non	Commande directe par prescripteur supposée (importance inconnue).
Pentobarbital (1)	non	Nom du patient connu, mais numéro de dossier manquant, donc collecte de données au dossier trop fastidieuse.
Physostigmine (3)	non	Quantité connue mais patients non identifiables (1); Quantité inconnue et patients non identifiables (2); Servi aux communs des urgences ou des soins intensifs (2).
Potassium (phosphate) et sodium (phosphate) (1)	non	
Pralidoxime (2)	non (2)	Quantité inconnue (estimée nulle) (2); Quantité commandée connue (1); Politique et procédure d'identification des patients et de détermination des quantités non fiables (1).
Sodium (diatrizoate)	non (1)	Servi aux communs.

* le nombre entre parenthèses précise le nombre de CHU. Q : quantité P : patients

Le tableau illustre :

- Pour plusieurs Rx-PAS, les sources d'information actuellement utilisées ne permettent pas de documenter systématiquement les quantités commandées, et de les lier avec les quantités réellement servies et les patients les ayant utilisés.
- Certains indices laissent supposer que la documentation de l'utilisation est défaillante (ex. : feuilles de contrôle sans inscription du numéro de dossier, étiquettes pouvant facilement être perdues, etc.).

2.1.6.2 Rx-PAS utilisés dans le cadre de protocoles de recherches cliniques

Certains Rx-PAS sont utilisés dans le cadre d'un protocole de recherche (étude clinique) dans certains centres. Une autorisation de Santé Canada est alors accordée à l'avance pour tous les patients qui seront inclus dans un protocole de recherche défini (*Non-Objection Letter* [NOL]). L'utilisation de ces médicaments dans le cadre du protocole de recherche n'est donc pas assujettie à l'obtention d'une autorisation, comme le définissent les lignes directrices du PAS. Par contre, l'utilisation de ce médicament dans le même centre ou dans d'autres centres en dehors du protocole de recherche approuvé doit faire l'objet d'une demande d'autorisation, comme le décrit le PAS.

Cette situation a été rapportée dans plusieurs CHU au cours de la collecte des données. Un CHU en particulier semble attribuer des statuts différents à ces médicaments en ne les classant pas comme des Rx-PAS, mais plutôt comme des médicaments de recherche clinique ou des médicaments « sans statut au Canada ». Plusieurs de ces Rx-PAS ont conséquemment été d'emblée exclus de l'échantillonnage par ce centre. Un autre CHU a également exclu d'emblée de l'échantillonnage les Rx-PAS détenteurs d'une NOL. Un troisième CHU a rapporté une difficulté à identifier convenablement a posteriori les Rx-PAS utilisés dans le cadre d'une étude clinique des Rx-PAS classiques. L'inclusion peut mener à un plus faible taux de conformité aux critères, dans le cas où les ordonnances de ces Rx-PAS détenteurs d'une NOL ont été considérées comme devant être gérées comme des Rx-PAS classiques alors qu'elles correspondaient à des ordonnances à gérer comme des médicaments de recherche clinique.

Pour les CHU attribuant à ces Rx-PAS un statut différent de celui qui leur est normalement attribué, l'inclusion exhaustive de ces Rx-PAS dans le profil global annuel n'a donc pas été possible. La collecte de données a permis de relever que cette distinction n'est pas toujours bien faite et que la disparité observée est une embûche à l'obtention d'un profil global annuel complet et à un échantillon uniformisé et comparable entre les CHU.

Exemples relevés :

- Clofarabine
 - o Inclus dans l'échantillon et dans le profil par un CHU, où il est utilisé en tant que Rx-PAS, mais non inclus par un autre CHU, où il est utilisé en recherche clinique.
- Gemtuzumab :
 - o Inclus dans l'échantillon et dans le profil par trois CHU, où il est utilisé en tant que Rx-PAS, mais non inclus par un CHU, où il est utilisé en recherche clinique.
- L-asparaginase erwinia :
 - o Inclus dans l'échantillon et dans le profil par un CHU. Non inclus dans l'échantillon mais inclus dans le profil par un autre CHU. Après consultation des dossiers, un premier CHU a rapporté une difficulté à distinguer entre son utilisation dans un cadre de recherche clinique et son utilisation dans le cadre du PAS. Le deuxième applique cette distinction systématiquement.
- L-PEG-asparaginase :
 - o Inclus par tous les centres dans l'échantillon et par cinq CHU dans l'échantillon et le profil. Inclus seulement dans le profil par le sixième CHU, qui est également le seul centre à appliquer une distinction systématique entre recherche clinique et PAS.

- GM-CSF :
 - o Inclus par un seul CHU, dans le profil global seulement.

2.1.6.3 Rx-PAS utilisés dans les préparations magistrales

Plusieurs Rx-PAS sont utilisés pour la fabrication de préparations magistrales. Théoriquement, le produit fabriqué à partir d'un Rx-PAS et utilisé par le patient ne détient pas de statut officiel en tant que Rx-PAS. Le statut attribué par les différents CHU aux produits fabriqués varie. Il est souvent difficile de distinguer la documentation de l'utilisation du Rx-PAS en tant que médicament de la documentation de son utilisation en tant que principe actif inclus dans une préparation magistrale et ce, entre les centres et à l'intérieur d'un même centre. En effet, dans certains cas, c'est le produit magistral qui est documenté, dans d'autres cas, c'est le produit utilisé en tant que principe actif qui est documenté, alors que dans d'autres cas encore, les deux produits sont documentés, mais de façon incomplète. Cette confusion a été relevée particulièrement sur le plan de la documentation dans les bases de données (gestion des ressources matérielles) et des coûts.

Exemples relevés :

Cisapride : utilisation des comprimés pour fabriquer la solution orale. Un CHU a inclus seulement les comprimés dans l'analyse, puisqu'il attribue un statut de « produit magistral (FAB) » à la solution orale.

Cystéamine : utilisation de la poudre pour fabriquer les gouttes ophtalmiques : un CHU attribue le statut de Rx-PAS aux gouttes, et donc l'utilisation a été collectée pour l'analyse, tandis que la poudre n'a pas été incluse, puisqu'elle détient un statut de produit chimique. Par ailleurs, un autre CHU attribue un statut de « produit magistral (FAB) » aux gouttes, donc l'utilisation n'a pas été collectée pour l'analyse, tout comme la poudre à laquelle il attribue un statut de produit chimique « sans statut officiel au Canada (SSC) ». Un troisième CHU a rapporté une confusion quant à la détermination du statut de la poudre initialement incluse dans l'analyse, parce qu'elle était considérée comme détentrice de statut PAS, puis a été retirée par la suite, parce qu'elle a été considérée comme produit chimique.

Sodium phénylbutyrate : un CHU utilise la poudre détentrice d'un statut PAS utilisée pour fabriquer des capsules et des fioles pour gavages. La poudre est transférée dans une pharmacie extérieure (Galenova) où sont fabriquées les capsules. Ce CHU attribue un statut de Rx-PAS aux capsules, qui ont donc été incluses dans l'analyse.

2.2 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

2.2.1 Caractéristiques démographiques

Tableau 2.2.1 - Âge médian et sexe des patients ayant reçu un Rx-PAS entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009

ÉCHANTILLON	PGTM
Population totale (N)	714
Population adulte (≥ 18 ans) (N) (%)	362 (50,7)
Population pédiatrique (< 18 ans) (N) (%)	352 (49,3)
ÂGE MÉDIAN* AU PREMIER SERVICE** (Années) (min-max)	
Population totale	18,0 (0,0-100,2)
Population adulte (≥ 18 ans)	57,0 (18,0-100,2)
Population pédiatrique** (< 18 ans)	0,9 (0,0-17,8)
SEXE MASCULIN (N) (%)	
Population totale	396 (55,5)
Population adulte (≥ 18 ans)	184 (50,8)
Population pédiatrique (< 18 ans)	211 (59,9)

* Une distribution bi-modale est observée en ce qui concerne les âges.

**Trois patients pédiatriques n'ont pu être inclus dans le calcul de l'âge médian au premier service en raison d'une erreur de saisie des dates de naissance.

2.2.2 Caractéristiques des Rx-PAS

Tableau 2.2.2 - Répartition des Rx-PAS en termes de nombre d'ordonnances

ÉCHANTILLON	PGTM N (%) (n = 714)
DÉNOMINATION COMMUNE	
3-4 Diaminopyridine	2 (0,3)
Acétazolamide (inj)	9 (1,3)
Acide carglumique	2 (0,3)
Acide dimercaptosuccinique	1 (0,1)
Acide valproïque	6 (0,8)
Acyclovir	1 (0,1)
Albendazole	8 (1,1)
Aminoglutéthimide	1 (0,1)
Amyle (nitrite d')	2 (0,3)
Aztréonam	41 (5,7)
Bêta-carotène	1 (0,1)
Bumétanide	6 (0,8)
Caféine (citrate de)	66 (9,2)
Captopril	1 (0,1)
Chlorothiazide	8 (1,1)
Cidofovir	5 (0,7)
Cilostazol	1 (0,1)
Cisapride	43 (6,0)
Clonidine	6 (0,8)
Corticoreline ovine trifluvate (CRH)	3 (0,4)
Cyclopentolate-phényléphrine	10 (1,4)
Cyclosérine	3 (0,4)
Cyclosporine	16 (2,2)
Cystéamine	17 (2,4)
Cytarabine	1 (0,1)
Darunavir	1 (0,1)
Décitabine	3 (0,4)
Déflazacort	12 (1,7)
Déméclocycline	4 (0,6)
Dexmédétomidine	1 (1,0)

ÉCHANTILLON	PGTM N (%) (n = 714)
DÉNOMINATION COMMUNE	
Diazoxide	15 (2,1)
Divalproex sodique	6 (0,8)
Dofétilide	14 (2,0)
Dopamine	19 (2,7)
Doxycycline	22 (3,1)
Échotiopate (iodure de)	1 (0,1)
Édrophonium	5 (0,7)
Emulsion lipidique de poisson	17 (2,4)
Ergonovine	2 (0,3)
Esmolol	1 (0,1)
Éthionamide	1 (0,1)
Étomidate	41 (5,7)
Etoposide (phosphate de)	8 (1,1)
Étravirine	1 (0,1)
Felbamate	4 (0,6)
Flucytosine	8 (1,1)
Foscarnet	13 (1,8)
Galsulfase	1 (0,1)
Gemtuzumab	4 (0,6)
Guanéthidine	10 (1,4)
Guanfacine	4 (0,6)
Hyaluronidase	1 (0,1)
Hydroxocobalamine (autre que Cyanokit ^{md})	6 (0,8)
Ibuprofène	13 (1,8)
Iloprost	2 (0,3)
Ivermectin	6 (0,8)
Lanthane hydrate	1 (0,1)
L-asparaginase (Erwinia)	2 (0,3)
L-asparaginase-PEG	14 (2,0)
Linezolid	1 (0,1)
Méthosuximide	1 (0,1)
Multivitamines (ADEK)	6 (0,8)
Névirapine	2 (0,3)
Nitisinone (NTBC)	14 (2,0)

ÉCHANTILLON	PGTM N (%) (n = 714)
DÉNOMINATION COMMUNE	
Oprelvekin	2 (0,3)
Paracalcitriol	5 (0,7)
Pénicilline G	3 (0,4)
Pentobarbital	22 (3,1)
Pentostatin	1 (0,1)
Phénobarbital	5 (0,7)
Phénoxybenzamine	3 (0,4)
Phénylbutyrate	1 (0,1)
Phytonadione	18 (2,5)
Pipobroman	5 (0,7)
Propafénone	1 (0,1)
Quinine (dichlorhydrate de)	1 (0,1)
Ribavirin	1 (0,1)
Rifampicine	2 (0,3)
Sécrétine	1 (0,1)
Sodium (phenylbutyrate de)	1 (0,1)
Stiripentol	19 (2,7)
Sulfadiazine	10 (1,4)
Sulthiame	2 (0,3)
Talc stérile	1 (0,1)
Thalidomide	40 (5,6)
Tiopronine	1 (0,1)
Trientine	2 (0,3)
Vert d'indocyanine	19 (2,7)
Zonisamide	1 (0,1)

Le tableau illustre

- Les Rx-PAS représentant **au moins 5 %** en termes de nombre d'ordonnances sont inscrits en caractères gras au tableau.
- Les Rx-PAS le plus souvent prescrits par l'ensemble des CHU (PGTM) sont : aztreonam, caféine, cisapride, doxycycline.

2.2.3 Caractéristiques des ordonnances

Tableau 2.2.3a - Type de demande utilisée

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
Demande axée sur le patient (formulaire A)	60 (50-94) 54 (41,7-67,1)	385 (53,9)
Demande en vue d'une utilisation ultérieure (formulaire B)	32 (7-60) 28 (6,7-43,5)	195 (27,3)
Type de demande non identifiable*	0 (0-3) 0 (0-2,1)	4 (0,6)
Formulaire de demande introuvable (ND)***	18,5 (2-44) 18 (1,4-41,9)	130 (18,2)

* Utilisation de l'ancienne version du formulaire, ne distinguant pas entre une demande de type A ou B.

*** ND : non disponible c-à-d formulaire de demande introuvable rétrospectivement

Le tableau illustre :

- PGTM : Il y a une tendance à avoir une proportion légèrement plus élevée de demandes faites à partir du formulaire A, soit demande axée sur le patient.
- PGTM : Le formulaire de demande était introuvable dans près de 20 % des cas. Ceci soulève un problème d'archivage et de conservation des demandes touchant une proportion élevée d'ordonnances dans plusieurs CHU.
- La proportion de formulaires de demande introuvables est élevée (plus de 40 %) dans au moins un CHU.

Tableau 2.2.3b – Rx-PAS pour lesquels le formulaire de demande est introuvable ou non identifiable

ÉCHANTILLON	PGTM N (n = 714)
<i>N applicable</i>	<i>134</i>
Aztréonam	16
Thalidomide	11
Émulsion lipidique de poisson	10
Pentobarbital	10
Caféine (citrate de)	9
Cisapride	6
Cyclosporine	5
L-asparaginase-PEG	5
Acétazolamide	4
Albendazole	3
Dopamine	3
Doxycycline	3
Étomidate	3
Acide valproïque	2
Amyle (nitrite d')	2
Clonidine	2
Foscarnet	2
L-asparaginase (Erwinia)	2
Névirapine	2
Paracalcitriol	2
Pénicilline G*	2
Phénobarbital	2
Sulfadiazine	2
Sulthiame	2
Acide carglumique	1
Bumétanide	1
Chlorothiazide	1
Cidofovir	1
Cilostazol	1
Corticoreline ovine trifluvate (CRH)	1
Cyclosérine	1
Cystéamine	1
Décitabine	1

ÉCHANTILLON	PGTM N (n = 714)
<i>N applicable</i>	<i>134</i>
Diazoxide	1
Divalproex sodique	1
Dofétilide	1
Esmolol	1
Étravirine	1
Flucytosine	1
Guanéthidine	1
Hyaluronidase	1
Hydroxocobalamine	1
Lanthane hydrate	1
Pentostatin	1
Quinine (dichlorhydrate de)	1
Sodium (phenylbutyrate de)	1
Stiripentol	1
Talc stérile	1

Le tableau illustre les principaux Rx-PAS pour lesquels le formulaire de demande est introuvable ou non identifiable rétrospectivement. Les CHU désirant améliorer la documentation ou qui ont des problèmes d'archivage peuvent cibler ces Rx-PAS.

- Plusieurs Rx-PAS liés à des formulaires de demandes introuvables sont faiblement représentés. Les problèmes de documentation et d'archivage concernent donc différents Rx-PAS et plusieurs centres.
- Les Rx-PAS associés à des formulaires introuvables peuvent habituellement faire l'objet d'une demande de type A ou de type B. Il n'est donc pas possible d'établir qu'un type de demande est plus problématique qu'un autre.
- * Deux ordonnances/services de pénicilline G rapportés par un centre, dont le formulaire étaient introuvables, correspondent à une utilisation alors que le statut officiel du Rx-PAS a été modifié pour devenir un statut de médicament commercialisé. Cet exemple illustre le problème du délai existant dans l'ajustement des informations lors de modifications du statut des médicaments. Conséquences sur l'analyse : non-conformité déclarée alors qu'en réalité ces deux ordonnances/services sont conformes, puisque la pénicilline G ne devait plus être gérée comme un Rx-PAS.
- Un centre a rapporté que de nombreux formulaires introuvables correspondent à l'émulsion lipidique de poisson (demande habituelle pour usage futur et non servi par le logiciel de gestion des ordonnances habituel) et au pentobarbital (demande habituelle pour usage futur et servi aux communs).

Tableau 2.2.3c – Rx-PAS pour lesquels plus d'un type de demande a été utilisé

ÉCHANTILLON	Type de demande	PGTM N (n = 714)
Phytonadione	A	17
	B	2
Rifampicine	A	1
	B	2
Acétazolamide	A	4
	B	2
Acide valproïque	A	2
	B	4
Caféine (citrate de)	A	1
	B	112
Chlorothiazide	A	1
	B	12
Corticoreline ovine trifluvate (CRH)	A	1
	B	2
Cystéamine	A	14
	B	4
Déméclocycline	A	3
	B	2
Ibuprofène	A	1
	B	24

Le tableau illustre :

- Pour certains Rx-PAS, les deux types de demandes ont été acceptés par le Programme d'accès spécial durant la période analysée;
- L'analyse ne permet pas d'expliquer cette constatation. Hypothèses : usage et patients différents pour un même Rx-PAS entre les centres (ou, moins probable, à l'intérieur d'un même centre), et acceptation des deux types de demandes par Santé Canada.

2.3 CONFORMITÉ À LA LIGNE DIRECTRICE DE SANTÉ CANADA

Cette section décrit dans quelle mesure l'encadrement de l'utilisation des Rx-PAS dans les CHU est conforme à la ligne directrice de Santé Canada. En raison du caractère rétrospectif du protocole, l'évaluation de la conformité dépend de la qualité de la documentation et de l'archivage des actions posées dans la gestion de ces Rx-PAS. Le PGTM a analysé de façon objective les informations consignées et archivées sans faire d'extrapolations basées sur la connaissance des procédures habituellement suivies lors de la gestion des Rx-PAS. Certaines actions peuvent avoir été posées, même si elles n'ont pas été formellement documentées.

Les critères de conformité évalués et mentionnés dans les tableaux de cette section sont les suivants :

- Documentation de l'indication et de la justification de l'utilisation d'un Rx-PAS;
- Déclaration de l'utilisation antérieure de médicaments commercialisés précisée par le médecin lors de la demande d'autorisation de l'utilisation d'un Rx-PAS;
- Documentation de l'innocuité à la suite de l'introduction du Rx-PAS;
- Documentation du consentement éclairé du patient;
- Documentation du transfert au pharmacien communautaire.

Des informations supplémentaires caractérisant les Rx-PAS échantillonnés sont également détaillées dans les tableaux suivants.

2.3.1 Documentation de l'indication et de la justification

Tableau 2.3.1a - Taux de conformité – documentation de l'indication

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max)	PGTM total
	%-Médiane (min-max) des CHU	N (%) (n = 714)
INDICATION DÉFINIE		
Par le médecin sur la demande PAS (oui-non)*	85,5 (61-138) 100 (78,9-100)	554* (94,9)
Par le pharmacien au profil pharmacologique informatisé (oui-non-NA)	0,5 (0-13) 0,45 (0-12,4)	16 (2,2)
Par le pharmacien dans un dossier pharmaceutique parallèle (oui-non-NA)	2 (0-3) 1,9 (0-11,6)	18** (5,2)
Dans les registres de la pharmacie habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments (oui-non-NA)	16 (0-32) 15,2 (0-23,2)	91 (12,7)
Autres*** (oui-non)	1,5 (0-5) 1,2 (0-3,6)	11 (1,5)

* Le N auquel cet énoncé s'applique représente le nombre d'ordonnances/services pour lesquels le formulaire de demande est disponible. Il est différent du N total de l'échantillon, **entre autres**, en raison des formulaires non introuvables (voir tableau 2.2.3a). Le N total auquel cet énoncé s'applique est de 584 pour le PGTM.

** Le N total auquel cet énoncé s'applique est de 349 en raison des NA pour les centres n'utilisant pas de dossiers pharmaceutiques parallèles (3 CHU).

*** Dans un CHU, deux ordonnances/services rapportés comme « non » dans « Autres-précisez » mais avec la précision « Articles dans registres » (déflazacort et doxycycline) et dans un autre CHU, un ordonnance/service rapporté comme « non » dans « Autres-précisez » mais avec la précision « Dossier informatique pour fin de test » (édrophonium). Ces ordonnances/services auraient dû être déclarés comme « oui » dans « Autres-précisez » et s'ajouter au décompte pour un total PGTM de 14 (2,0 %).

Le tableau illustre que l'indication est définie :

- Par le médecin dans près de 95 % des cas (fourchette de 78,9 % à 100 %). Le taux de conformité à la ligne directrice pour ce point est donc élevé;
- Le CHU avec la conformité la plus faible a rapporté le fait que c'est le pharmacien oeuvrant en oncologie (secteur adulte) qui remplit les demandes de Rx-PAS au nom du médecin ainsi que les renouvellements. La notification par le pharmacien plutôt que par le médecin a donc été déclarée non-conforme;
- Peu de documentation ailleurs que sur la demande :
 - o au profil informatisé, par le pharmacien, dans moins de 3 % des cas;

- dans un dossier parallèle, sur la demande par le pharmacien, dans 5 % des cas;
- dans les registres de gestion et de suivi des médicaments dans moins de 15 % des cas;
- à un autre endroit dans moins de 2 % des cas :
 - Parmi les autres endroits évoqués, on retrouve :
 - Dossier médical (2);
 - Fiche « Utilisation d'un médicament d'urgence » (1);
 - Formulaire PAS au dossier patient (archives) (4);
 - Formulaire PAS (4).

Tableau 2.3.1b - Taux de conformité – Documentation de la justification

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min, max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
JUSTIFICATION DÉFINIE		
Par le médecin sur la demande PAS (oui-non)	111 (57-138) 95,1 (79,7-100)	535* (91,6)
Par le pharmacien au profil pharmacologique informatisé (oui-non-NA)	0 (0-3) 0 (0-2,9)	3 (0,4)
Par le pharmacien dans un dossier pharmaceutique parallèle (oui-non-NA)	3 (0-16) 2,8 (1-11,6)	19** (5,4)
Dans les registres de la pharmacie habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments (oui-non-NA)	8 (0-32) 7,4 (0-23,2)	62 (8,7)
Autres*** (oui-non)	1,5 (0-5) 1,2 (0-3,6)	12 (1,7)

* Le N auquel cet énoncé s'applique représente le nombre d'ordonnances/services pour lesquels le formulaire de demande est disponible. Il est différent du N total, **entre autres**, en raison des formulaires introuvables (voir tableau 2.2.3a). Le N total auquel cet énoncé s'applique est de 584 pour le PGTM.

**Le N total auquel cet énoncé s'applique est de 349 en raison des NA pour les centres n'utilisant pas de dossiers pharmaceutiques parallèles (3 CHU).

*** Dans un CHU, deux ordonnances/services rapportés comme « non » dans « Autres-précisez » mais avec la précision « Articles dans registres » (déflazacort et doxycycline) et dans un autre CHU, un ordonnance/service établi comme « non » dans « Autres-précisez » mais avec la précision « Dossier informatique » « Pour fin de test » (édrophonium). Ces ordonnances/services auraient dû être déclarés comme « oui » dans « Autres-précisez » et s'ajouter au décompte pour un total PGTM de 15 (2,1 %).

Le tableau illustre que la justification est définie :

- Par le médecin dans près de 92 % des cas (fourchette de 79,7 % à 100 %). Le taux de conformité à la ligne directrice pour ce point est donc élevé;
- Un CHU a rapporté que tous les ordonnances/services non conformes sont expliqués totalement par le remplacement du formulaire officiel du PAS par un formulaire local combiné à une feuille d'ordonnances préimprimée pour deux Rx-PAS, sur laquelle un espace pour inscrire la justification n'a pas été prévu;
- Le CHU avec la conformité la plus faible a rapporté le fait que c'est le pharmacien œuvrant en oncologie qui remplit les demandes de Rx-PAS au nom du médecin

- (le 20 % de non-conformité s'applique à ces demandes). La notification par le pharmacien plutôt que par le médecin a donc été déclarée non conforme;
- Peu de documentation ailleurs que sur la demande :
 - au profil informatisé, par le pharmacien, dans moins de 1% des cas;
 - dans un dossier parallèle, par le pharmacien, dans 5 % des cas;
 - dans les registres de gestion et de suivi des médicaments, dans moins de 10 % des cas;
 - dans un autre endroit, dans moins de 2 % des cas :
 - Parmi les autres endroits évoqués, on retrouve :
 - Dossier médical (3);
 - Fiche « Utilisation d'un médicament d'urgence » (1);
 - Formulaire PAS au dossier patient (archives) (4);
 - Formulaire PAS (4).

2.3.2 Place dans la thérapie - Utilisation antérieure de médicaments commercialisés

Tableau 2.3.2a Taux de conformité – Utilisation antérieure de médicaments commercialisés précisée par le médecin

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min, max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
UTILISATION ANTÉRIEURE PRÉCISÉE PAR MÉDECIN*		
Formulaire introuvable	18,5 (2-44)	130
NA	0 (0-49)	67
Utilisation antérieure	30,5 (11-52) 38,3 (12,2-67,4)	193* (37,3)
Place dans la thérapie		
<i>Deuxième intention</i>		99 (51,3)
<i>Troisième intention</i>		72 (37,3)
<i>Quatrième intention</i>		13 (6,7)
<i>Cinquième intention</i>		4 (2,1)
<i>Sixième intention</i>		3 (1,6)
<i>Septième intention</i>		2 (1,0)

* Le N auquel cet énoncé s'applique est de 517 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de formulaires introuvables et par le fait que certains NA correspondent à des demandes réalisées pour des patients déjà inscrits au PAS et dont l'utilisation antérieure a été définie uniquement sur une demande initiale (et non pas sur la demande analysée).

Les Rx-PAS obtenus à l'aide d'un formulaire ne précisant pas d'utilisation antérieure d'un médicament commercialisé ont été généralement considérés comme des médicaments de première intention par le prescripteur et autorisés par Santé Canada. Ces Rx-PAS représentent plus de 60 % des demandes analysées. De plus, l'utilisation antérieure ne signifie pas exclusivement qu'un médicament commercialisé au Canada a effectivement été prescrit par le médecin et utilisé par le patient. Cette notion peut aussi être interprétée comme un médicament commercialisé qui a été envisagé par le

prescripteur mais non utilisé, ou considéré de façon générale comme moins efficace, comme ayant une innocuité moindre ou étant contre-indiqué pour le patient. L'analyse descriptive ne permet pas de faire la distinction entre l'utilisation d'un Rx-PAS à la suite de l'essai réel d'un médicament commercialisé et l'utilisation d'un Rx-PAS sans qu'un médicament commercialisé ait réellement été utilisé auparavant.

Le tableau illustre :

- que l'utilisation antérieure ou la prise en considération d'un médicament commercialisé ne sont documentées que dans 37,3 % des ordonnances/services analysés pour l'ensemble des CHU. Le taux de conformité pour ce point est donc faible;
- que la place des Rx-PAS avec utilisation antérieure précisée (réellement utilisée ou envisagée) l'est en tant que médicament de 2^e intention dans plus de 50 % des ordonnances/services analysés, soit assez tôt dans la pharmacothérapie;
- que les Rx-PAS relevés figuraient, au maximum, en 6^e ou 7^e intention. L'analyse a permis de constater que ce sont, pour la plupart, des anticonvulsivants qui détenaient ces positions.

La faible documentation du fait que le prescripteur ait utilisé ou pris en considération une solution de remplacement commercialisée en tant que première intention est surprenante, puisque, par définition, un Rx PAS ne devrait pas être utilisé en première intention. Cette donnée permet de supposer que Santé Canada a approuvé l'utilisation de plusieurs Rx-PAS sans que la prise en considération d'un médicament déjà commercialisé ne soit justifiée sur la demande d'autorisation. De plus, ce taux de conformité est beaucoup plus faible que le taux de conformité de la documentation de la justification, ce qui signifie que Santé Canada donne son autorisation en ayant en main des formulaires de demande précisant la justification sans mention des solutions de remplacement considérées ou utilisées par le prescripteur. Le fait que le protocole de l'analyse soit rétrospectif ne biaise pas la mesure de ce point, puisque cette mesure ne touche que le nombre de demandes réellement retrouvées. Par ailleurs, il faut noter que le caractère rétrospectif du protocole ne permet pas de mesurer le taux de conformité quand les formulaires sont introuvables.

Tableau 2.3.2b - Liste des Rx-PAS sans utilisation antérieure précisée

ÉCHANTILLON	PGTM N (n = 714)
Caféine (citrate de)	26
Étomidate	21
Vert d'indocyanine	19
Cystéamine	16
Dopamine	16
Nitisinone (NTBC)	14
Doxycycline	12
Pentobarbital	12
Thalidomide	12
Aztréonam	10
Cyclopentolate-phenylephrine	10
Cisapride	9
L-asparaginase-PEG	9
Cyclosporine	8
Étoposide (phosphate de)	8
Émulsion lipidique de poisson	7

Les Rx-PAS sans utilisation antérieure précisée par le médecin, **représentant plus de 1 % de l'échantillon**, ayant été autorisés par Santé Canada et utilisés par les patients des CHU, sont listés au tableau 2.3.2b. Pour plusieurs de ces médicaments, l'absence de justification d'utilisation antérieure n'est pas surprenante, étant donné qu'ils sont considérés par les cliniciens comme des substances de première intention de traitement (ex : caféine, nitisinone, etc.). Un manque d'uniformité de l'utilisation antérieure (ou de la prise en considération) de solutions de remplacement sur les formulaires est observée selon les différents prescripteurs ou les différents CHU. Par exemple, la caféine rapportée comme sans utilisation antérieure par plusieurs centres est mentionnée avec utilisation antérieure dans d'autres centres ayant jugé l'inscription de produits de remplacement (théophylline et doxapram) comme étant conforme.

L'analyse a démontré que c'est un formulaire de demande de type A qui est utilisé pour la plupart des Rx-PAS figurant au tableau (à l'exception de la caféine, de l'étomidate, du vert d'indocyanine, de la cystéamine et de la dopamine, pour lesquels un formulaire de demande de type B est utilisé à l'occasion ou en tout temps, selon les centres). Puisqu'une demande de type A est associée à une utilisation pour un patient donné au moment où le Rx-PAS est nécessaire, il est raisonnable de supposer que le prescripteur est en mesure de connaître les médicaments antérieurement pris en considération ou utilisés au moment où il demande l'autorisation de recourir à un Rx-PAS. D'autre part, la plupart de ces Rx-PAS sont utilisés de façon récurrente au sein de la pharmacothérapie des CHU, et leur justification devient

redondante, ce qui pourrait expliquer l'obtention de l'autorisation de Santé Canada, malgré les données manquantes.

2.3.3 Place dans la thérapie – Raison de l'arrêt (ou de la non-utilisation) des médicaments commercialisés

Tableau 2.3.3 Raison de l'arrêt (ou de la non-utilisation) des médicaments commercialisés précisée par le médecin*

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
Utilisation antérieure précisée par le médecin	30,5 (11-52)	193
Nombre de médicaments utilisés antérieurement et précisé par le médecin	49 (11-98)	325
Raison de l'arrêt des médicaments commercialisés		
Inefficacité	26 (7-78) 50 (36,4-86,7)	195 (60,0)
Intolérance	3,5 (0-20)	38 (11,7)
Contre-indication	7,4 (0-20,4) 1,1 (0-24,1)	22 (6,8)
Non-disponible*	0 (0-8) 0 (0-8,2)	9 (2,8)
Autres	2,5 (0-27) 20,7 (0-61,4)	68 (20,9)

*Il est possible que le pourcentage global par centre dépasse 100 %, puisque plus d'une raison peut avoir été évoquée pour un même Rx-PAS.

** Non-disponible : information demeure introuvable rétrospectivement.

Le tableau illustre

- Pour 193 ordonnances/services pouvant être analysés, 325 médicaments ont été rapportés comme ayant été utilisés ou pris en considération;
- La principale raison d'arrêt ou de non-utilisation d'un médicament disponible sur le marché canadien et menant à l'utilisation d'un Rx-PAS est l'inefficacité réelle ou supposée d'une solution de remplacement commercialisée au Canada dans 60 % des cas;
- Dans la catégorie « Autres raisons » :
 - o Non disponible au Canada (22) : doxapram (20), quinacrine (1) et diatrizoate de sodium (1). Doit être considéré comme n'ayant aucune option de remplacement disponible sur le marché canadien;

- Allergie (9);
 - Trop toxique (9);
 - Plus de chutes de pression (8);
 - Résistance (4);
 - Développement d'insuffisance rénale (2);
 - Cause moins d'effets indésirables (3);
 - Cause trop d'effets indésirables (1);
 - Effet supérieur (1);
 - Gavage incompatible avec voie PO (1);
 - Impossibilité d'administrer (drain trop petit) (1);
 - Inadéquat (1);
 - Leucopénie (1);
 - Meilleur index thérapeutique (1);
 - Réfractaire (1);
 - Retiré du marché canadien récemment (1);
 - Spectre trop étroit (1).
- À noter que certaines raisons rapportées dans la catégorie « Autres raisons » pourraient être interprétées comme de l'inefficacité, des intolérances ou des contre-indications, mais elles sont décrites dans ce rapport, conformément au rapport qu'en ont fait les CHU.

2.3.4 Documentation de l'innocuité

Tableau 2.3.4 - Taux de conformité - documentation de l'innocuité

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min, max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
RAPPORT DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS (EIM)		
Nombre d'ordonnances avec EIM rapportés	5,5 (0-13) 8,3 (0-12,4)	38 (5,3)
Nombre d'effets indésirables rapportés	5,5 (0-16)	42
Nombre de Rx-PAS différents	2,5 (0-8)	20
Nombre de patients différents	5,5 (0-12)	35
Endroit**		
Au dossier médical du patient (oui-non)	10 (0-13) 81,3 (0-100)	34 (81,0)
Au profil pharmacologique informatisé (oui-non-NA)	0 (0-5) 0 (0-31,3)	5 (11,9)
Dans un dossier pharmaceutique parallèle (oui-non-NA)	1 (0-1) 1 (0-100)	1* (8,3)
Aux registres habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments (oui-non-NA)	0 (0-2) 0 (0-100)	3 (7,1)
Autres (oui-non)	0 (0-3) 0 (0-18,8)	7 (16,7)
Notification**		
EIM rapportés au PAS	0 (0-1) 0 (0-100)	1 (2,4)
EIM rapportés au fabricant	0 (0-1) 0 (0-100)	1 (2,4)
Conduite adoptée		
Arrêt du médicament (oui-non-ND)	3 (0-5) 30 (0-100)	13 (31,0)
Modification de la posologie (oui-non-ND)	1 (0-5) 31,3 (0-100)	8 (19,0)
Autres (oui-non)	3 (0-6) 21,4 (0-40)	13 (31,0)

* Le N applicable pour cet énoncé est de 12 en raison des NA dans certains centres.

** Les choix prévus lors de la collecte des données sont indiqués entre parenthèses.

La période considérée cliniquement significative pour la recherche d'effets indésirables pour chaque ordonnance sélectionnée dans l'échantillon est définie comme démarrant au moment du premier service résultant de la première ordonnance jusqu'à la visite médicale suivant le premier service ou jusqu'à trois mois après le premier service. La collecte de données pour la documentation de l'innocuité peut donc être antérieure à la période de collecte des ordonnances/services pour cette analyse.

La liste des effets indésirables rapportés par les CHU peut être consultée en annexe. Il est à noter que les effets indésirables colligés ne sont que rapportés dans les sources d'information consultées et qu'aucune imputabilité n'est démontrée dans cette analyse

Le tableau illustre

- Les EIM rapportés pour 38 ordonnances/services sont liés à au moins une mention d'effets indésirables, soit environ 5 %. Quelques ordonnances/services sont liés à plus d'un EIM;
- Une vingtaine de Rx-PAS ont pu être impliqués dans l'apparition d'EIM. Plusieurs Rx-PAS peuvent avoir été impliqués dans plus d'un EIM;
- Quelques patients ont pu subir plus d'un EIM;
- La documentation d'un effet indésirable a été retrouvée :
 - o dans le dossier médical, dans plus de 80 % des cas;
 - o dans le profil informatisé, dans plus de 10 % des cas;
 - o dans le dossier pharmaceutique parallèle, dans moins de 10 % des cas;
 - o dans le registre de gestion et de service de médicaments, dans moins de 10 % des cas;
 - o ailleurs, dans environ 15 % des cas.
- Dans la catégorie « Autres endroits », on retrouve :
 - o Bien toléré (3);
 - o Deux effets indésirables rapportés au dossier (1);
 - o Dossier médical (2);
 - o Dossier médical (bien toléré) (2);
 - o Dossier médical (date introuvable) (1);
 - o Non disponible au dossier de la mère de l'enfant (1).
- À noter que certains endroits rapportés dans la catégorie « Autres » ne correspondent pas à des endroits de notification, mais ils ont été fidèlement inscrits dans ce rapport conformément à la mention des CHU eux-mêmes.
- Peu de mentions confirmant que le Rx-PAS est bien toléré par le patient ont été trouvées (n = 5). La conformité à la documentation de l'innocuité est donc faible. La collecte de données a mis en évidence que la documentation de l'innocuité n'est pas systématique et laisse supposer que la documentation d'un effet indésirable est le plus souvent effectuée en présence d'un effet indésirable

cliniquement significatif. Une documentation plus systématique des effets indésirables contribuerait à une plus grande facilité à produire sur demande le rapport sur l'innocuité qui peut être demandé par Santé Canada, comme le décrit la ligne directrice. Le formulaire C de Santé Canada prévu par Santé Canada et qui n'est pas exigé actuellement vise à obtenir systématiquement des informations sur l'évolution des patients recevant des Rx-PAS. L'utilisation obligatoire du formulaire C permettrait de s'assurer que toutes les informations pertinentes sont documentées.

- Les effets indésirables sont notifiés :
 - o au PAS, dans environ 2 % des cas;
 - o au fabricant, dans environ 2 % des cas.
- L'analyse ne permet pas d'associer la fréquence de notification avec le degré de gravité des EIM relevés et donc de juger de la pertinence ou non de la notification des EIM qui n'ont pas été notifiés. Dans la pratique clinique, seuls les EIM graves ou rares sont généralement notifiés au PAS et au fabricant.
- Conduite adoptée :
 - o Arrêt du Rx-PAS : dans environ 30 % des cas. L'arrêt de l'administration du Rx-PAS est plus fréquent que le nombre de notifications faites à ce sujet. L'analyse permet de mettre en évidence le fait que plusieurs EIM ont semblé assez importants pour justifier l'arrêt de l'utilisation du Rx-PAS, mais que le clinicien a jugé pertinent de ne les notifier que dans une faible proportion;
 - o Modification de la posologie : dans environ 20 % des cas;
 - o Autre conduite : dans environ 30% des cas. À noter que certains choix rapportés comme faisant partie de la catégorie « Autres » pourraient être considérés comme des arrêts de traitement ou des modifications de posologie, mais la description qu'en fait ce rapport correspond à ce que les CHU en ont rapporté :
 - Arrêt temporaire à quatre occasions, remplacé par bortezomib (1);
 - Arrêt temporaire et reprise pour traitement d'apnée et de bradycardie causées par prématurité (1);
 - Continuation de l'Aztreonam pendant 14 jours (1);
 - Couverture solucortef (1);
 - Diminution de la dose de dofétilide (1);
 - Dimenhydrinate (1);
 - Monitoring (2);
 - Poursuite (2);
 - Réaction résolue une fois sous diphenhydramine et salbutamol (nébulisés) (1);
 - Remplacé par clindamycine (2).

2.3.5 Documentation du consentement du patient

La collecte des données a permis de relever que la notion de consentement éclairé reposait sur deux aspects, soit l'utilisation d'un médicament dans le cadre du PAS et l'utilisation d'un Rx-PAS selon l'indication pour le patient. Le premier aspect fait référence aux notions d'encadrement fédéral, comme le fait que les Rx-PAS ne font pas l'objet d'une évaluation rigoureuse par Santé Canada contrairement aux médicaments dont la commercialisation a été approuvée, ou le fait que la disponibilité d'un Rx-PAS est moins assurée que la disponibilité d'un médicament commercialisé (consentement à utiliser un médicament dans le cadre du PAS). Le deuxième aspect fait plutôt référence à la justification de l'utilisation du Rx-PAS pour les besoins du patient et aux avantages et risques qu'ils présentent par rapport aux autres options qui auraient pu être utilisées, mais qui ne sont pas disponibles sur le marché canadien (consentement à utiliser un Rx-PAS pour une indication donnée). L'analyse a tenté de faire la distinction entre ces deux aspects.

Tableau 2.3.5a - Taux de conformité - documentation du consentement du patient dans le cadre du Programme d'accès spécial

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min, max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
Endroit****		
Sur la feuille de consentement global (oui-non-ND)	0 (0-0) 0 (0-0)	0* (0,0)
Sur une feuille séparée spécifique (oui-non-NA)	1,5 (0-3) 1,1 (0-2,8)	6** (1,7)
Dans la section des notes d'évolution (oui-non-ND)	0 (0-5) 0 (0-3,6)	6*** (0,9)
Autres (oui-non)	0 (0-3) 0 (0-2,8)	3 (0,4)
Modalités d'obtention du consentement****		
Consentement verbal (oui-non)	0 (0-4) 0 (0-2,9)	5 (0,7)
Consentement écrit (oui-non)	0 (0-3) 0 (0-2,8)	4 (0,6)

*Le N applicable est 551 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de formulaires de consentement global rapportés comme étant non disponibles et

dont la non- disponibilité s'explique en partie par l'utilisation du Rx-PAS pour les patients ambulatoires (formulaire non utilisé en soins ambulatoires), selon les déclarations des CHU.

** Le N applicable est de 350 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par le fait que les CHU n'utilisent pas de feuille spécifique séparée, et ces cas sont donc considérés comme NA.

*** Le N applicable est de 663 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par le fait que les CHU n'ont pas été en mesure de retrouver rétrospectivement l'information et que, pour plusieurs ordonnances/services, l'information a été déclarée comme non disponible.

**** Les choix prévus lors de la collecte des données sont indiqués entre parenthèses.

Le tableau illustre

- La documentation du consentement à l'utilisation dans le cadre du PAS est très faible. La faiblesse du nombre de consentements retrouvés permet de supposer que le taux de conformité à la recommandation de la ligne directrice de Santé Canada à l'effet que le prescripteur demande au patient de fournir un consentement éclairé soit faible;
- L'analyse ne permet pas de définir précisément les éléments faisant partie du consentement à l'utilisation d'un Rx-PAS. Il n'est pas possible d'évaluer dans quelle mesure le consentement du patient est éclairé;
- Aucune documentation du consentement n'a pu être relevée dans plusieurs centres;
- La documentation de l'obtention d'un consentement a été retrouvée :
 - o Sur la feuille de consentement global, dans aucun cas;
 - o Sur une feuille séparée spécifique, dans moins de 2 % des cas;
 - o Au dossier médical du patient, dans les notes d'évolution, dans moins de 1 % des cas;
 - o À un autre endroit, dans moins de 1 % des cas.
- Parmi les « Autres endroits » précisés, on retrouve :
 - o Lettre de consentement pour déflazacort (3) (un CHU).
- Certains centres ont ajouté des précisions pour neuf ordonnances/services rapportés comme non conformes :
 - o Consentement rapporté mais mal défini (écrit) (1);
 - o Consentement rapporté mais mal défini (verbal) (7);
 - o Transfert d'un autre CHU (1).
- Certains centres ont rapporté des consentements jugés comme « mal défini » c.-à-d. que les éléments du consentement n'étaient pas clairement documentés;
- Consentement obtenu de façon verbale, dans moins de 1 % des cas;
- Consentement obtenu de façon écrite, dans moins de 1 % des cas;
- Certains consentements pour lesquels la précision « verbal » ou « écrit » n'est pas collectée.

Tableau 2.3.5b - Taux de conformité - documentation du consentement du patient pour l'indication clinique

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
Endroit****		
Sur la feuille de consentement global* (oui-non-ND)	0,5 (0-3) 0,6 (0-5,1)	6* (1,1)
Sur une feuille séparée spécifique (oui-non-NA)	0 (0-3) 0 (0-3,8)	4** (1,2)
Dans la section des notes d'évolution (oui-non-ND)	2 (0-6) 1,8 (0-5,7)	13*** (2,0)
Autres (oui-non)	0 (0-4) 0 (0-3,8)	6 (0,8)
Modalités d'obtention du consentement****		
Consentement verbal (oui-non)	3,5 (0-8) 1,2 (0-7,5)	14 (2,0)
Consentement écrit (oui-non)	0,5 (0-3) 0,4 (0-2,8)	6 (0,8)

* Le N total est de 551 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de formulaires de consentement global rapportés comme étant non disponibles et dont la non-disponibilité s'explique en partie par l'utilisation du Rx-PAS pour les patients ambulatoires (formulaire non utilisé en soins ambulatoires), selon la déclaration des CHU.

** Le N total est 349 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par le fait que les CHU n'utilisent pas de feuille spécifique séparée, et ces cas sont donc considérés comme NA.

*** Le N total est de 664 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par le fait que les CHU n'ont pas été en mesure de retrouver rétrospectivement l'information.

**** Les choix prévus à la collecte des données sont indiqués entre parenthèses.

Le tableau illustre :

- La documentation du consentement à l'utilisation pour l'indication clinique est très faible. La faiblesse du nombre de consentements retrouvés permet de supposer que le taux de conformité à la recommandation de la ligne directrice de Santé Canada, à l'effet que le prescripteur demande au patient de fournir un consentement éclairé, soit faible;
- L'analyse ne permet pas de définir précisément les éléments faisant partie du consentement à utiliser un Rx-PAS pour l'indication clinique. Il n'est pas possible d'évaluer dans quelle mesure le consentement du patient est éclairé;

- La documentation de l'obtention d'un consentement a été retrouvée :
 - o Sur la feuille de consentement global, dans près de 1 % des cas;
 - o Sur une feuille séparée spécifique, dans près de 1,2 % des cas;
 - o Dans le dossier médical, section des notes d'évolution, dans près de 2 % des cas;
 - o À un autre endroit, dans moins de 1 % des cas.
- Parmi les « Autres endroits » précisés, on retrouve :
 - o Lettre de consentement pour Déflazacort (3);
 - o Sur une feuille de consultation (2);
 - o Pour une ordonnance, l'endroit n'a pas été précisé.
- Certains centres ont ajouté des précisions concernant 13 ordonnances rapportées comme non conformes :
 - o Consentement rapporté mais mal défini (écrit) (3);
 - o Consentement rapporté mais mal défini (verbal) (8);
 - o Mention des effets secondaires cardiaques (1);
 - o Transfert d'un autre CHU, donc Rx-PAS débuté dans un autre CHU (1).
- Certains centres ont rapporté des consentements jugés comme « mal défini » c.-à-d. que les éléments du consentement n'étaient pas clairement décrits.
- Un CHU utilise une feuille spécifique de consentement pour le déflazacort. Cette façon de procéder n'est pas appliquée significativement aux autres Rx-PAS échantillonnés;
- Consentement verbal, dans près de 2 % des cas;
- Consentement écrit dans moins de 1 % des cas;
- Certains consentements pour lesquels la précision « verbal » ou « écrit » n'est pas collectée.

2.3.6 Documentation du transfert au pharmacien communautaire

Tableau 2.3.6 - Taux de conformité - documentation du transfert au pharmacien communautaire

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
PATIENTS HOSPITALISÉS (N)	79 (64-88)	461*
Non applicable**	48 (0-57)	252
<i>N total applicable</i>	28 (8-88)	209
Endroit*****		
Au profil pharmacologique informatisé (oui-non-NA)	0(0-1) 0 (0-7,7)	2 (1,0)
Au dossier pharmaceutique parallèle (oui-non-NA)	0 (0-1) 0 (0-1,1)	1*** (0,7)
Aux registres habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments (oui-non-NA)	0 (0-1) 0 (0-1,1)	1 (0,5)
Au dossier médical du patient (oui-non)	0,5 (0-2) 2,3 (0-7,7)	4 (1,9)
Autres (oui-non)	0 (0-0) 0 (0-0)	0 (0,0)
PATIENTS AMBULATOIRES (N)	43 (18-53)	249*
Non applicable**	1,5 (0-11)	222
<i>N total applicable</i>	39 (17-53)	227
Endroit*****		
Au profil pharmacologique informatisé (oui-non-NA)	0 (0-1) 0 (0-2,6)	1 (0,4)
Au dossier pharmaceutique parallèle (oui-non-NA)	0 (0-0) 0 (0-0)	0 ^s (0,0)
Aux registres habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments (oui-non-NA)	0 (0-1) 0 (0-2,6)	1 (0,4)
Au dossier médical du patient (oui-non)	0 (0-3) 0 (0-7,9)	6 (2,6)
Autres (oui-non)	0,5 (0-7) 1,1 (0-20,6)	9 (4,0)

*Le N total est de 710 pour le PGTM, car information non disponible pour 4 ordonnances/services.

**Les raisons expliquant la présence de mentions « non applicables » sont : décès du patient, interruption du Rx-PAS avant le congé, transfert du patient dans un autre hôpital et hospitalisation prolongée du patient.

***Le N total est de 143 pour le PGTM.

****Les choix prévus lors de la collecte des données sont indiqués entre parenthèses.

§ N total est de 97 pour le PGTM.

Tout comme le pharmacien hospitalier, le pharmacien communautaire doit procéder à l'analyse du dossier pharmacologique complet du patient chaque fois qu'il sert un médicament afin, entre autres, d'évaluer la possibilité d'interactions médicamenteuses. Il est donc important que le pharmacien communautaire soit avisé par le pharmacien d'établissement de l'utilisation d'un Rx-PAS par un patient ambulatoire ou ayant reçu son congé de l'hôpital. À défaut de ce transfert d'information, le pharmacien communautaire analyse la pharmacothérapie du patient comportant des données manquantes. À titre d'exemple, citons le cisapride, qui a été retiré du marché canadien et a été inscrit au Programme d'accès spécial en raison de son potentiel d'augmentation de l'onde QT. Un facteur de risque d'apparition de cet effet indésirable est la médication concomitante, pouvant altérer le métabolisme du cisapride et augmenter ses concentrations plasmatiques. La séparation du service et du suivi pharmaceutique entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien communautaire peut donc constituer un risque dans le cas de Rx-PAS à potentiel d'interactions élevé ou ayant un profil d'innocuité inquiétant.

Le tableau illustre :

- Le taux de conformité à la documentation du transfert au pharmacien communautaire est faible pour les patients ayant obtenu le congé de l'hôpital et pour les patients ambulatoires;
- Pour les patients hospitalisés, un plan de soins ou une note du pharmacien sont retrouvés dans :
 - o Profil informatisé, dans 1 % des cas;
 - o Dossier parallèle, dans moins de 0,5 % des cas;
 - o Registre de gestion et de service des médicaments, dans 0,5 % des cas;
 - o Au dossier médical du patient, dans près de 2 % des cas.
- Pour les patients traités ambulatoires : un plan de soins ou une note du pharmacien sont retrouvés dans :
 - o Profil informatisé, dans près de 0,5 % des cas;
 - o Dossier parallèle, dans 0 % des cas;
 - o Registre de gestion et de service des médicaments, dans moins de 0,5 % des cas;
 - o Dans le dossier médical du patient, dans moins de 3,0 % des cas;
 - o À un autre endroit, dans 4 % des cas.

- Parmi les « Autres endroits » précisés, on retrouve :
 - o Demande d'admission et planification préopératoire (1);
 - o Rx-PAS fourni par la clinique d'hémo-oncologie (1);
 - o Interruption des Rx avant le transfert (7).
- À noter que certains endroits mentionnés dans la catégorie « Autres endroits » ne correspondent pas à des endroits de notification, mais plutôt à des situations auxquelles le critère n'est pas applicable. Celles-ci sont décrites dans ce rapport conformément à la description qu'en ont faite les CHU.
- Dans un CHU, il existe un formulaire de transfert spécifique aux Rx-PAS pour communiquer l'information au pharmacien communautaire. Ce formulaire est remis au patient pour que celui-ci le remette à son pharmacien. L'information n'est pas directement transmise à la pharmacie par respect des normes de confidentialité. Ce centre a rapporté que la remise de ce formulaire à un bon nombre de ses patients est habituelle. Par contre, la documentation de cette remise est faible, comme l'a démontré la collecte des données.

2.3.7 Description des services

Cette section décrit les principales caractéristiques des services des Rx-PAS. Parmi ces caractéristiques, certaines sont des indicateurs de la traçabilité, c'est-à-dire de la capacité de retrouver systématiquement toutes les actions posées dans la gestion des Rx-PAS, en particulier la capacité de lier les quantités autorisées par Santé Canada aux quantités consommées par un patient donné.

Tableau 2.3.7 – Caractéristiques des services des Rx-PAS

ÉCHANTILLON****	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
Description du service – type de patients et modalités		
Hospitalisé (oui-non-ND)	79 (64-88) 62 (58,3-82,9)	461* (64,9)
Soins ambulatoires (cliniques externes) (oui-non-ND)	44 (18-53) 38 (17,1-41,7)	249* (35,1)
Au nom du patient (oui-non-ND)	88 (75-109) 81,8 (56,4-87,8)	544** (77,5)
Aux communs (oui-non-ND)	21 (12-58) 29 (12,2-43,6)	158** (22,5)
Description du service – indicateurs de traçabilité		
Fait à partir d'une quantité autorisée pour un patient en particulier (oui-non-ND)	52,5 (0-63) 47,8 (0-92,7)	306*** (46,6)
Fait à partir d'un stock ayant fait l'objet d'une autorisation de transfert entre patients (oui-non-ND)	3 (0-9) 3,1 (0-9,6)	21 [§] (3,2)
Fait à partir d'un stock ayant fait l'objet d'une autorisation de transfert entre établissements (oui-non-ND)	0,5 (0-5) 0,5 (0-5,3)	11 ^{§§} (1,7)
Quantité autorisée pour le patient servi connue (oui-non-NA)	68 (25-105) 69 (20,8-89,6)	420 ^{§§§} (62,5)
Quantité servie connue (oui-non)	106 (79-140) 95 (75,2-100)	662 (92,7)
Quantité restante pour le patient servi connue	59 (18-140)	449 [£]

ÉCHANTILLON****	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
(oui-non-NA)	56,2 (15-100)	(63,7)
Durée du service connue (oui-non)	122 (78-140) 96,2 (74,3-100)	660 (92,4)
Lot utilisé pour le service, connu (oui-non)	31 (0-89) 28 (0-64,5)	206 (28,9)
Lot disponible au profil pharmacologique informatisé	0 (0-0)	0 (0,0)
Lot disponible aux registres habituellement utilisés pour la gestion et le service des médicaments	12 (0-56) 9,5 (0-53,3)	128 (17,4)
Autres	0,5 (0-2) 0,4 (0-1,9)	3 (0,4)

*Le N total est de 710 pour le PGTM, car information non disponible pour 4 ordonnances/services.

** Le N total est de 702 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de données non disponibles, conformément à la déclaration des CHU.

*** Le N total est de 657 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de données non disponibles, conformément à la déclaration des CHU.

****Les choix prévus à la collecte des données sont indiqués entre parenthèses.

§ Le N total est de 650 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de données non disponibles, conformément à la déclaration des CHU.

§§ Le N total est de 654 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de données non disponibles, conformément à la déclaration des CHU.

§§§ Le N total est de 672 pour le PGTM.

£ Le N total est de 705 pour le PGTM. La différence entre le N auquel cet énoncé s'applique et le N total s'explique par la présence de données non applicables, conformément à la déclaration des CHU.

££L'endroit de la documentation du lot n'a pas été précisé pour 4 ordonnances/services.

Le tableau illustre :

- Service des Rx-PAS du PGTM fait :
 - o pour patients hospitalisés, dans près de 65 % des cas;
 - o pour patients ambulatoires, dans près de 35 % des cas;
 - o Au nom du patient, dans près de 77 % des cas (> 75 % dans 5/6 centres);
 - o Aux communs, dans près de 23 % des cas;
 - o Un nombre significatif de données déclarées comme étant non disponibles.
- Indicateurs de traçabilité – lien entre quantité autorisée et quantité servie :
 - o Service du Rx-PAS fait à partir d'un stock autorisé pour un patient en particulier dans 47 % des cas (très variable entre les CHU, soit de 0 % à 93 %).

- Les autorisations de transfert sont très rarement mentionnées. L'analyse démontre qu'une portion des Rx-PAS est servie à partir d'un stock qui n'est pas inscrit au nom du patient et pour lequel aucune demande d'autorisation de transfert n'a été enregistrée. Ceci laisse supposer que des services de Rx-PAS sont faits à partir de quantités autorisées mises en commun ou accumulées;
- La quantité autorisée pour le patient et la quantité restante pour le patient servi est connue dans plus de 60 % des cas;
- Les quantités servies et la durée des services sont connues pour une majorité de services dans tous les centres;
- Le lot du Rx-PAS servi est connu dans moins de 30 % des cas (varie entre les centres de 0 à 65 %);
- Les endroits de l'inscription du numéro de lot dans la catégorie « Autres » incluent le dossier pharmaceutique parallèle en oncologie et la facture du fabricant.

2.3.8 Répartition des coûts selon le payeur

Tableau 2.3.8 - Répartition des coûts selon le payeur

ÉCHANTILLON	N-Médiane (min-max) %-Médiane (min-max) des CHU	PGTM total N (%) (n = 714)
<i>N applicable*</i>	<i>112 (104-120)</i>	<i>710</i>
Département de pharmacie	107 (74-123) 88,3 (71,2-97,5)	618 (87,0)
Fabricant	14 (3-30) 11,8 (3-28,9)	92 (13,0)

*Le N total applicable est de 710 pour le PGTM en raison de données manquantes lors de l'examen rétrospectif de 4 ordonnances/services dans 3 CHU au total.

Le tableau illustre :

- PGTM : Le payeur principal est le département de pharmacie dans la majorité des centres (87,0 %);
- La proportion de Rx-PAS payés par le département de pharmacie atteint près de 100 % dans au moins un CHU.

Le coût de la majorité des Rx-PAS est assumé par les départements de pharmacie. Un problème demeure pour la faible proportion des Rx-PAS dont les coûts sont assumés par le fabricant au moment où ils deviennent disponibles sur le marché canadien. En effet, tant que les coûts sont assumés par le fabricant, les départements de pharmacie des CHU ne les considèrent pas d'emblée dans leur planification budgétaire. Par contre, cette exemption n'est que temporaire, puisque les frais sont directement reportés sur les CHU dès l'obtention de l'avis de conformité de Santé Canada et la commercialisation. Cette situation peut entraîner des augmentations significatives et imprévisibles des coûts des médicaments, particulièrement dans le cas de Rx-PAS, dont le coût de vente est élevé, qui ont un potentiel d'utilisation récurrente ou pour un nombre élevé de patients.

Il est également à noter que ce problème peut également toucher les coûts assumés par les départements de pharmacie, puisqu'un ajustement des coûts (souvent à la hausse) survient souvent au moment du passage du Programme d'accès spécial à la commercialisation.

Citons à titre d'exemple, la clofarabine ou la 5-azacitidine, dont le coût élevé d'acquisition n'a été connu que récemment, lors de l'obtention de l'avis de conformité de ces médicaments. La thalidomide constitue un autre exemple; dans certains centres, 75 %

des patients bénéficient d'un programme de gratuité. Les coûts pourraient grandement augmenter si le programme de gratuité n'était plus assumé par le fabricant.

De plus, puisque les Rx-PAS ne sont pas évalués par les instances provinciales responsables de payer, ils ne font pas partie d'une structure de remboursement par les assurances provinciales. Citons, à titre d'exemple, la nitisinone, servie à des patients ambulatoires qui pourraient théoriquement s'approvisionner dans les pharmacies communautaires, et qui a représenté des coûts de plus de quatre millions de dollars pour l'année analysée.

Une politique de remboursement des Rx-PAS permettrait de mieux documenter, prévoir et uniformiser les modalités d'imputation des coûts de ces médicaments à l'ensemble des CHU.

2.4 ÉVALUATION DES PRATIQUES

Tableau 2.4 – Pratiques encadrant l'utilisation des Rx-PAS

QUESTIONS	PGTM N (%) N total
Q1 Existe-t-il une politique recommandant au prescripteur d'informer le patient que le Rx-PAS est un médicament obtenu par le Programme d'accès spécial de Santé c.-à-d. qu'il s'agit d'un médicament non commercialisé au Canada?	0 (0) n = 5
Q2 Existe-t-il une politique recommandant au prescripteur d'informer le patient des risques potentiels directement liés à l'utilisation d'un Rx-PAS?	0 (0) n = 5
Q3 Existe-t-il une politique recommandant au prescripteur d'obtenir le consentement du patient?	1 (20) n = 5
Q3.1 Précisez si le consentement exigé par la politique est :	
Verbal	0 (0) n = 1
Écrit	0 (0) n = 1
Q3.2 L'endroit pour consigner le consentement est-il défini?	1 (100) n = 1
Q.3.2.1 Précisez l'endroit	
Notes d'évolution	1 (100) n = 1
Feuille d'ordonnances	0 (0) n = 1
Autres	0 (0) n = 1
Q4 Existe-t-il une politique requérant que le prescripteur complète le formulaire de rapport sur le suivi pour chaque patient ayant reçu un Rx-PAS?	0 (0) n = 5
Q5 Existe-t-il une politique exigeant l'obtention d'une autorisation de transfert de Santé Canada lorsqu'un approvisionnement de Rx-PAS obtenu pour un patient est utilisé pour un autre patient?	2 (40) n = 5
Q6 Existe-t-il une politique exigeant l'obtention d'une autorisation de transfert de Santé Canada lorsqu'un approvisionnement de Rx-PAS obtenu pour votre centre est prêté à un autre centre?	1 (20) N = 5
Q7 Existe-t-il une politique exigeant l'obtention d'une autorisation de transfert de Santé Canada lorsqu'un approvisionnement de Rx-PAS obtenu par un autre centre est emprunté par votre centre?	1 (20) n = 5
Q8 Existe-t-il une politique recommandant au prescripteur d'évaluer la possibilité que l'inclusion dans une étude clinique soit faite avant de procéder à une demande d'autorisation par le Programme d'accès spécial de Santé Canada?	0 (0) n = 5
Q9 L'autorisation d'utiliser un Rx-PAS est-elle obtenue par une instance du centre, avant que le Rx-PAS ne soit servi au(x) patient(s)?	4 (80) n = 5
Q9.1 Précisez de quelle(s) instance(s) il s'agit	
Département de pharmacie	3 (75) n = 4
Responsable clinique du département ou du service du prescripteur	0 (0) n = 4
Comité de pharmacologie	1 (25) n = 4
Comité d'éthique	0 (0) n = 4

QUESTIONS	PGTM N (%) N total
CMDP	0 (0) n = 4
DSP	1 (25) n = 4
Autres	0 (0) n = 4
Q9.2 Précisez si l'autorisation est demandée	
Pour chaque patient (demande A)	4 (100) n = 4
Pour chaque envoi groupé (demande B)	3 (50) n = 4
Autres	0 (0) n = 4
Q10 L'utilisation des Rx-PAS fait-elle l'objet d'un rapport officiel à une instance du centre?	2 (40) n = 5
Q10.1 Précisez l'instance ou les instances dont il s'agit :	
Département de pharmacie	1 (50) n = 2
Responsable clinique du département ou du service du prescripteur	0 (0) n = 2
Comité de pharmacologie	2 (100) n = 2
Comité d'éthique	0 (0) n = 2
CMDP	0 (0) n = 2
DSP	1 (50) n = 2
Autres	0 (0) n = 2
10.2 Précisez à quelle instance	0 (0) n = 1
10.2 Précisez à quelle fréquence	0 (0) n = 2

*Comité de pharmacologie

Le tableau illustre :

- Il n'existe pas de politique recommandant l'obtention du consentement du patient dans tous les CHU, sauf dans un CHU;
- aucun CHU ne détient une politique prévoyant un rapport de suivi;
- une politique encadre la demande d'autorisation de transfert entre patients, dans une minorité de CHU;
- une politique encadre la demande d'autorisation de transfert lors d'un emprunt ou d'un prêt entre CHU, dans un CHU seulement;
- il n'existe pas de politique pour confirmer l'impossibilité d'une inclusion dans une étude clinique, dans tous les CHU;

- une autorisation doit être obtenue par une instance du centre avant que les Rx-PAS ne soient servis, dans tous les CHU, à l'exception d'un CHU;
- les instances reconnues pour autoriser l'utilisation des Rx-PAS avant qu'ils ne soient servis varient entre les CHU;
- un rapport officiel de l'utilisation des Rx-PAS est déposé à une instance reconnue dans deux CHU, et il varie entre les CHU.

SECTION 3 DISCUSSION

3.1 LIMITES DE L'ANALYSE

3.1.1 Puissance et biais de sélection

Le nombre d'ordonnances échantillonnées pour l'analyse est faible comparativement au nombre total d'ordonnances pour l'année 2008-2009. La puissance de représentativité de l'échantillon est donc faible, et il est fort probable que des ordonnances pour des Rx-PAS liés à une utilisation moins fréquente ne soient pas incluses de façon significative dans l'échantillon.

Les CHU désirant connaître toute la diversité d'utilisation des Rx-PAS doivent consulter le profil global d'utilisation (annexe 1).

L'analyse révèle que le choix du nombre d'ordonnances et de services comme indicateur de profil d'utilisation tend à favoriser la sélection des Rx-PAS le plus souvent prescrits et à défavoriser les Rx-PAS les moins prescrits. Or le nombre d'ordonnances et de services des Rx-PAS dépend directement des modalités de gestion des ordonnances, qui varient selon les médicaments à l'intérieur d'un même centre et sont différentes entre les centres. D'autres indicateurs permettant d'évaluer l'utilisation des médicaments existent, comme le nombre de patients, la quantité utilisée pour chaque produit, mais n'ont pas été retenus. Ainsi, un Rx-PAS devant être prescrit quotidiennement dans un centre (ex. : caféine ou émulsion lipidique de poisson dans un CHU) sera plus représenté dans l'échantillon qu'un Rx-PAS qui n'est prescrit qu'une fois chaque quelques jours dans le même centre (ex. : acide valproïque injectable dans un CHU). Les Rx-PAS utilisés par les patients aux cliniques externes sont généralement prescrits pour plus d'une semaine et sont donc sous-représentés dans l'échantillon.

Puisque les modalités de gestion des ordonnances varient d'un centre à l'autre, l'indicateur du nombre d'ordonnances et de services ne permet pas une comparaison quantitative fiable de l'utilisation entre les centres. L'indicateur du coût permet une comparaison quantitative plus fiable, puisque les coûts assumés par chaque centre durant la période analysée sont généralement similaires.

Le choix de l'indicateur du nombre d'ordonnances et de services favorise également une exclusion des Rx-PAS servis aux communs, pour lesquels l'ordonnance n'est généralement pas traitée aux départements de pharmacie au moment où le Rx-PAS est utilisé et pour lesquels la documentation de l'utilisation est limitée (ex. : étomidate, hydroxocobalamine (Cyanokit^{md}), pralidoxime, physostigmine). Ces Rx-PAS sont donc sous-représentés dans l'échantillon. Or les Rx-PAS servis aux communs constituent généralement des Rx-PAS utilisés en cas d'urgence, et leur utilisation dans le cadre du

PAS devait être documentée au même titre que celle des Rx-PAS servis au nom du patient.

Un autre biais de sélection a également été introduit par l'imposition aux Rx-PAS les plus prescrits d'un seuil maximal de 10 % du nombre global d'ordonnances pour leur inclusion dans l'échantillon. Ces Rx-PAS sont donc soumis à une représentativité limitée dans l'échantillon par rapport aux Rx-PAS les moins prescrits.

3.1.2 Évaluation de la conformité

Les critères de conformité ont été formulés à partir de la ligne directrice de Santé Canada et sont considérés comme des critères de qualité à atteindre. Il est cependant à noter que la ligne directrice est définie comme un outil administratif n'ayant pas force de loi. De plus, certains critères de conformité ne sont pas issus de la ligne directrice, mais ont été élaborés à partir de l'opinion ou de l'expérience des CHU (exemple : nécessité de procéder au transfert au pharmacien communautaire).

3.1.3 Caractère rétrospectif du protocole

La mesure réelle de la conformité aux critères inspirés de la ligne directrice de Santé Canada ne peut pas être précisément quantifiée en raison du caractère rétrospectif du protocole et de données possiblement manquantes ou difficilement retrouvées dans les sources d'information consultées. Par contre, la mesure effectuée dans l'analyse permet d'évaluer la qualité de la documentation et de l'archivage des actions posées aux étapes du circuit des Rx-PAS. Le caractère rétrospectif du protocole empêche l'obtention de données complètes. Puisque la collecte des données est fortement basée sur la documentation et l'archivage des actions posées lors de l'utilisation des Rx-PAS et que les sources d'information devant être consultées sont nombreuses et variées, l'analyse des résultats est souvent limitée par des données manquantes d'importance variable.

3.2 EMBÛCHES RENCONTRÉES LORS DE LA COLLECTE DES DONNÉES

Des embûches rencontrées lors de la collecte des données peuvent avoir entravé l'obtention de données homogènes et fiables entre les centres et à l'intérieur d'un même centre.

3.2.1 Variabilité des modalités de gestion des ordonnances et des services

Les modalités de gestion des ordonnances et des services varient entre les centres et peuvent également varier à l'intérieur d'un même centre en fonction des Rx-PAS, des indications, du type de patients (hospitalisé ou externe), de la localisation du service (exemple : pharmacie centrale *versus* pharmacie d'oncologie) et des prescripteurs. Puisque le nombre d'ordonnances et de services est directement lié aux modalités de

gestion (exemple : validité des ordonnances, durée de service), il n'est pas possible de faire une comparaison équivalente de l'importance relative de ces indicateurs entre les centres, ni entre les Rx-PAS à l'intérieur d'un centre.

Exemples relevés :

- Émulsion lipidique de poisson prescrite chaque jour dans un CHU et moins souvent dans un autre centre;
- Phytonadione prescrite une seule fois annuellement et servie trois mois à la fois à un patient ambulatoire comparativement à la phytonadione prescrite tous les quatre jours et servie tous les quatre jours à un patient hospitalisé.

3.2.2 Variabilité des sources d'information consultées

Les sources d'information consultées pour la collecte des données varient entre les centres et à l'intérieur d'un même centre. Le tableau 1.4.1 illustre les sources d'information utilisées pour archiver les différentes informations liées au circuit des Rx-PAS (autorisation, commande, réception, service, décompte, etc.) et montre que ces sources varient entre les CHU. Elles sont de nature électronique et manuscrite. En général, les sources électroniques qui sont le plus souvent utilisées pour la gestion des ordonnances et pour la gestion des commandes ne semblent pas suffisantes pour l'archivage complet des informations. En effet, il semble que plusieurs sources manuscrites doivent être utilisées pour compléter l'archivage. Il semble aussi parfois exister une variabilité des sources d'information utilisées à l'intérieur d'un même centre selon soit le Rx-PAS, soit le personnel responsable (notamment en ce qui concerne les documents d'enregistrement des services ou des quantités reçues ou approuvées, des quantités servies, des documents manuscrits pour enregistrer les autorisations ou l'archivage des copies des formulaires, l'utilisation des feuilles d'enregistrement des narcotiques pour certains Rx-PAS). Malgré le fait que différentes sources sont utilisées, les CHU devraient être en mesure de retrouver l'information, alors que la collecte des données a permis de relever que plusieurs informations ont été rapportées comme non disponibles. De plus, **l'uniformisation des sources de la documentation et de l'archivage permettrait d'améliorer la disponibilité et la traçabilité des informations.**

Exemples relevés :

- Étomidate dans un CHU : certains services enregistrés sur des étiquettes appelées « Formulaires de décompte étomidate » sur lesquels la quantité et le nom du patient sont inscrits pour certains services, et sur lesquels seule la quantité est inscrite pour d'autres services (deux sources d'information différentes à l'intérieur d'un même centre pour le même Rx-PAS);

- Étomidate dans un deuxième CHU : servi aux communs avec politique d'enregistrement des services sur des « étiquettes » sur lesquelles le nom du patient est inscrit de façon systématique alors que la quantité servie ou l'indication ne sont pas inscrites de façon uniforme. (Sources d'information différentes pour le même Rx-PAS entre deux centres). L'utilisation de ce type d'étiquettes est un facteur de perte d'informations, puisque le support est facile à égarer;
- Pentobarbital dans un CHU : servi aux communs avec enregistrement sur feuille de narcotiques permettant de retrouver rétrospectivement le patient et la quantité servie de façon systématique (Source d'information spécifique à ce Rx-PAS dans un centre);
- Cisapride dans un CHU : plusieurs informations du circuit enregistrées dans des registres (patient; indication; justification; quantités autorisées, servies, restantes; coût) (Source d'information bien structurée qui dépend du degré d'engagement des pharmaciens).

3.2.3 Variabilité de la complémentarité des sources d'information

Plusieurs sources d'information sont utilisées dans la gestion des Rx-PAS dans les différents centres, et même, à l'intérieur de chaque centre. La collecte des données a permis de mettre en évidence le fait que ces différentes sources contiennent des informations parfois complémentaires et même dupliquées. Une uniformisation des données colligées a donc été nécessaire pour obtenir le profil global d'utilisation pour l'année 2008-2009. Cette situation met également en évidence le fait que la documentation des différentes étapes du circuit des Rx-PAS est morcelée ou décentralisée, ce qui empêche de les décrire de façon fiable. **Dans chaque CHU, la centralisation des sources d'informations permettrait de diminuer les données manquantes ou contradictoires et d'obtenir plus rapidement un profil plus complet.**

3.2.4 Difficultés à obtenir un profil d'utilisation fiable en temps réel

Il existe un délai entre le moment où une information concernant une caractéristique d'un Rx-PAS devient disponible et le moment où les sources d'information utilisées par les départements de pharmacie sont mises à jour. Ces délais varient entre les centres et à l'intérieur d'un même centre et empêchent d'obtenir un profil d'utilisation en temps réel. À noter que la mise à jour des informations dans les sources d'information peut être retardée de quelques semaines à quelques années. De tels retards empêchent la distinction et la quantification claires des détails de leur utilisation.

L'analyse a également démonté une difficulté à décrire le profil des coûts en temps réel. En effet, pour la plupart des centres, les coûts documentés dans les sources d'information ne correspondent pas aux coûts imputés à l'utilisation réelle mais aux dépenses

« courantes » qui représentent les coûts imputés aux Rx-PAS sortis du stock en réserve (« inventaire »), qui incluent certains Rx-PAS immédiatement servis au patients, certains Rx-PAS entreposés sur les tablettes de la pharmacie en attendant d'être servis au patient.

L'intégration rapide de toute nouvelle information dans les sources d'informations concernant les Rx-PAS, et notamment les changements de statut, de coût, de forme pharmaceutique et de format, permettrait d'améliorer la fiabilité de ces informations au moment de leur consultation.

Exemples relevés :

- Retard du retrait du statut de Rx-PAS dans les sources d'information relatives aux Rx-PAS devenus commercialisés (ex. médicaments toujours identifiés comme Rx-PAS dans les sources d'information de la plupart des centres en date de septembre 2009, mais ayant officiellement obtenu un DIN auparavant : pénicilline G benzathine (DIN obtenu en juin 2008), polyéthylène glycol 3350 (DIN obtenu en mars 2009), cétuximab (DIN obtenu en octobre 2008), palifermin (DIN obtenu en février 2006). Cette situation peut s'expliquer par le manque de voies de communication systématiques entre Santé Canada, les fabricants et les départements de pharmacie lors de toute modification de caractéristiques des Rx-PAS. Dans les faits, les modifications des caractéristiques des Rx-PAS ne sont pas inscrites dès qu'elles sont effectives, mais lors d'achats ou de services, selon les besoins des patients.
- Persistance dans les sources d'information de la mention de certains Rx-PAS non utilisés depuis un temps significatif, mais toujours considérés comme actifs dans les sources d'information. Une inégalité concernant la persistance de ces informations a été observée entre les CHU. À titre d'exemple, dans un CHU, sur 152 produits apparaissant dans les sources d'information, environ 70 n'avaient pas été consommés durant l'année analysée. Le maintien de ces produits comme étant actifs dans les sources d'information pourrait être remis en question.
- Absence de documentation des dates de modification des caractéristiques de Rx-PAS. Plusieurs Rx-PAS en rupture de disponibilité au Canada ont fréquemment changé de statut (commercialisé ou Rx-PAS) durant la période entourant l'année analysée. La rapidité d'ajustement ainsi que la documentation et l'archivage de l'historique du changement des statuts dans les sources d'information ont des retombées sur les indicateurs utilisés dans l'analyse. Par exemple :
 - o esmolol (statut de Rx-PAS jusqu'en septembre 2008) ou phénobarbital (statut de Rx-PAS jusqu'à la fin du mois d'avril 2008) – statut modifié à des dates variables selon les bases de données des différents CHU;
 - o pour ces Rx-PAS, l'historique des modifications de statut n'est pas documenté dans plusieurs centres.

- Lors du changement de statut (Rx-PAS devenant commercialisé: certains centres maintiennent l'application des procédures pour Rx-PAS tant que les quantités autorisées avec le statut de PAS ne sont pas totalement écoulées, alors que d'autres centres n'appliquent plus les procédures destinées aux Rx-PAS aux quantités autorisées restantes.
- Dans un CHU : acide carglumique, coût négatif (ajustement par la comptabilité); édétate disodique et sulfadiazine (coût positif mais consommation réelle estimée nulle – coût probablement imputé à des retours de produits ayant dépassé la date de péremption).

3.3 ENCADREMENT DE L'UTILISATION DES Rx-PAS

3.3.1 Variabilité des procédures

L'analyse a démontré qu'il existe une grande variabilité des politiques et des procédures entourant les différentes étapes du circuit des Rx-PAS entre les CHU. Le manque d'uniformité semble également exister à l'intérieur d'un même CHU selon les Rx-PAS, les patients visés, les personnes responsables de leur gestion, etc.

L'analyse a permis de relever que les politiques et procédures utilisées par l'ensemble des CHU semblent incomplètes. **La politique régissant les Rx-PAS devrait détailler de façon précise les modalités de gestion des principales étapes du circuit de ces médicaments.**

3.3.2 Qualité de la documentation et de l'archivage, et données manquantes

L'analyse a démontré des failles et des inégalités en ce qui concerne les modalités de documentation ou d'archivage ou encore de conservation des documents décrivant l'utilisation des Rx-PAS. Ces données manquantes entravent la capacité des CHU d'assurer la « traçabilité » des Rx-PAS.

L'analyse a démontré la difficulté de retrouver la description de toutes les actions posées dans la gestion des Rx-PAS et la difficulté de lier directement les quantités autorisées, les quantités réelles utilisées, les patients ayant utilisé les Rx-PAS et les coûts imputés. Pour plusieurs Rx-PAS, on rapporte une difficulté de retrouver la quantité exacte servie ainsi que l'identification des patients. La ligne directrice du PAS stipule que si l'accès à un Rx-PAS est accordé, le médecin a la responsabilité de fournir un rapport sur les résultats de l'utilisation de ce Rx-PAS, y compris les effets indésirables associés, et de rendre compte, sur demande, de toutes les quantités distribuées. Ce contexte de données manquantes peut constituer une embûche pour la production d'un tel rapport.

La ligne directrice de Santé Canada recommande que le praticien conserve tous ses dossiers pendant 25 ans et d'une façon qui lui permette de les récupérer rapidement au besoin. **Des modalités d'archivage permettant de conserver longtemps et de**

recupérer facilement les données importantes liées à la gestion des Rx-PAS devraient être envisagées. Un support technologique de type électronique pourrait faciliter cette opération.

Exemples relevés :

- Données manquantes relatives aux coûts : La collecte des données a permis de mettre en évidence que, pour certains Rx-PAS, les coûts imputés n'étaient pas clairement détaillés dans les sources d'information disponibles.
 - o Exemples relevés dans certains centres : dopamine 4 mg/mL (5 mL/fio), eplérénone, foscarnet 24 mg/mL (250 mL/fio), rifampin 300 mg/fio, sulthiame (50 mg/co), thiopronine (100 mg/co), étoposide (100 mg/fio), édrophonium 10 mg/mL (1 mL/fio);
- Données manquantes relatives aux caractéristiques des Rx-PAS ou règles d'écriture non uniformes pour la description des produits : La collecte des données a permis de mettre en évidence que les règles d'écriture utilisées pour décrire les Rx-PAS n'étaient pas uniformes à de nombreux égards, entre les CHU et à l'intérieur d'un même CHU. Cet état de fait entraîne des données manquantes. Par exemple :
 - o Sources d'information permettant d'identifier le produit par son nom commercial mais sans nom générique;
 - o Sources d'information permettant d'identifier le produit par sa description, incluant le nom générique ou commercial, mais plusieurs caractéristiques du produit manquent, soit la teneur, soit la forme pharmaceutique.
- La collecte des données a permis de mettre en évidence le fait que le produit exact servi au patient ne peut pas toujours être connu précisément, parce que la structure des sources d'information et d'archivage ne prévoit pas toujours la mention complète de toutes les caractéristiques définissant un produit. La plupart des caractéristiques manquantes ont dû être retrouvées en cours d'analyse. Certaines informations sont demeurées introuvables (en particulier le nom de commerce), ce qui a empêché de savoir quel produit a réellement été servi aux patients. Les valeurs du nombre d'ordonnances et du coût ont été aléatoirement attribuées à un des produits possibles lorsque le produit exact n'était pas connu. Cette situation est plus susceptible de se présenter lorsque la disponibilité du produit par le PAS varie fréquemment et que la structure des sources d'information et d'archivage ne prévoit pas l'identification formelle du produit servi. De plus, les règles d'écriture pour la description des produits varient entre les centres. Par exemple :
 - o Acide valproïque : impossible de savoir si c'est le produit Épiject ou Dépacon qui a été utilisé;

- Doxycycline : impossible de savoir si c'est le produit Vibramycine, Doxy-100 ou Doxycycline for injection USP qui a été utilisé;
- Physostigmine : impossible de savoir si c'est le produit Anticholium ou Antilirium qui a été utilisé;
- Émulsion lipidique de poisson : possibilité d'identifier le produit c.-à-d. Omegaven, mais impossibilité de connaître le format utilisé (100 mL/fiole ou 50 mL/fiole).

SECTION 4 CONCLUSION ET RECOMMANDATION

CONCLUSION

L'analyse a permis de dresser le profil global d'utilisation des Rx-PAS par les CHU pour l'année 2008-2009. À notre connaissance, l'utilisation des Rx-PAS par les patients des CHU n'a jamais été décrite. La diversité, la répartition et l'importance des Rx-PAS ont été définies localement et pour l'ensemble des CHU. Les principales caractéristiques des Rx-PAS et de leurs modalités de gestion et de suivi ont été définies à partir d'un échantillon.

L'analyse a également permis de mesurer la conformité à certains critères élaborés dans la ligne directrice de Santé Canada. Des lacunes dans l'encadrement des Rx-PAS sont apparues, particulièrement l'inégalité de la documentation des actions posées pour chacune des étapes du circuit de ces médicaments et l'absence de politique et de procédures complètes et précises pour plusieurs étapes de leur gestion.

L'élaboration d'une politique et de procédures par l'ensemble des CHU devra viser à améliorer de façon globale les modalités :

- de documentation et d'archivage;
- d'utilisation des sources d'information;
- de surveillance clinique;
- de financement et de remboursement.

De plus, la politique devra assurer plus particulièrement :

- l'obtention du consentement éclairé du patient et son enregistrement;
- la surveillance des effets indésirables et leur déclaration;
- le transfert d'informations au pharmacien communautaire;
- la capacité de suivre le lien entre la quantité autorisée et la quantité servie au patient (traçabilité).

RECOMMANDATION

Les CHU devraient envisager d'améliorer et d'uniformiser l'encadrement des Rx-PAS.

L'élaboration d'une politique complète pour chaque étape du circuit de ces médicaments et de procédures précises et plus uniformes permettra de mieux assurer une utilisation conforme aux propositions de Santé Canada.

SECTION 5 AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire mère-enfant – CHU Sainte-Justine (CHUSJ)

Coordination/Responsable de la collecte des données pour les CHU

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire mère-enfant, CHU Ste-Justine (CHUSJ)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs (comité scientifique PGTm) :

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire mère-enfant - CHU Sainte-Justine (CHUSJ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Autres réviseurs :

Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Remerciements

Karine Touzin, assistante de recherche (CHUSJ) pour l'élaboration des outils informatisés et pour l'analyse des statistiques

Denis Lebel, pharmacien (CHUSJ), pour sa participation à la conception de l'analyse et pour son soutien en informatique et statistique

Lucie Dallaire, pharmacienne (CHUQ)

Marie-France Goyer, pharmacienne (CHUSJ)

Les stagiaires en pharmacie pour avoir collecté les données :

Pascale Lapointe Longchamps, Dominic Cloutier, Stéphanie Tan, Stéphanie Kim Cérat (CHUM)

Raymond Wong, Camille Le Quilliec (CUSM)

Maxime Cerentola, Pascale Noiseux, Pierre-Emmanuel Madore (CHUS)

Emmanuelle Surga (CHUQ)

Anaïs Delicourt, stagiaire à l'été 2009, (CHUSJ)

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Titre du document :

Analyse descriptive – Médicaments obtenus par le Programme d'accès spécial de Santé Canada dans les CHU du Québec

Version du : 8 décembre 2010

Approbation par le comité scientifique : 8 décembre 2010

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère de la Justice du Canada. Loi sur les aliments et drogues (L.R., 1985, ch. F-27). <http://laws.justice.gc.ca/fr/ShowFullDoc/cs/F-27///fr>. Page consultée le 13 mai 2009
2. Ministère de la Justice du Canada. Règlements sur les aliments et drogues. <http://laws.justice.gc.ca/fr/showdoc/cr/C.R.C.-ch.870///fr?page=1> Page consultée le 13 mai 2009
3. Santé Canada – Direction générale des produits de santé et des aliments. Ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens. Programme d'accès spécial – médicaments. 20080128. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php. Page consultée le 13 mai 2009
4. Santé Canada – Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>. Page consultée à plusieurs reprises entre le 1^{er} mars 2009 et le 1^{er} avril 2010.
5. US Food and Drug Administration (FDP). FDA Drugs approved products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> Page consultée à plusieurs reprises entre le 1^{er} mars 2009 et le 1^{er} avril 2010.

ANNEXE I

PROFIL GLOBAL DES MÉDICAMENTS OBTENUS VIA LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA POUR L'ANNÉE 2008-2009

ANNEXE 1 Profil global des médicaments obtenus via le programme d'accès spécial de santé canada pour l'année 2008-2009

Nom générique, forme, teneur, format	Nom commercial	PGTM	
		N d'ordonnances N(%)	Coûts annuel \$ (%)
3,4-diaminopyridine, co,		5 (0,04)	1588,81 (0,02)
Acetazolamide, caps la, 250 mg, 30 caps/pot	Diamox	4 (0,03)	2935,97 (0,03)
Acetazolamide, inj, 500 mg, 500 mg/fio	Diamox	45 (0,4)	6041,45 (0,1)
Acide carglumique, co, 200 mg, 5 co/pot	Carbaglu	11 (0,1)	9583,67 (0,1)
Acide dimercaptosuccinique,caps, 100 mg, 100 caps/pot	Succimer	2 (0,02)	491,48 (0,005)
Acide valproïque, inj, 100 mg/ml, 5 ml/fio	Depacon	16 (0,1)	907,50 (0,009)
Acide valproïque, inj, 100 mg/ml, 5 ml/fio	Epiject	34 (0,3)	1001,00 (0,01)
Acyclovir, ong oph, 3%, 4,5 g/tube	Zovirax	9 (0,1)	0,00 (0,0)
Albendazole, co, 200 mg, 112 co/pot	Zental	28 (0,2)	0,00 (0,0)
Ambemonium, co, 10 mg,	Mytelase	3 (0,02)	0,00 (0,0)
Aminoglutéthimide,co, 250 mg,		2 (0,02)	816,22 (0,008)
Amobarbital, inj, 500 mg, 500 mg/fio	Amytal	1 (0,01)	149,17 (0,001)
Amyle (nitrite d'), so inh, 0.3 ml, 0.3 ml/caps	Amyl nitrite	6 (0,05)	15,10 (0,0001)
Amyle (nitrite d')<antidote cyanure>, inj, kit	Antidote cyanure	n/c	0,00 (0,0)
Aprotinine, inj, 10 000unités/fio,	Trasylo	1 (0,01)	142,61 (0,001)
Aripiprazole, co, 15 mg/co, 30 co/pot	Abilify	3 (0,02)	5415,00 (0,1)
Arsenic (trioxyde de), inj, 1 mg/ml,	Trisenox	2 (0,02)	68823,89 (0,7)
Aztreonam, inj, 1000 mg, 1000 mg/fio	Azactam	207 (1,7)	158287,79 (1,5)
Beta-carotene, caps, 30 mg,		2 (0,02)	10521,86 (0,1)
Bumetanide, inj, 0.5 mg/ml, 4 ml/amp	Burinex	50 (0,4)	647,73 (0,006)
Cafeine (citrate de), inj, 10 mg/ml, 5 ml/fio	Cafeine citrate	1426 (11,8)	24909,52 (0,2)
Captopril, so, 5mg/ml, 95 ml/bout	Capoten	4 (0,03)	0,00 (0,0)
Carboxypeptidase<glucarpidase-voraxase>,inj, 1000 ui/fio	Voraxase	0 (0,0)	97500,00 (0,9)
Chlorothiazide, inj, 500 mg/fio	Diuril	57 (0,5)	15298,34 (0,1)
Cidofovir,inj, 375 mg, 375 mg/fio	Vistide	40 (0,3)	13664,93 (0,1)
Cilostazol, co, 100 mg,	Pletal	6 (0,05)	510,00 (0,005)
Cisapride, co, 10 mg, 100 co/pot	Prepulsid	298 (2,5)	41527,18 (0,4)
Clofarabine, inj, 1 mg/ml, 20 ml/fio	Clolar	1 (0,01)	48935,92 (0,5)
Clonidine, inj, 150 mcg/ml,	Catapres	31 (0,3)	0,00 (0,0)
Clonidine, timbre, 0.1mg/j, 4 timbres/bte	Catapres-tts-1	12 (0,1)	0,00 (0,0)
Complexe adn-paroi cellulaire d'origine mycobactérienne (mcc)	Urocidin	1 (0,01)	0,00 (0,0)
Corticoïde ovine triflutate, inj, 50 mcg/ml, 100 mcg/fio	Acthrel	3 (0,02)	10067,00 (0,1)
Cyclopentolate-phényléphrine, gte opht, 0,2%-1%, 2 ml/bout	Cyclomydril	472 (3,9)	1320,00 (0,01)
Cyclosérine, caps, 250 mg,		14 (0,1)	8808,42 (0,1)
Cyclosporine, gt oph, 0.05%, 0.4 ml/bout	Restasis	110 (0,9)	0,00 (0,0)
Cysteamine, caps, 150 mg, 500 caps/pot	Cystagon p	70 (0,6)	68133,26 (0,7)
Cysteamine, gte opht, 0,2%, 15 ml/bout		8 (0,1)	4,68 (0,00004)
Cysteamine, caps, 50 mg, 500 caps/pot	Cystagon p	55 (0,5)	20127,19 (0,2)
Cytarabine liposomale, inj, 10 mg/ml,	Depocyt	5 (0,04)	12900,00 (0,1)
Darunavir, co,		12 (0,1)	0,00 (0,0)
Decitabine, inj, 5 mg/ml,	Dacogen	20 (0,2)	88458,74 (0,9)
Deferiprone<ferriprox>, co, 500 mg, 100 co/pot	Ferriprox	7 (0,1)	0,00 (0,0)
Defibrotid, inj, 180 mg, 180 mg/amp	Defibrotid	1 (0,01)	60,68 (0,0006)
Deflazacort, co, 6 mg, 100 co/pot	Deflazacort	113 (0,9)	6180,35 (0,1)
Demeclocycline, caps, 150 mg/caps	Déclomycine	21 (0,2)	5304,57 (0,1)
Dexmedetomidine, inj, 100 mcg/ml,	Precedex	3 (0,02)	6754,00 (0,1)
Diazoxide, susp, 50 mg/mL	Procychem	80 (0,7)	19443,94 (0,2)
Diethylcarbamazine, co, 50 mg/co	Banocide	1 (0,01)	0,00 (0,0)
Divalproex sodique, caps, 125 mg, 100 caps/pot	Depakote	46 (0,4)	5461,49 (0,1)
Dofetilide, caps, 0.25 mg, 40 caps/pot	Tikosyn	31 (0,3)	0,00 (0,0)
Dopamine, inj, 2.4 mg/ml,		2 (0,02)	21,06 (0,0002)
Dopamine, inj, 40 mg/ml 5 ml/fio		215 (1,8)	1406,01 (0,01)
Dopamine, inj, 1080 mcg/ml,		1 (0,01)	3,16 (0,00003)

Nom générique, forme, teneur, format	Nom commercial	PGTM	
		N d'ordonnances N(%)	Coûts annuel \$ (%)
Dopamine, inj, 144 mcg/ml,		1 (0,01)	12,64 (0,0001)
Dopamine, inj, 375 mcg/ml,		1 (0,01)	1,05 (0,00001)
Dopamine, inj, 750 mcg/ml,		1 (0,01)	3,33 (0,00003)
Doxycycline, inj, 100 mg, 100 mg/fio	Vibramycine	23 (0,2)	6792,57 (0,1)
Doxycycline, inj, 100 mg, 100 mg/fio	Doxy-100		
Doxycycline, inj, 100 mg, 100 mg/fio	Doxycycline for inj use	35 (0,3)	3693,78 (0,04)
Echthiophate (iodure de), gt oph, 0.125%, 5 ml/bout	Phospholine	9 (0,1)	3979,50 (0,04)
Edetate disodique, inj, 150 mg/ml, 20 ml/amp	Endrate	0 (0,0)	554,22 (0,005)
Edrophonium, inj, 10 mg/ml, 1 ml/amp	Camsilon	9 (0,1)	217,36 (0,002)
Efavirenz, so, 30 mg/ml, 180 ml/bout	Sustiva	2 (0,02)	0,00 (0,0)
Emulsion lipidique de poisson <omegaven>, inj, 10%, 100 ml/fio	Omegaven	1946 (16,1)	54911,62 (0,5)
Emulsion lipidique de poisson <omegaven>, inj, 10%, 50 ml/bout	Omegaven	1 (0,01)	550,11 (0,005)
Eplerenone,	Inspira	4 (0,03)	0,00 (0,0)
Ergocalciferol<vitamine d>, inj, 600000 ui/ml, 2 ml/amp	Vitamine d2	1 (0,01)	57,50 (0,0006)
Ergonovine <vitamine d>, inj, 300 000unités/2 ml/amp,		1 (0,01)	30,49 (0,0003)
Ergonovine, inj, 0,2 mg/ml,		21 (0,2)	481,26 (0,005)
Esmolol + sodium chlorure 0.9%, inj, 10 mg/ml, 250 ml/sac	Brevibloc p	4 (0,03)	6822,42 (0,1)
Ethionamide, co, 250 mg, 100 co/pot	Trecator-sc	11 (0,1)	747,60 (0,007)
Etomidate, inj, 2 mg/ml, 10 ml/fio	Amidate p	1588 (13,1)	42211,00 (0,4)
Etoposide (phosphate de), inj, 100 mg, 100 mg/fio	Etopophos rc	144 (1,2)	0,00 (0,0)
Etravirine, co,		1 (0,01)	0,00 (0,0)
Felbamate, co, 400 mg,	Felbatol	45 (0,4)	11846,62 (0,1)
Fer sucrose, inj,		3 (0,02)	1998,78 (0,02)
Flucytosine, caps, 500 mg, 100 caps/pot	Ancobon	17 (0,1)	10895,25 (0,1)
Flucytosine, inj, 100 mg/ml, 250 ml/fio	Flucytosine	8 (0,1)	0,00 (0,0)
Foscarnet, inj, 24 mg/ml, 500 ml/fio	Foscavir	7 (0,1)	0,00 (0,0)
Foscarnet, inj, 24 mg/ml, 250 ml/fio	Foscavir	61 (0,5)	0,00 (0,0)
Galsulfase, inj, 1 mg/ml, 5 ml/fio	Naglazyme	9 (0,1)	269525,46 (2,6)
Gemtuzumab, inj, 5 mg, 5 mg/fio	Mylotarg	12 (0,1)	30579,73 (0,3)
Gm-csf, inj, 300mcg, 300 mcg/fio		2 (0,02)	0,00 (0,0)
Guanethidine, inj, 10 mg/ml, 1 ml/amp	Ismelin	298 (2,5)	30874,77 (0,3)
Guanfacine, co, 1 mg, 100 co/pot	Tenex	65 (0,5)	11111,04 (0,1)
Hyaluronidase<hyalase>, inj, 1500 ui/ml, 1 ml/amp	Hyalase	7 (0,1)	489,34 (0,005)
Hydrocortisone, co, 5 mg,		4 (0,03)	0,18 (0,000002)
Hydroxocobalamine (antidote cyanure), inj, 2.5 g/fio, 5 g/kit	Cyanokit	0 (0,0)	6404,85 (0,1)
Hydroxocobalamine (vitamine b12), inj, 5000 mcg/ml, 2 ml/amp	Dodecavit	7 (0,1)	949,33 (0,009)
Hydroxocobalamine (vitamine b12), inj, 1000 mcg/ml, 30 ml/fio	Hydroxocobalamine	18 (0,1)	8103,29 (0,1)
Ibuprofene, inj, 5 mg/ml, 2 ml/amp	Pedea p	246 (2)	65599,79 (0,6)
Idebenone, caps, 50 mg, 100 caps/pot	Idebenone	3 (0,02)	1472,74 (0,01)
Iloprost, so neb, 10 mcg/ml, 2 ml/amp	Ventavis	6 (0,05)	62,62 (0,0006)
Insuline humaine (régulière), inj, 500 ui/ml, 20 ml/fio	Humulin r u500	2 (0,02)	1285,92 (0,01)
Insuline humaine (régulière), inj	Novolinge toronto	1 (0,01)	4,99 (0,00004)
Interferon gamma 1b, inj, 200 mcg/ml, 0.5 ml/fio (charge 961)	Actimmune	13 (0,1)	40621,13 (0,4)
Ivermectin, co, 3 mg,	Mectizan		
Ivermectin, co, 3 mg,	Stromectol	27 (0,2)	0,00 (0,0)
Lanthane hydrate, co cro, 750 mg (15/pot); 500 mg (45/pot); 1000 mg (10/pot)	Fosrenol	7 (0,1)	0,00 (0,0)
L-asparaginase (erwinia), inj, 10 000ui, 10 000ui/fio pas ou pas-rc	Erwiniase	257 (2,1)	485185,13 (4,7)
L-asparaginase-peg, inj, 750 ui/ml, 5ml/fio *hors étude* ou étude	Oncaspar	254 (2,1)	198603,08 (1,9)
Linezolide, so, 20 mg/ml	Zyvox	3 (0,02)	0,00 (0,0)
Liothyronine, inj, 10 mcg/ml, 1 ml/fio	Triostat	5 (0,04)	17335,07 (0,2)
Methadone, inj, 10 mg/ml, 5 ml/fio	Synastone	4 (0,03)	513,80 (0,005)
Methosuximide		6 (0,05)	0,00 (0,0)
Mifepristone, co, 200 mg, 108 co/pot	Mifeprex	1 (0,01)	7437,00 (0,1)
Multivitamins (adek), caps,	Aquadeks	28 (0,2)	0,00 (0,0)
Natamycine, gte opht, 5%, 15 ml/bout		1 (0,01)	63,00 (0,0006)
Nevirapine, so, 10 mg/ml, 240 ml/bout	Viramune	3 (0,02)	0,00 (0,0)
Nicardipine, inj, 2.5 mg/ml, 10 ml/amp	Cardene	3 (0,02)	17761,17 (0,2)

Nom générique, forme, teneur, format	Nom commercial	PGTM	
		N d'ordonnances N(%)	Coûts annuel \$ (%)
Nilotinib, caps, 50 mg	Tarsigna	1 (0,01)	0,00 (0,0)
Nitazoxanide, co, 500 mg,	Alimia	2 (0,02)	963,54 (0,009)
Nitisinone (ntbc), caps, 2 mg, 60 caps/pot	Orfadin p	59 (0,5)	169490,46 (1,6)
Nitisinone (ntbc), caps, 5 mg, 60 caps/pot	Orfadin p	88 (0,7)	804844,20 (7,8)
Nitisinone (ntbc), caps, 10 mg, 60 caps/pot	Orfadin p	100 (0,8)	3668333,18 (35,4)
Nitroprussiate de sodium, inj, 25 mg/ml, 2 ml/fio	Nitropress	1 (0,01)	69,63 (0,0007)
Oprelvekin	Neumega	2 (0,02)	8808,00 (0,1)
Paracalcitriol, inj, 5 mcg/ml, 1 ml/amp		21 (0,2)	16798,28 (0,2)
Penicillamine		6 (0,05)	1667,40 (0,02)
Penicilline g benzathine, inj, 1200000 ui, 1200000 ui/fio		14 (0,1)	2066,50 (0,02)
Pentamidine, inj, 300 mg/fio,		64 (0,5)	20145,47 (0,2)
Pentobarbital, inj, 50 mg/ml, 20 ml/fio	Nembutal	1647 (13,6)	31775,86 (0,3)
Pentobarbital, inj, 60 mg/ml, 1 ml/cart	Luminal	12 (0,1)	0,00 (0,0)
Pentostatn	Nipent	4 (0,03)	3072,41 (0,03)
Phenobarbital, inj, 30 mg/ml,		28 (0,2)	0,00 (0,0)
Phenobarbital, inj, 120 mg/ml,		6 (0,05)	0,00 (0,0)
Phenoxybenzamine, caps, 10 mg, 100 caps/pot	Dibenzylène p	11 (0,1)	8604,00 (0,1)
Physostigmine, inj, 0,4 mg/ml, 5 ml/amp	Anticholium		
Physostigmine, inj, 1 mg/ml, 2 ml/amp	Antilirium	0 (0,0)	366,39 (0,004)
Phytonadione (vitamine k1), co, 5 mg, 100 co/pot	Mephyton	82 (0,7)	9515,63 (0,1)
Pipobroman,	Vercyte	9 (0,1)	1343,01 (0,01)
Piracetam, co, 800 mg, 30 co/bte	Nootropil	0 (0,0)	0,00 (0,0)
Piracetam, co, 1200 mg,	Nootropil	1 (0,01)	1236,31 (0,01)
Polyethylene glycol 3350, so, 17 g/sachet	Miralax	3 (0,02)	10,14 (0,00009)
Potassium(phosphate)+sodium(phosphate)<k-phos>, co, 305 mg, 100 co/pot	K-phos no.2	0 (0,0)	916,06 (0,01)
Pralidoxime<protopam>, inj, 1 g, 1 g/fio	Protopam	n/c	297,94 (0,003)
Propafenone, co, 10 mg, 500 co/pot	Rythmonorm	4 (0,03)	0,00 (0,0)
Propafenone, inj, 3,5 mg/ml, 20 ml/amp	Rythmol	17 (0,1)	0,00 (0,0)
Propamide, gtt ophth, 0,1%,	Brolen	10 (0,1)	72,18 (0,0007)
Quinine (dichlorhydrate de), inj, 60 mg/ml, 10 ml/fiole	Quinine	5 (0,04)	25,20 (0,0002)
Quinupristine + dalfopristine, inj, 500 mg, 500 mg/fio	Synercid	2 (0,02)	13945,59 (0,1)
Raltegravir (mk-0518), co, 400 mg, 70 co/pot		1 (0,01)	0,00 (0,0)
Ribavirin, inj, 100 mg/ml, 10 ml/fio	Virazole p	6 (0,05)	24067,72 (0,2)
Rifampicine, inj, 300 mg, 300 mg/fio	Rimactane	3 (0,02)	0 (0,0)
Rifampicine, inj, 600 mg, 600 mg/fio	Rifadin	6 (0,05)	260,16 (0,003)
Secretine, inj, 16 mcg, 16 mcg/fio	Chirostim	2 (0,02)	1264,29 (0,01)
Secretine, inj, 50 ui, 50 ui/amp	Secrepan	0 (0,0)	3497,00 (0,03)
Sodium (diatrizoate de), inj,	Ethibloc	0 (0,0)	2594,14 (0,03)
Sodium (phenylacetate de+benzoate de), inj, 50 ml/fio	Ammonul	7 (0,1)	76503,34 (0,7)
Sodium (phenylacetate de+benzoate de), so, 10%, 100 ml/bout	Ucephan	11 (0,1)	2708,65 (0,03)
Sodium (phenylbutyrate de), co, 500 mg, 250 co/pot	Buphenyl p	13 (0,1)	161510,81 (1,6)
Sodium (phénylbutyrate), pdre***		4 (0,2)	218283,71 (2,1)
Sodium (stibogluconate de),	Pentospam	3 (0,02)	0,00 (0,0)
Stiripentol, caps, 250 mg, 60 caps/pot	Diacomit	125 (1)	695769,88 (6,7)
Sulfadiazine, co, 500 mg, 100 co/pot	Sulfadiazine atc	35 (0,3)	12516,04 (0,1)
Sulthiame, co, 50 mg, 200 co/pot	Ospolot	10 (0,1)	523,36 (0,005)
Talc stérile,		1 (0,01)	0,00 (0,0)
Temsirolium,		0 (0,0)	76,3 (0,0007)
Tetrahydrobiopterin, co, 10 mg, 100 co/pot	Bh4	1 (0,01)	2790,00 (0,03)
Thalidomide, caps, 50 mg, 30 caps/pot	Thalidomide	590 (4,9)	2177665,72 (21)
Thiotepa, inj, 15 mg, 15 mg/fio		2 (0,02)	17130,00 (0,2)
Tiagabine, co, 15 mg, 100 co/pot	Gabitril	2 (0,02)	3339,14 (0,03)
Tiapride,		2 (0,02)	495,00 (0,005)
Tinidazole,		1 (0,01)	0,00 (0,0)
Tiopronine, co, 100 mg, 100 co/pot	Thiola tab	12 (0,1)	9457,58 (0,1)

Nom générique, forme, teneur, format	Nom commercial	PGTM	
		N d'ordonnances N(%)	Coûts annuel \$ (%)
Tocilizumab, inj, 200 mg, 200 mg/fio	Actemra	3 (0,02)	0,00 (0,0)
Tocopherol (vitamine e), inj, 50 mg/ml, 2 ml/amp	Ephynal	0 (0,0)	160,75 (0,002)
Triamcinolone hexacetonide, inj,		3 (0,02)	38,52 (0,0004)
Trientine, caps, 250 mg, 100 caps/pot	Syprine	27 (0,2)	16011,22 (0,2)
Vert d'indocyanine, gtte opht, 25 mg/ml,		144 (1,2)	7343,02 (0,1)
Zinc (acetate de), caps, 50 mg, 250 caps/pot	Galzin	3 (0,02)	3401,68 (0,03)
Zonisamide, comp, 100 mg, 100 comp/pot	Zonegran	34 (0,3)	0,00 (0,0)
	Total	12083	10350766,37

n/c : non connu

*** regroupe les produits fabriqués à partir de la poudre, soit les capsules de 600 mg et 900 mg, et les fioles de 9 g pour gavage

ANNEXE II

LISTE DES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

Description des effets indésirables rapportés pour chaque Rx-PAS

Dénomination commune	Description de l'effet indésirable	PGTM (n=42)
Aztréonam	Neutropénie	1
	Réaction allergique, tachypnée	1
Caféine (citrate de)	Tachycardie	1
Cisapride	Maux de tête en bandeau	1
	Rash allergique	1
Décitabine	Diminution des plaquettes	1
Diazoxide	Apparition de poils	1
	Apparition poils ligne cheveux et sourcils	1
	Galactorrhée	1
	Nausées	2
	Nausées, vomissements et rétention urinaire	1
	Vomissement	1
Dofétilide	Allongement de l'intervalle QT	1
Étomidate	Possible insuffisance surrénalienne secondaire	1
Flucytosine	Vomissements excessifs	1
Foscarnet	Cou enflé rouge foncé, état fébrile	1
Gemtuzumab	Dysfonction hépatique	1
	Hypokaliémie réfractaire tubulopathie au mylotare	1
	Nausées, céphalée, hypokaliémie	1
	Pancytopenie	1
Iloprost	Nausées, vomissements, sudation	1
Oprelvekin	Ascite accumulation et œdème périphérique	1
	Douleur articulations, jambes lourdes, maux de tête	1
Sulfadiazine	Nausées	1
	Nausées, céphalées	1
	Rash allergique	2
Sulthiame	Allergies (éruptions maculeuses prurigineuses)	1
Thalidomide	Anémie secondaire à la chimiothérapie	1
	Cardiopathie	1
	Faiblesse	
	Concentration, engourdissements jambe	1
	Dyesthésies	1
	Dysphagie (peut causer sécheresse buccale)	1
	Engourdissements mains, douleur jambe droite	1
	Étourdissements	1
	Fatigue, étourdissements	1
Hyperactivité	1	

Dénomination commune	Description de l'effet indésirable	PGTM (n=42)
	Nausées, vomissement	1
	Neutropénie, leucopénie	1
	Paresthésies bouche et doigts	1
	Plusieurs EIM non précisés. Tremblements	1

Le tableau rapporte les EIM, tels qu'ils ont été déclarés par les CHU.

ANNEXE III

PGTM
ANALYSE DESCRIPTIVE
MÉDICAMENTS OBTENUS PAR LE
PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE
SANTÉ CANADA (AD-PAS)

PROTOCOLE
MAI 2009 (RÉVISÉ JUIN 2009)

PGTM

Analyse descriptive

Médicaments obtenus par le Programme d'Accès Spécial de Santé Canada (AD-PAS)

Protocole

Mai 2009

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)
Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

Protocole PGTM
Analyse-descriptive – PAS

Définition

Un médicament obtenu via le Programme d'accès spécial de Santé Canada (« Rx-PAS ») est défini comme étant un médicament « non autorisé » par Santé Canada, soit un médicament qui n'a pas encore été mis sur le marché canadien. Les raisons justifiant la non commercialisation d'un médicament sont les suivantes : le médicament ne satisfait pas aux dispositions de l'article C.01.014* du Règlement sur les aliments et drogues; la vente de ce médicament a été discontinuée; ou le médicament a été retiré du marché en application des articles C.01.014.6* et C.08.006* de ce règlement.

Contexte

Le programme d'accès spécial (PAS) est sous la responsabilité de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) du ministère fédéral de la santé, qui encadre et étudie les demandes d'utilisation de ces médicaments dits « non autorisés ».

Santé Canada permet aux professionnels de la santé d'avoir un accès spécial aux médicaments « non autorisés » en ce qui concerne les maladies graves ou mortelles, lorsque les traitements classiques se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles, sous la forme de produits commercialisés ou dans le cadre d'essais cliniques. La DGPSA de Santé Canada a publié en janvier 2008 une nouvelle version de sa ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens pour le programme d'accès spécial des médicaments. Selon Santé Canada, cette ligne directrice n'a pas force de loi, mais a pour but de guider les professionnels de la santé en ce qui concerne les principes et les pratiques d'utilisation des Rx-PAS, afin de se conformer aux lois et règlements en vigueur – voir articles C.08.011 et C.08.110. La préoccupation de la DGPSA est de maximiser la protection des patients par le système réglementaire des produits de santé, et de favoriser leur prise de décisions éclairée.

L'autorisation d'accès est accordée au cas par cas, et est basée sur les aspects d'urgence médicale, de disponibilité d'alternatives commercialisées, de l'utilisation envisagée, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament demandé. La ligne directrice du PAS stipule que l'accès à tout médicament « non autorisé » doit être assujéti à des restrictions quant à la durée et à la quantité afin de satisfaire aux besoins urgents. De plus, puisque les Rx-PAS ne font pas l'objet d'une évaluation rigoureuse, comme les médicaments commercialisés ou sous essais cliniques, le PAS ne garantit pas qu'ils soient sécuritaires, efficaces ou de haute qualité.

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

Les professionnels de la santé des CHU du Québec ont souvent recours aux médicaments via le programme d'accès spécial, en raison de leur vocation de centres de soins tertiaires. En effet, la clientèle de ces centres peut présenter des pathologies rares, complexes ou réfractaires aux médicaments classiques couramment disponibles sur le marché canadien. À notre connaissance, l'utilisation de ces médicaments au sein des CHU québécois n'a jamais été décrite. Une description qualitative de l'utilisation de ces Rx-PAS à la grandeur des CHU québécois permettra d'obtenir un profil élargi d'utilisation, et d'évaluer dans quelle mesure sont appliqués les modalités et principes définis dans la ligne directrice de Santé Canada.

1. But et objectifs

- Décrire l'utilisation des médicaments disponibles via le Programme d'accès spécial de Santé Canada dans les CHU du Québec.
- Décrire qualitativement l'utilisation des médicaments disponibles via le PAS
- Définir la conformité aux modalités de gestion définies dans la ligne directrice de Santé Canada.

2. Collecte de données

2.1. PÉRIODE DE COLLECTE

Un échantillonnage sera fait à partir des ordonnances de médicaments obtenus via le Programme d'accès spécial de Santé Canada et honorées par le département de pharmacie des 5 CHU entre les dates définies ci-après :

- Date de début (incluse) : 1er avril 2008
- Date de fin (incluse) : 31 mars 2009

2.2. NOMBRE D'ORDONNANCES À ÉCHANTILLONNER

La collecte de données doit être faite sur 100 ordonnances de médicaments obtenus via le PAS (Rx-PAS). Dans le cas où moins de 100 ordonnances sont relevées : toutes les ordonnances trouvées sont retenues.

Dans le cas où le nombre d'ordonnances d'un ou de plusieurs médicaments dépasse 10% du nombre total d'ordonnances, une deuxième analyse devra être effectuée. Dans ce cas, la première analyse (« Analyse A ») concernera les médicaments avec une proportion d'utilisation de moins de 10% du profil global, et une deuxième analyse (« Analyse B ») concernera les médicaments avec une proportion d'utilisation de plus de 10% du profil global. La nécessité de procéder en 2 analyses dans le cas où les CHUs observeraient des utilisations en grandes proportions sera évaluée au moment de la préparation de l'échantillonnage. Le but de cette stratégie est d'obtenir un échantillonnage en proportions relativement comparables, afin d'obtenir une variabilité intéressante pour l'analyse. Pour l'analyse B, 10 ordonnances de chacun des médicaments utilisés dans une proportion de plus de 10% devront être analysées. Le nombre total absolu

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

d'ordonnances analysées dans chaque CHU dépendra donc du nombre de médicaments à inclure dans l'analyse B.

2.2.1 Inclusion

Les ordonnances servies aux patients hospitalisés

Les ordonnances servies aux patients ambulants (cliniques externes)

Les ordonnances servies au nom du patient

Les ordonnances servies au commun des unités de soins

L'échantillonnage doit être fait à partir du profil global le plus complet possible.

L'utilisation d'un Rx-PAS ne pouvant être associée clairement à une ordonnance ou à un service, ou l'utilisation d'un médicament chez un patient ne pouvant être clairement identifié devront être incluses. En effet, toute utilisation quantifiable doit être incluse dans le profil global, et ce même lors d'une impossibilité à identifier nominalement le patient, et donc à procéder à la collecte de données pour les caractéristiques de l'ordonnance/service. Ces situations peuvent se présenter par exemple dans le cas de Rx-PAS servis au commun d'une unité, et utilisés sans ordonnance et sans validation par le pharmacien.

2.2.1 Exclusion

L'utilisation d'un Rx-PAS ne pouvant être quantifiée doit être exclue. Cette situation peut se présenter par exemple dans le cas de l'utilisation d'un Rx-PAS obtenu par le médecin directement auprès du fabricant après l'obtention de l'autorisation de Santé Canada, et qui n'est donc pas comptabilisée dans les registres habituellement utilisés par le département de pharmacie. Ces exclusions pourront faire l'objet d'une analyse qualitative.

Les exclusions devront être définies à l'annexe 1 pour chaque CHU, pour fins d'analyse et de discussion.

2.3. COLLECTE DE DONNÉES

La collecte de données sera divisée en 3 parties.

2.3.1. Caractéristiques de l'ordonnance et caractéristiques du service (annexe 2)

Cette partie de la collecte est basée sur les 100 ordonnances/services échantillonné(e)s. Elle vise les caractéristiques devant facilement être retracées pour chaque ordonnance/service. Elle permettra de mettre en commun ces caractéristiques et d'obtenir des taux (%age) descriptifs. (ex. : XZ % des ordonnances ont fait l'objet d'une demande de type A - Pour XZ% des ordonnances, l'indication est inscrite au profil pharmacologique informatisé). Elles permettent également de décrire les modalités de gestion de ces médicaments au sein des CHU. Cette partie de la collecte peut être confiée à un étudiant ou à un assistant technique ou de recherche.

2.3.2. Évaluation des pratiques (annexe 3)

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

Cette partie de la collecte vise à déterminer les pratiques courantes pour l'application du PAS dans chaque CHU de façon plus globale. Ces données ne sont pas mesurables. Cette partie de la collecte doit être effectuée par un pharmacien.

2.3.3. Profil global des médicaments (annexe 4)

Cette partie de la collecte vise à obtenir des données plus globales de l'utilisation des médicaments PAS dans les CHU, tel que la liste exhaustive des médicaments PAS analysés ET utilisés durant l'année de référence, le coût annuel engendré par l'utilisation de ces médicaments. Cette partie de la collecte peut être confiée à un étudiant ou à un assistant technique ou de recherche.

2.4. STRATÉGIE D'ÉCHANTILLONAGE

2.4.1. Stratégie d'échantillonnage des ordonnances

En raison des différences au niveau des modes d'enregistrement des médicaments PAS d'un département de pharmacie à un autre au sein des 5 CHU, les stratégies utilisées pour obtenir l'échantillon des 100 ordonnances peuvent varier.

La stratégie de chaque CHU devra être définie aux fins d'analyse et de discussion. Veuillez préciser votre stratégie à l'annexe 1

La stratégie proposée est définie ci-après :

- 1-Faire le relevé exhaustif de tous les Rx-PAS durant la période ciblée
- 2-Faire le relevé exhaustif de toutes les ordonnances de Rx-PAS durant la période ciblée.

Stratégie d'échantillonnage et d'obtention des données de départ avec Excel^{md} :

- Dans le cas où plus de 100 ordonnances sont relevées : utiliser Excel^{md} pour sélectionner de façon aléatoire un échantillon totalisant 100 ordonnances. Les 100 ordonnances de cet échantillon sont retenues.
- Un ajustement pour inclure les ordonnances servies via les communs doit être effectué : réserver un nombre proportionnel des ordonnances des communs dans l'échantillon

Procédure avec Excel^{md} :

1. Incrire dans une feuille Excel^{md} les ordonnances pour lesquelles des services ont eu lieu entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009 et dont le service médicament s'est fait via le PAS
2. Dans une deuxième colonne, inscrire la formule = alea() si Excel^{md} français ou = rand() si Excel^{md} anglais
3. Copier les résultats de la deuxième colonne en utilisant la fonction collage spécial et en ne collant que les valeurs dans une troisième colonne

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

4. Trier les ordonnances en utilisant la valeur qui figure dans la colonne 3
5. Choisir les 100 premières ordonnances

2.4.2. Stratégie d'échantillonnage des services

Pour chaque ordonnance identifiée, choisir le premier service fait entre la période du 1er avril 2008 au 31 mars 2009. Ainsi pour une ordonnance débutée en juin 2008 mais servie en septembre 2008, le service de septembre 2008 sera considéré pour répondre aux questions sur le service alors que la prescription de juin 2008 sera considérée pour répondre aux questions sur l'ordonnance.

2.5. BASES DE DONNÉES

- Un fichier Acces^{md} est joint à cet envoi pour la réalisation de cette étude
- Attribuez à chaque patient un numéro d'étude à 4 chiffres (première entrée dans le formulaire).
 - CHUM → les numéros doivent commencer par 1 (ex : 1001, 1002)
 - CUSM → les numéros doivent commencer par 2
 - CHUS → les numéros doivent commencer par 3
 - CHUQ → les numéros doivent commencer par 4
 - CHUSJ → 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
- Le tableau en annexe 5 peut être imprimé et vous permet de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier.
- **DATE LIMITE POUR RETOURNER LES FICHIERS : 1er septembre 2009**

2.6. INSCRIPTION DES DONNÉES

- La collecte de données doit être effectuée sur les fiches de collecte des annexes 2, 3 et 4. Les données de l'annexe 2 doivent être transférées dans le fichier Acces^{md} (une fiche électronique correspond à une ordonnance sélectionnée)
- Les données des annexes 3 et 4 peuvent être acheminées au CHU coordonnateur Sainte-Justine sans manipulations supplémentaires
- Photocopiez la fiche en annexe 2 pour réaliser la collecte de données concernant les caractéristiques des ordonnances et des services.

2.7. OUTILS À AVOIR EN MAINS

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

Pour chaque service identifié, obtenir les outils suivants :

1. Copie du formulaire PAS référant à la demande d'obtention auprès de Santé Canada
2. Décomptes par patient et par produit afin de documenter le service
3. Dossier patient pharmacologique (à la pharmacie) pour la période couvrant la première prescription du produit concerné jusqu'au service
4. Obtenir le dossier patient médical pour la période couvrant la première prescription du produit concerné jusqu'au service analysé

2.8. 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
- Conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport final)
- Ne pas modifier le fichier Acces^{md}
- Ne pas changer le nom du fichier

2.9. PRÉCISIONS

- « No d'étude » : numéro à 4 chiffres que vous attribuez au patient
- Annexe2, points 3 et 4 : Distinction entre ordonnance et service. Ceci permet de prendre en considération l'existence de renouvellements à partir d'une seule ordonnance. Ceci permet également d'aller chercher les caractéristiques reliées spécifiquement à un service donné et à l'approvisionnement (particulièrement pour la traçabilité). Le questionnaire précise si les données à relever sont reliées à l'ordonnance OU au service.
- Annexe2, points 3,7 et 3,8 : attention : faire la distinction si le consentement éclairé est obtenu pour l'utilisation d'un Rx PAS i.e. médicament non commercialisé au Canada, données probantes non validées par Santé Canada, etc...(point 3,7) et si le consentement éclairé est obtenu pour l'utilisation du Rx PAS pour l'indication clinique (point 3.8)
- Interprétation des questions : Pour la collecte de données, nous demandons de ne pas interpréter et de ne rapporter que les données qui peuvent être retrouvées dans les documents consultés. Ceci signifie que nous prenons position que les données à chercher DEVRAIENT idéalement se trouver facilement et être incluses dans nos modalités de fonctionnement.
- Distinction entre non applicable (NA) et non disponible (ND) : NA : doit être coché lorsque l'énoncé présenté ne s'applique pas dans votre centre (i.e. l'outil (profil pharmacologique informatisé, dossier pharmaceutique parallèle, etc.) n'est pas utilisé dans votre centre). ND s'applique lorsque l'information demandée demeure introuvable en rétrospectif
- Évaluation de l'existence d'un effet secondaire : l'apparition d'un effet secondaire étant plus probable au début du traitement, la période analysée pour cet élément sera à partir du premier service pour l'ordonnance sélectionnée jusqu'à la visite médicale ou

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

notes d'évolution du médecin suivant le premier service, ou jusqu'à trois mois suivants le premier service.

3. Références

1. Ministère de la justice du Canada. Loi sur les aliments et drogues (L.R., 1985, ch. F-27). <http://laws.justice.gc.ca/fr/ShowFullDoc/cs/F-27///fr>. Page consultée le 13 mai 2009
2. Ministère de la justice du Canada. Règlements sur les aliments et drogues. <http://laws.justice.gc.ca/fr/showdoc/cr/C.R.C.-ch.870///fr?page=1> Page consultée le 13 mai 2009
3. Santé Canada – Direction générale des produits de santé et des aliments. Ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens. Programme d'accès spécial – médicaments. 20080128. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php Page consultée le 13 mai 2009

4. Remerciements

À Denis Lebel pharmacien et à Karine Touzin, assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, pour leur contribution à l'élaboration du protocole.

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

*** Extrait des Règlements sur les aliments et drogues² :**

Règlements mentionnés au paragraphe « Définition » du protocole

PARTIE C

DROGUES

TITRE 1

Dispositions générales

Attribution et annulation de l'identification numérique des drogues

C.01.014. (1) Il est interdit à un fabricant de vendre, sous forme posologique, une drogue qui n'a pas fait l'objet d'une identification numérique, ou dont l'identification a été annulée selon l'article C.01.014.6.

(2) Le paragraphe (1) ne s'applique pas aux drogues visées à l'annexe C de la Loi ni au sang entier et ses composants ni aux aliments médicamenteux au sens de l'article 2 du *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail*.

DORS/81-248, art. 2; DORS/97-12, art. 3.

C.01.014.1. (1) Le fabricant d'une drogue, une personne autorisée par lui ou, dans le cas d'une drogue devant être importée au Canada, l'importateur de la drogue, peut présenter une demande d'identification numérique pour cette drogue.

(2) Une demande d'identification numérique doit être présentée au Directeur par écrit et doit contenir les renseignements suivants :

- a) le nom du fabricant de la drogue, tel qu'il figurera sur l'étiquette;
- b) la forme pharmaceutique sous laquelle la drogue doit être vendue;
- c) dans le cas d'une drogue non visée à l'alinéa d), la voie d'administration recommandée;
- d) dans le cas d'une drogue destinée à désinfecter des locaux, le genre de locaux où il est recommandé de l'utiliser;
- e) une liste quantitative des ingrédients médicinaux contenus dans la drogue, désignés par leur nom propre ou, à défaut de celui-ci par leur nom usuel;
- f) la marque nominative sous laquelle la drogue doit être vendue;
- g) une indication portant qu'il s'agit d'une drogue à usage humain, à usage vétérinaire ou devant servir à désinfecter des locaux;
- h) le nom de la quantité de chaque colorant de nature non médicinale;
- i) l'usage ou les fins pour lesquels la drogue est recommandée;

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

j) la posologie recommandée;

k) l'adresse du fabricant visé à l'alinéa a) et, si cette adresse est à l'extérieur du pays, le nom et l'adresse de l'importateur de la drogue;

l) les nom et adresse du particulier, de l'entreprise ou de la société ou de la corporation, autres que les noms et adresses indiqués aux alinéas a) et k), qui paraîtront sur l'étiquette de la drogue;

m) le libellé des étiquettes et des dépliants accompagnant la drogue et de toute autre documentation supplémentaire disponible sur demande; et

n) le nom et le poste de la personne ayant signé la demande, ainsi que la date de signature.

(3) Dans le cas d'une drogue nouvelle, la présentation de drogue nouvelle ou la présentation abrégée de drogue nouvelle déposée conformément aux articles C.08.002 ou C.08.002.1 tient lieu de demande d'identification numérique.

DORS/81-248, art. 2; DORS/93-202, art. 4; DORS/98-423, art. 3.

C.01.014.2. (1) Sous réserve du paragraphe (2), sur réception des renseignements visés au paragraphe C.01.014.1(2) ou aux articles C.08.002 ou C.08.002.1, selon le cas, le Directeur remet au fabricant ou à l'importateur un document qui :

a) indique :

(i) soit l'identification numérique attribuée à la drogue, précédée de l'abréviation « DIN »,

(ii) soit, si la drogue a deux marques nominatives ou plus, les identifications numériques attribuées à celle-ci par le Directeur, dont chacune correspond à une marque nominative et est précédée de l'abréviation « DIN »;

b) comporte les renseignements visés aux alinéas C.01.014.1(2)a) à f).

(2) Le Directeur peut refuser de remettre le document visé au paragraphe (1) s'il a de bonnes raisons de croire que le produit faisant l'objet d'une demande visée à l'article C.01.014.1

a) n'est pas une drogue; ou

b) est une drogue dont la vente nuirait à la santé du consommateur ou de l'acheteur ou enfreindrait la Loi ou le présent règlement.

(3) Lorsque le Directeur refuse, selon le paragraphe (2), de remettre le document, le requérant peut fournir des renseignements supplémentaires et lui demander de reconsidérer sa décision.

(4) Le Directeur doit reconsidérer sa décision de refuser de remettre le document, en fonction des renseignements supplémentaires fournis conformément au paragraphe (3).

DORS/81-248, art. 2; DORS/92-230, art. 1; DORS/98-423, art. 4.

C.01.014.3. Le fabricant ou l'importateur, ou la personne autorisée par l'un de ceux-ci, doit, dans les 30 jours suivant la mise en marché de la drogue, dater et signer le document qui lui est remis à l'égard de la drogue selon le paragraphe C.01.014.2(1) et le renvoyer :

a) avec une confirmation de l'exactitude des renseignements qu'il contient;

b) avec une indication de la date de la mise en marché de la drogue au Canada; et

c) avec des échantillons ou des facsimilés des étiquettes et des dépliants d'accompagnement, ainsi que les renseignements supplémentaires sur l'emploi du produit fournis sur demande.

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

DORS/81-248, art. 2; DORS/98-423, art. 5.

C.01.014.4. Dans le cas où les renseignements visés au paragraphe C.01.014.1(2) ne sont plus exacts :

- a) en raison de la modification des renseignements visés aux alinéas C.01.014.1(2)a) à f) :
 - (i) qui se produit avant la mise en marché de la drogue, une nouvelle demande doit être présentée, ou
 - (ii) qui se produit après la mise en marché de la drogue, la vente doit être discontinuée jusqu'à ce qu'une nouvelle demande d'identification numérique soit présentée et qu'un numéro soit attribué; et
- b) en raison de la modification des renseignements visés aux alinéas C.01.014.1(2)g) à k) :
 - (i) qui se produit avant la mise en marché de la drogue, tous les détails de la modification doivent être présentés en même temps que le document visé à l'article C.01.014.3, ou
 - (ii) qui se produit après la mise en marché de la drogue, la personne à qui l'identification numérique de la drogue a été attribuée doit en informer le Directeur dans les 30 jours suivant la modification.

DORS/81-248, art. 2; DORS/92-230, art. 2; DORS/98-423, art. 6.

C.01.014.5. Le fabricant d'une drogue doit fournir au Directeur, avant le premier octobre de chaque année et selon la forme autorisée par le Directeur, une déclaration signée par lui-même ou en son nom par une personne autorisée, attestant que tous les renseignements qu'il a présentés jusqu'alors au sujet de la drogue sont toujours exacts.

DORS/81-248, art. 2.

C.01.014.6. (1) Le Directeur annule l'identification numérique d'une drogue

- a) si la personne à qui il l'a attribuée l'informe que la vente ou l'importation de la drogue concernée a été discontinuée;
- b) si la drogue est une drogue nouvelle pour laquelle l'avis de conformité a été suspendu conformément à l'article C.08.006; ou
- c) s'il a été décidé que le produit faisant l'objet de l'identification numérique n'est pas une drogue.

(2) Le Directeur peut annuler l'identification numérique d'une drogue

- a) si le fabricant de la drogue ne s'est pas conformé à l'article C.01.014.5; ou
- b) si le fabricant à qui l'identification numérique a été attribuée a été avisé, selon l'article C.01.013, que les preuves présentées au sujet de la drogue sont insuffisantes.

DORS/81-248, art. 2.

C.01.014.7. Lorsqu'une personne à qui l'identification numérique d'une drogue a été attribuée en discontinue la vente au Canada, elle doit informer le Directeur dans les 30 jours suivant la discontinuation.

DORS/81-248, art. 2.

Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)
Une initiative des centres hospitaliers universitaires du Québec

TITRE 8

Drogues nouvelles

C.08.006. (1) Pour l'application du présent article, les éléments de preuve ou les nouveaux renseignements obtenus par le ministre comprennent les renseignements et le matériel que lui présente toute personne conformément au titre 5 ou aux articles C.08.002, C.08.002.1, C.08.003, C.08.005 ou C.08.005.1.

(2) Le ministre peut suspendre, pour une période déterminée ou indéterminée, un avis de conformité délivré à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle ou d'un supplément à l'une de ces présentations, en envoyant au fabricant qui a déposé la présentation ou le supplément une notification déclarant cette mesure nécessaire, s'il estime :

- a) que la drogue n'est pas sans danger aux fins spécifiées dans la présentation ou le supplément, en s'appuyant sur des éléments de preuve obtenus :
 - (i) soit d'essais cliniques ou autres expériences qui ne sont pas signalés dans la présentation ou le supplément ou qui ne lui étaient accessibles au moment de la délivrance de l'avis de conformité,
 - (ii) soit d'analyses par de nouvelles méthodes ou par des méthodes qui ne pouvaient vraisemblablement s'appliquer au moment de la délivrance de l'avis de conformité;
- b) que, d'après de nouveaux renseignements obtenus après la délivrance de l'avis de conformité, il n'y a pas assez de preuves substantielles que la drogue aura l'effet qui lui est attribué, dans les conditions d'usage prescrites, recommandées ou proposées par le fabricant;
- c) que la présentation ou le supplément renfermait une fausse déclaration touchant un fait substantiel;
- d) que le fabricant n'a pas établi un système pour tenir les registres exigés, ou qu'il a manqué, à plusieurs reprises, ou délibérément, de tenir lesdits registres;
- e) que, d'après des renseignements nouveaux obtenus après la délivrance de l'avis de conformité, les méthodes, l'outillage, l'usine ou les contrôles employés pour la fabrication, le conditionnement ou l'emballage de la drogue, ne suffisent pas à assurer ou à conserver l'identité, la force, la qualité ou la pureté de la drogue nouvelle; ou
- f) que, d'après des renseignements nouveaux obtenus après la délivrance de l'avis de conformité, l'étiquette de la drogue est fautive, trompeuse ou incomplète sous quelque rapport que ce soit, et que le fabricant n'a pas rectifié ce défaut après que le Directeur l'en a informé par écrit, en spécifiant l'aspect particulier de l'étiquette qui est faux, trompeur ou incomplet.

DORS/95-411, art. 9; DORS/2001-203, art. 8.

ANNEXE IV

SANTÉ CANADA
LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE
L'INDUSTRIE ET DES PRATICIENS
PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL
MÉDICAMENTS



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments



le 30 janvier 2008

AVIS

Notre référence : 08-101819-321

Publication de la ligne directrice finale sur le Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) et le groupe de travail du Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments ont le plaisir de vous annoncer la publication de *Ligne directrice finale sur le Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments* ainsi que les formulaires de demandes et de rapports associés. Le document est une version révisée de l'ébauche publiée pour consultation en janvier 2007.

La ligne directrice fournit les directives sur l'accès aux produits non-autorisés par l'intermédiaire du PAS et clarifie le mandat, l'intention et la portée de ce programme. On y trouvera la marche à suivre pour présenter une demande au PAS et ce qu'il faut savoir pour être en mesure de se conformer aux articles C.08.010 et C.08.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les commentaires provenant de la consultation sur l'ébauche de la *Ligne directrice sur le Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments* ont été examinés et considérés lors de la finalisation de document.

Prière de faire parvenir toute question ou préoccupation relative à la *Ligne directrice finale sur le Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments* à l'adresse suivante:

Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross, tour B, I.A. 3102C5
1600, rue Scott
Ottawa, ON K1A 0K9

Tél. : 613-941-2108

Fax : 613-941-3194

Par courriel à : sapdrugs@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE ET DES PRATICIENS

Programme d'accès spécial - médicaments

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'adoption	2008/01/14
Date d'entrée en vigueur	2008/01/28

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risque et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2008

Also available in English under the following title: Special Access Programme for Drugs

L'AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme, et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Objectifs de la politique	<u>1</u>
1.2	Exposés de principe	<u>1</u>
1.3	Portée et application	<u>2</u>
1.4	Historique	<u>3</u>
2	RÔLES ET RESPONSABILITÉS	<u>3</u>
2.1	PAS	<u>3</u>
2.2	Praticien	<u>4</u>
2.3	Fabricant	<u>5</u>
3	PRÉSENTATION D'UNE DEMANDE D'ACCÈS SPÉCIAL	<u>5</u>
3.1	Formulaire Demande d'accès spécial - Forme A	<u>6</u>
3.2	Formulaire de demande d'accès spécial en vue d'une utilisation ultérieure - Forme B	<u>6</u>
3.3	Demandes émises en dehors des heures d'ouverture	<u>6</u>
4	TRAITEMENT DES DEMANDES D'ACCÈS SPÉCIAL	<u>7</u>
4.1	Examen préalable	<u>7</u>
4.2	Examen	<u>7</u>
4.3	Cas particuliers	<u>9</u>
4.3.1	<i>Médicament ayant fait l'objet d'un avis négatif lors d'un examen réglementaire</i>	<u>9</u>
4.3.2	<i>Médicament commercialisé faisant l'objet de mesures de conformité ..</i>	<u>10</u>
4.3.3	<i>Médicament en pénurie/rupture de stock ou dont la vente a été interrompue</i>	<u>10</u>
4.4	Traitement de la Demande d'accès spécial	<u>11</u>
5	HEURES D'OUVERTURE	<u>11</u>
6	RAPPORTS ET REGISTRES	<u>11</u>
6.1	Objets de rapports	<u>11</u>
6.2	Tenue de registres	<u>12</u>
6.3	Renvoi des Produits Inutilisés	<u>12</u>
7	PUBLICITÉ	<u>12</u>
	APPENDIX A - Définitions	<u>13</u>

1 INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la politique

Veiller à ce que les demandes d'accès spécial aux médicaments non autorisés¹ soit reçues, traitées et jugées de manière efficace, constante et conforme aux articles C.08.010 et C.08.011 du Règlement sur les aliments et drogues.

1.2 Exposés de principe

Santé Canada est autorisé aux termes de la Loi sur les aliments et drogues à réglementer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques, y compris les médicaments (produits pharmaceutiques, produits pharmaceutiques radioactifs, produits biologiques et thérapies génétiques), les produits de santé naturels et les instruments médicaux. Avant d'autoriser la mise en marché d'un médicament, Santé Canada en limite généralement l'accès aux essais cliniques qui sont organisés par un fabricant ou un organisme de recherche et que le Ministère a approuvés par suite d'une demande d'essai clinique. Lorsqu'un médicament n'est pas disponible par le biais d'une participation à un essai clinique, Santé Canada peut permettre une exemption prévue dans la Loi sur les aliments et drogues et son règlement afin de permettre la vente² d'un médicament non autorisé dans le cas d'une urgence médicale.

Les professionnels de la santé canadiens disposent d'un accès spécial aux médicaments non autorisés en ce qui concerne les maladies graves ou mortelles, lorsque les traitements classiques se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles, sous la forme de produits commercialisés ou dans le cadre d'essais cliniques.

L'accès d'urgence devrait être exceptionnel et, si possible, des essais cliniques à étiquetage en clair ou aux fins d'un accès par compassion doivent être intégrés aux plans de développement du médicament afin de répondre aux besoins des patients non admissibles à l'inscription à d'autres essais cliniques de base.

¹ Le terme « non autorisé » employé tout au long du présent document qualifie un produit qui n'a pas encore été mis sur le marché parce qu'il ne satisfait pas aux dispositions de l'article C.01.014 du *Règlement sur les aliments et drogues* ou un produit dont la vente a été discontinuée ou qui a été retiré du marché en application des articles C.01.014.6 et C.08.006 de ce règlement.

² Le terme « vente » est défini comme suit dans la *Loi sur les aliments et drogues* : est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie

Le Programme d'accès spécial (PAS) étudie les demandes d'accès des praticiens à des médicaments non autorisés pour le traitement, le diagnostic ou la prévention des maladies graves ou mortelles lorsque les traitements classiques ont été étudiés puis éliminés, se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles. L'organisme de réglementation derrière le programme est discrétionnaire, et la décision d'autoriser ou de refuser une demande est prise au cas par cas en tenant compte de la nature de l'urgence médicale, de la disponibilité des solutions possibles commercialisées et de l'information fournie dans la cadre de la demande en fonction de l'utilisation, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament. Si l'accès est accordé, le médecin accepte de présenter un rapport sur l'utilisation du médicament, y compris les effets indésirables associés, et de rendre compte, sur demande, de toutes les quantités de médicaments distribués.

Le PAS n'est pas un mécanisme destiné à favoriser l'utilisation rapide de médicaments et ne vise pas non plus à contourner le développement clinique d'un médicament ou l'évaluation réglementaire d'une présentation aux fins de la commercialisation. L'accès à tout médicament dans le cadre du PAS doit être assujéti à des restrictions quant à la durée et à la quantité afin de satisfaire aux besoins urgents. Advenant le cas où une présentation de drogue ferait l'objet d'une évaluation réglementaire, l'accès devrait être limité jusqu'à ce qu'elle soit complétée. Les fabricants doivent prévoir une demande exceptionnelle relative à un médicament et, si possible, intégrer des essais cliniques à étiquetage en clair ou aux fins d'un accès par compassion à leurs plans de développement afin de répondre aux besoins des patients qui risquent de ne pas être admissibles à l'inscription à d'autres essais cliniques de base. Les médicaments auxquels il est possible d'avoir accès grâce au PAS ne font pas l'objet d'une évaluation rigoureuse des avantages et des risques qu'ils présentent comme le prévoit le cadre de réglementation applicable dans le cas des présentations de drogue nouvelle ou des demandes d'essai clinique. Par conséquent, l'autorisation de vendre un médicament accordée dans le cadre du PAS ne signifie pas que ce médicament est sécuritaire, efficace ou de haute qualité. De plus, le fabricant n'est en rien tenu de vendre un médicament non autorisé aux termes d'une autorisation en vertu du PAS.

1.3 Portée et application

La présente ligne directrice vise à clarifier le mandat, l'intention et la portée du PAS et expose :

- le processus à suivre pour obtenir un médicament dont la vente ou la distribution sont par ailleurs interdites au Canada;
- les responsabilités des praticiens, des fabricants et de Santé Canada dans le cadre de ce processus;
- ce qu'il faut savoir pour être en mesure de se conformer aux articles C.08.010 et C.08.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Pour l'application de la présente ligne directrice, sont assimilés aux « médicaments », les produits pharmaceutiques, les produits radiopharmaceutiques, les produits biologiques et les produits de santé naturels³, mais non les instruments médicaux⁴, les médicaments vétérinaires⁵ et les ingrédients pharmaceutiques actifs⁶.

1.4 Historique

Le pouvoir réglementaire d'autoriser la vente de médicaments non autorisés dans des cas d'urgence a été accordé en 1966, à la suite de la modification du *Règlement sur les aliments et drogues*. Au départ, l'ancienne Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada était chargée d'accorder cette exemption réglementaire dans le cadre du Programme de médicaments d'urgence (PMU). L'objet initial du PMU était de donner accès aux médicaments non autorisés en cas d'urgence médicale ponctuelle. Dans les années 1990, un examen interne a révélé que le PMU servait de plus en plus à obtenir un accès rapide aux médicaments durant les dernières étapes des essais cliniques ou l'examen des présentations de médicament nouveau. En conséquence, l'interprétation du terme « urgence médicale » donnée dans le programme a été élargie pour inclure les maladies rares ou constituant un danger de mort et le volet « humain » du PMU a été rebaptisé Programme d'accès spécial (PAS).

2 RÔLES ET RESPONSABILITÉS

2.1 PAS

Le PAS reçoit la demande du praticien d'autoriser la vente d'un médicament non autorisé pour traiter son patient et l'étudie attentivement, après quoi il peut : soit autoriser un fabricant à vendre le médicament au praticien, soit demander au praticien de lui fournir d'autres renseignements, soit rejeter cette demande.

³ Les produits de santé naturels (PSN) sont encadrés par le *Règlement sur les produits de santé naturels*, mais ce règlement a été modifié par l'ajout de renvois aux articles C.08.010 et C.08.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui peuvent ainsi s'appliquer aux PSN. La modification peut être consultée sur le site de Santé Canada à : (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/acts-lois/prodnatur/sap-pas_f.html).

⁴ Le Bureau des instruments médicaux administre son propre programme d'accès spécial, lequel fait l'objet de dispositions du *Règlement sur les instruments médicaux*. Des renseignements sur l'accès aux instruments médicaux par l'intermédiaire de ce programme sont fournis sur le site de Santé Canada à : (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/md-im/index_f.html).

⁵ La Direction des médicaments vétérinaires peut administrer un programme semblable, appelé Programme de médicaments d'urgence, en vertu des pouvoirs que lui confèrent les articles C.08.010 et C.08.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Des renseignements au sujet de ce programme sont fournis sur le site de la Direction des médicaments vétérinaires à (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/index_f.html).

⁶ Les ingrédients pharmaceutiques actifs destinés aux composés pharmaceutiques ne sont pas réglementés par Santé Canada et n'entrent pas, à ce titre, dans la portée du présent document.

Diverses activités de gestion des risques sont menées par le PAS, notamment :

- rappeler l'importance de toujours envisager ou tenter d'utiliser des produits commercialisés avant de penser à recourir à des médicaments non autorisés;
- recommander le recours à d'autres mécanismes, par exemple, la participation aux essais cliniques, comme moyen d'avoir accès à des médicaments non autorisés pour fournir un traitement d'urgence;
- encourager les fabricants, les praticiens et les PAS à se faire mutuellement part de renseignements sur les médicaments obtenus par l'intermédiaire de ce programme;
- assurer un suivi des problèmes et aspects préoccupants associés aux médicaments obtenus par l'intermédiaire du PAS;
- coordonner la diffusion d'avis, développer en conjonction avec les fabricants, aux professionnels de la santé faisant état de nouvelles données concernant les médicaments obtenus par l'intermédiaire du PAS;
- étudier, avant d'autoriser pour la première fois l'accès à un médicament non autorisé, la documentation pouvant justifier l'utilisation de ce produit dans le cadre d'un traitement d'urgence;
- collaboration avec le fabricant afin de rassembler et de documenter des renseignements au sujet du médicament, de son développement et de son statut réglementaire; et
- faire en sorte que les praticiens aient accès à des renseignements à date et pertinents sur les médicaments auxquels ils pourraient avoir accès par l'intermédiaire du Programme.

Le traitement accordé aux demandes individuelles est décrit à la section 4.

Le PAS examine toutes les déclarations d'effets indésirables faites par les praticiens ou les fabricants et exerce un suivi en cette matière. Si l'effet est grave et non prévu, le PAS demande au fabricant d'actualiser l'information sur son produit en conséquence. Il peut également communiquer avec le praticien.

2.2 Praticien

Il revient au praticien de présenter la demande et de s'assurer que sa décision de prescrire le médicament repose sur des données probantes crédibles. Ces données probantes se trouvent habituellement dans la brochure du chercheur, l'information posologique d'une autre administration ou les publications du domaine médical.

Il est recommandé que le praticien renseigne ses patients au sujet des risques et des avantages potentiels du médicament et des autres traitements disponibles. Il est également recommandé qu'il demande au patient de fournir un consentement éclairé.

Le praticien a la responsabilité de fournir au fabricant de la drogue et au Directeur général un rapport sur les résultats de l'utilisation du médicament dans le cadre du traitement d'urgence, y compris l'information sur les effets indésirables, ainsi que de rendre compte, sur demande, de la quantité de médicament reçue.

2.3 Fabricant

Lorsque la demande a été acceptée par le PAS, le fabricant est libre d'accepter ou de refuser de vendre le médicament. Il n'est en rien tenu de vendre un médicament non autorisé, et le PAS ne peut l'obliger à le faire. La décision d'établir une facture pour un produit autorisé par le PAS relève du fabricant. Les fabricants sont responsables d'établir le prix, s'il y a lieu, et peuvent au besoin consulter le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) à cet égard.

Le fabricant peut poser des conditions à la vente afin que le médicament soit employé en tenant compte de l'information la plus récente à son sujet. Par exemple, le fabricant peut limiter la quantité vendue, demander d'autres renseignements sur le patient ou présenter un protocole d'utilisation du médicament. Il a de plus la responsabilité de fournir tous les renseignements pertinents, comme la brochure du chercheur, au praticien qui en fait la demande.

Le fabricant étranger doit respecter la réglementation de son pays en matière d'exportation au Canada, particulièrement si le nouveau médicament est une drogue contrôlée. De plus, le Bureau des substances contrôlées de Santé Canada doit délivrer un permis d'importation au fabricant. Ce document permet d'expédier la drogue sans créer d'incident au Canada et de faire en sorte que toutes les autorités compétentes soient avisées.

Le fabricant devrait placer en évidence la lettre d'autorisation du PAS et les documents connexes, comme le permis d'importation, pour faciliter le travail d'autorisation de l'Agence des services frontaliers du Canada (ASFC).

Le fabricant doit, dans les meilleurs délais, mettre à la disposition du praticien et du PAS les renseignements nouveaux et importants au sujet de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du médicament obtenu par l'intermédiaire du PAS. Si d'autres renseignements sur un médicament sont publiés à l'étranger, ils doivent être soumis au PAS avant d'être transmis au praticien.

3 PRÉSENTATION D'UNE DEMANDE D'ACCÈS SPÉCIAL

Pour présenter une demande d'accès spécial, le praticien doit remplir l'un ou l'autre des formulaires suivants.

3.1 Formulaire Demande d'accès spécial - Forme A

Le formulaire de demande d'accès spécial, soit le formulaire A, doit servir lorsque le praticien demande l'accès à un médicament en vue d'une utilisation précise sur un ou plusieurs patients, lorsque le médicament est destiné à un usage immédiat ou en prévision d'une utilisation à court terme.

3.2 Formulaire de demande d'accès spécial en vue d'une utilisation ultérieure - Forme B

Le formulaire de demande d'accès spécial en vue d'une utilisation ultérieure, soit le formulaire B, doit servir à demander l'accès facile à un médicament en prévision d'une situation où les patients présenteraient une urgence médicale. Le praticien doit présenter une justification clinique du besoin d'avoir le médicament à portée de main plutôt que de le demander en fonction de chaque patient.

Les deux formulaires et les directives connexes peuvent être vus et téléchargés à partir du site Web de Santé Canada. Les formulaires sont disponibles en quatre formats : Portable Document File (.pdf), HTML, ainsi que Word (.doc) et WordPerfect (.wpd) dans un fichier auto-décompactable.

Les formulaires remplis doivent être envoyés par télécopieur ou par courriel au :

Programme d'accès spécial
Santé Canada, Pré Tunney
Indice de l'adresse 3105A
K1A 0K9

Tél. : 613-941-2108
Télec. : 613- 941-3194
Courriel : SAPdrugs@hc-sc.gc.ca

Il n'est pas nécessaire d'utiliser une feuille de transmission pour les télécopies. Les demandes par téléphone sont réservées aux cas nécessitant une attention immédiate parce que la vie du patient est en danger. Les praticiens qui font une demande par téléphone doivent être en mesure de fournir tous les renseignements demandés en se servant du formulaire comme guide.

3.3 Demandes émises en dehors des heures d'ouverture

L'agent en disponibilité doit être contacté pour les demandes émises en dehors des heures normales de bureau du PAS (veuillez vous référer à la section 5).

L'agent en disponibilité peut être joint en composant le numéro du PAS (613-941-2108) et en faisant ensuite le 0. Il répondra directement ou rappellera dans un délai de 20 minutes ou moins. Il déterminera le traitement à réserver à la demande et l'expliquera. Si une autorisation est accordée, l'agent contactera le fabricant, sur-le-champ ou le prochain jour ouvrable. De nombreux fabricants offrent des services en dehors des heures, mais variablement accessibles. Lorsqu'un tel service n'est pas offert, le traitement de la demande peut devoir attendre au prochain jour ouvrable.

Les praticiens doivent remplir le formulaire *Demande d'accès spécial* et l'envoyer par courriel au PAS le lendemain.

4 TRAITEMENT DES DEMANDES D'ACCÈS SPÉCIAL

4.1 Examen préalable

La plupart des demandes reçues sont traitées dans un délai de 24 heures. Le mandat du Programme et le volume de demandes imposent toutefois un premier tri où les demandes sont triées afin de veiller à ce que les questions urgentes l'emportent sur celles qui le sont moins. Par exemple, les demandes relatives aux produits sanguins et à certains antibiotiques sont jugées prioritaires. L'examen préalable permet d'assurer que toutes les sections du formulaire sont remplies, que les renseignements ont été fournis de façon lisible, que la quantité demandée vise une période de six (6) mois ou moins, que le praticien a transmis son numéro de permis et que la demande est signée et datée. Les demandes retenues à l'étape du triage sont transmises à un agent, qui en fera l'examen.

4.2 Examen

L'examen permet au PAS de décider du bien-fondé de l'autorisation demandée. Chaque demande concerne une situation unique et renferme plus ou moins d'information fournie à l'appui par le praticien. L'exercice est basé sur les résultats de l'appréciation et balancer l'ensemble des facteurs ci-après (*Figure 1. Matrice d'examen de la demande*), qui montrent s'il y a vraiment urgence et si la demande est étayée par des données crédibles.

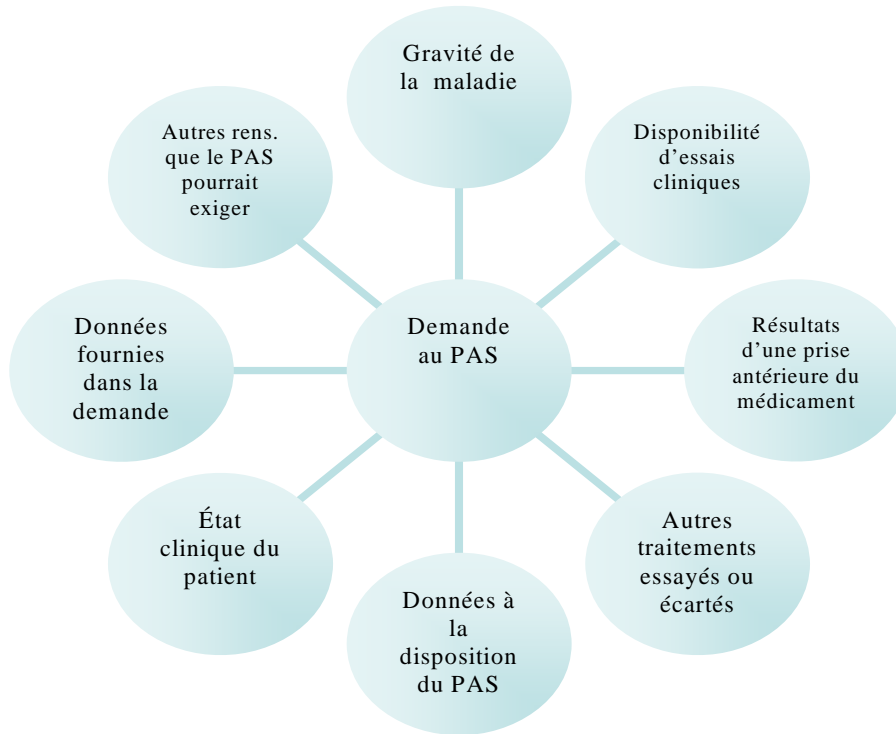


Figure 1. Matrice d'examen de la demande

<i>Gravité de la maladie</i>	<ul style="list-style-type: none"> description du traitement médical d'urgence pour lequel l'accès au médicament est demandé
<i>�tat clinique du patient</i>	<ul style="list-style-type: none"> description de l'état clinique du patient, y compris du pronostic qui y est associé
<i>Autres traitements essayés ou écartés</i>	<ul style="list-style-type: none"> résumé des traitements commercialisés qui ont échoué, ont été envisagés ont été écartés ou ne sont pas disponibles
<i>Résultats d'une prise antérieure du médicament</i>	<ul style="list-style-type: none"> résumé des effets observés chez le patient lors d'une prise antérieure, y compris preuves d'efficacité et effets indésirables

<p><i>Données fournies dans la demande</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • valeur et pertinence des données relatives à l'urgence médicale • preuves, par ordre décroissant de valeur : • renseignements d'ordonnance /notice de conditionnement du pays où le médicament est commercialisé, le cas échéant • données tirées de publications faisant état de résultats d'essais cliniques randomisés contrôlés • données tirées de publications faisant état de résultats d'essais cliniques non randomisés • rapports sur une série de cas ou des cas individuels tirés de publications; et/ou • rapports non publiés
<p><i>Autres renseignements que le PAS peut exiger</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • renseignements additionnels du praticiens au sujet du médicament ou de la justification clinique
<p><i>Données à la disposition du PAS</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • documentation médicale, directives cliniques, brochures du chercheur, renseignements obtenus du fabricant, rapports d'essais cliniques, consultations des experts de Santé Canada, etc. • consultations auprès des examinateurs experts de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). • confirmation du statut du médicament au Canada et à l'étranger en ce qui concerne sa mise au point ou sa réglementation
<p><i>Disponibilité d'essais cliniques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • détermination de la possibilité que le patient participe à un essai clinique.

4.3 Cas particuliers

4.3.1 Médicament ayant fait l'objet d'un avis négatif lors d'un examen réglementaire

Le PAS prendra compte des demandes de médicaments ayant fait l'objet d'un avis négatif (ADI retrait ou ANC retrait) à l'issue de l'examen de la présentation par Santé Canada ou une autre instance, à condition de ce qui suit :

- le fabricant consent à divulguer au praticien les réserves formulées par ces organismes de réglementation;
- le fabricant rédige, au médecin qui fait la demande, une lettre qui fait état des principales préoccupations émanant de la lettre de retrait;
- le bureau d'examen concerné de Santé Canada s'assure que les inquiétudes sont décrites convenablement.

Ces étapes permettent de veiller à ce que les praticiens demandeurs et leurs patients aient pris connaissance de tous les renseignements pertinents au sujet du médicament demandé afin de prendre une décision éclairée quant à son utilisation.

4.3.2 Médicament commercialisé faisant l'objet de mesures de conformité

Le PAS pourrait autoriser l'accès à des médicaments ayant fait l'objet de mesures réglementaires dans les cas suivants :

- le médicament est réputé être médicalement nécessaire pour traiter, diagnostiquer ou prévenir un état pathologique grave ou mettant la vie du patient en danger;
- le fabricant consent à divulguer publiquement les motifs invoqués pour appliquer les mesures réglementaires;
- il n'existe pas sur le marché d'autres formes posologiques du médicament qui seraient réputées offrir une solution de rechange acceptable;
- il n'existe pas d'autres médicaments ou d'autres traitements qui seraient réputés offrir une solution de rechange acceptable;
- un essai clinique ne serait pas, en l'occurrence, un moyen approprié d'obtenir de nouvelles données concernant ou confirmant l'innocuité et l'efficacité du médicament.

4.3.3 Médicament en pénurie/rupture de stock ou dont la vente a été interrompue

Dans le cas où un médicament est en pénurie/rupture de stock ou si la vente en a été interrompue, le PAS pourrait autoriser l'accès à une autre source de ce produit par ailleurs commercialisé, si :

- le médicament est réputé être médicalement nécessaire pour traiter, diagnostiquer ou prévenir un état pathologique grave ou qui met la vie du patient en danger;
- le fabricant consent à divulguer les raisons de la rupture de stock ou de l'interruption de la vente;
- il n'existe pas sur le marché d'autres formes posologiques du médicament qui seraient réputées offrir une solution de rechange acceptable;

- il n'existe pas d'autres médicaments ou d'autres traitements qui seraient réputés offrir une solution de rechange acceptable;
- en cas de rupture de stock, le fabricant prouve qu'il a pris des mesures spéciales pour éviter ou gérer la pénurie, comme les vérifications d'inventaire, le rationnement, etc.

4.4 Traitement de la Demande d'accès spécial

Après l'avoir examinée, le PAS accepte ou rejette la demande. La demande autorisée est ensuite envoyée par courriel au fabricant et une copie au praticien.

Les demandes d'accès spécial rejetées sont promptement renvoyées par télécopieur au praticien, accompagnées d'explications. Le PAS peut également téléphoner au praticien pour expliquer ce qui a motivé son refus et lui expliquer, la procédure pour soumettre une demande renfermant des renseignements additionnels.

5 HEURES D'OUVERTURE

Le PAS offre des services 24 heures sur 24, tous les jours de l'année. Les heures normales de bureau sont de 8 h 30 à 16 h 30, heure normale de l'Est. En dehors de ces heures, et les jours fériés⁷, les services peuvent être fournis par un agent en disponibilité.

6 RAPPORTS ET REGISTRES

6.1 Objets de rapports

Le praticien convient de rendre compte au fabricant et au PAS de l'utilisation qui a été faite du médicament et de déclarer tout effet indésirable associé à celui-ci. Le praticien doit aussi rendre compte de l'utilisation qui a été faite du médicament en remplissant le formulaire de rapport sur le suivi du patient téléchargeable à partir du site Web de Santé Canada.

Le PAS a adopté la directive de la International Conference on Harmonisation (ICH)⁸ pour déterminer les effets indésirables à déclarer et les délais à respecter. Le praticien doit plus particulièrement informer le PAS de l'apparition de tout effet indésirable non prévu. Les délais impartis, et ce à partir du moment où le praticien a été informé de la situation, sont de 7 jours

⁷ Nouvel an -1^{er} janvier; Vendredi Saint; lundi de Pâques; Fête de Victoria; Fête du Canada; Fête Civique; Fête du travail; Action de grâce; Jour du souvenir; Noël; Après-Noël; Jour férié provincial ou municipal

⁸ Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A (<http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E2A>)

pour les effets fatals ou qui ont mis la vie du patient en danger et de 15 jours pour les autres. Les effets indésirables doivent être déclarés à l'aide des formulaires⁹ du Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) et envoyés par courriel au PAS (voir les coordonnées à la section 3).

Les rapports d'utilisation par l'entremise d'autres programmes que le PAS, que ce soit à l'échelle nationale ou internationale, ne doivent pas être mentionnés.

6.2 Tenue de registres

Conformément à la réalisation des essais cliniques au Canada, il est recommandé que le praticien conserve tous ses dossiers pendant 25 ans et d'une façon qui lui permet de les récupérer rapidement au besoin. En tout temps, le PAS peut lui demander de rendre compte de toutes les quantités de médicaments reçus par son intermédiaire.

Le fabricant doit pour sa part tenir un registre complet et exact de toutes les transactions liées au PAS de manière à pouvoir donner rapidement suite aux demandes de vérification concernant la distribution des médicaments fournis au médecin.

Le PAS tient des registres sur supports électronique et papier de ses lettres d'autorisation et de refus et des registres sur support papier des demandes autorisées et refusées. En outre, il garde des registres électroniques des demandes qu'il a renvoyées au motif qu'elles étaient incomplètes.

6.3 Renvoi des Produits Inutilisés

Règle générale, les approvisionnements de médicaments inutilisés doivent être retournés au fabricant. En effet, certains fabricants exigent et appliquent cette politique. Toutefois, les praticiens peuvent demander le transfert de ces approvisionnements à un nouveau patient par l'entremise d'une demande d'accès spécial, en prenant soin d'indiquer la quantité qui sera transférée.

7 PUBLICITÉ

En vertu de l'article 3 de la *Loi sur les aliments et drogues* et de l'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues*, toute publicité concernant des produits non autorisés obtenus par l'intermédiaire du PAS est interdite.

⁹ Le formulaire est disponible en anglais seulement. Ceci est la propriété de CIOMS et Santé Canada n'a pas les droits de traduction.

APPENDIX A - Définitions

avis de conformité (AC): une notification 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 drogues*. Un avis de conformité est émis si la présentation est jugée conforme après un examen complet.

avis d'insuffisance (ADI): Si des insuffisances et/ou des omissions importantes empêchant la poursuite de l'évaluation sont observées pendant l'examen préliminaire d'une présentation, un ADI sera émis.

avis d'insuffisance/retrait (ADI/R): Sur réception de la réponse à un avis d'insuffisance (ADI), une nouvelle période 1 d'examen préliminaire (avec cible de rendement associée) débute. Si, durant l'examen préliminaire, on note que les renseignements et documents soumis contiennent des données non sollicitées, sont incomplets ou insuffisants, la réponse à l'ADI sera rejetée et la présentation sera considérée comme retirée sans toutefois porter préjudice à un nouveau dépôt de la présentation. Santé Canada émettra une lettre de retrait.

avis de non-conformité (ANC): À la suite de l'examen exhaustif d'une présentation, un avis de non-conformité (ANC) sera émis s'il est établi que la présentation est insuffisante ou incomplète selon les exigences du *Règlement sur les aliments et drogues*.

avis de non-conformité/retrait (ANC/R): Sur réception de la réponse à un avis de non-conformité, une période 2 débute (avec la cible de rendement associée). Si, au cours de l'examen préliminaire, il est jugé que la réponse à un avis de non-conformité renferme des informations non sollicitées, est incomplète ou insuffisante, la réponse à l'avis de non-conformité sera rejetée et la présentation sera considérée comme retirée, sans préjudice d'un nouveau dépôt de la présentation. Le directeur général de la direction responsable de Santé Canada délivrera une lettre de retrait.

drogue biologique: une drogue visée à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*.

drogue: en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir : a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux; b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux; c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés

formulaire d'une demande d'accès spécial (DAS): un formulaire utilisé par le PAS pour faciliter le processus de traitement d'une demande. Les praticiens remplissent la DAS avec l'information nécessaire et la soumettent au PAS.

maladies graves/ fatales: pour définir la « gravité » d'une maladie, Santé Canada estime qu'il convient d'exercer un jugement discrétionnaire. Les facteurs comme la survie, l'exécution des tâches de la vie quotidienne et la possibilité d'aggravation de la maladie si elle n'est pas traitée doivent tous être pris en compte. Voici une liste non exhaustive de ces maladies : syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA); toutes les autres étapes de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); démence de type Alzheimer; sclérose latérale amyotrophique; angine de poitrine; insuffisance cardiaque; cancer; et autres maladies qui sont de toute évidence graves dans leur forme complète. Les maladies « graves » sont généralement associées à une forte morbidité et ont des conséquences importantes sur la vie quotidienne.

praticien: en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, désigne toute personne autorisée par la loi d'une province du Canada à traiter les malades au moyen de n'importe quelle drogue mentionnée ou décrite à l'annexe F du présent règlement; (practitioner)

rapports d'une réaction indésirable à une drogue: un sommaire d'une réaction indésirable imprévue à une drogue. Pour la plupart, les rapports de réactions indésirables sont seulement des associations suspectes, cependant, une association possible ou temporelle est suffisante pour faire un rapport. Le fait de rapporter une réaction indésirable n'implique pas de lien de cause à effet mais plutôt une mesure de précaution.

réaction indésirable à une drogue: réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique. (adverse drug reaction)

réaction indésirable grave à une drogue: réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. (serious adverse drug reaction)

réaction indésirable grave et imprévue à une drogue: réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue. (serious unexpected adverse drug reaction)