

Gestion des activités du programme d'accès spécial en établissement de santé : trois exemples

Jean-François Bussières, Nathalie Francoeur, Van Duong

Résumé

Santé Canada doit autoriser l'importation de médicaments qui ne détiennent pas d'avis de conformité sur le marché canadien. Cette procédure requiert la collaboration des médecins, des pharmaciens et du personnel de soutien en pharmacie. L'objectif de cet article est de présenter les modalités de gestion de ce programme au sein de trois établissements de santé québécois.

Introduction

Santé Canada comporte une Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), sous laquelle on retrouve notamment la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La DPT « régule les produits pharmaceutiques et matériels médicaux pour l'utilisation humaine. Avant d'avoir l'autorisation de mettre le produit en marché, le manufacturier doit présenter une preuve scientifique substantielle de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit comme le requiert la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements »¹. Le programme d'accès spécial (PAS) « permet aux praticiens de demander l'accès à des médicaments qui ne sont pas vendus au pays. (...) Cet accès doit être limité au traitement de patients atteints d'une affection grave ou potentiellement mortelle, pour des raisons humanitaires ou urgentes, lorsque les traitements habituels s'avèrent inefficaces, inadéquats ou qu'ils ne sont pas disponibles. (...) Le PAS n'a pas été conçu comme mécanisme visant à promouvoir ou à favoriser l'utilisation h tative d'un médicament ou pour éviter le processus d'examen et d'approbation des essais cliniques ou le processus d'approbation des nouveaux médicaments, mais plutôt pour fournir à des patients un accès à des médicaments pour des raisons humanitaires, au cas par cas (...) »².   l'été 2002, Santé Canada a apporté des modifications à sa politique du PAS. De nouveaux formulaires ont été mis en place afin d'obtenir plus d'information clinique de la part du prescripteur; on a éliminé les demandes verbales et resserré les autorisations en établissant à l'interne des critères d'évaluation des demandes. Choonara et Conroy ont publié une synthèse des études évaluant la

proportion d'ordonnances de médicaments pour une utilisation non approuvée ou ne détenant pas d'avis de conformité dans différents pays. Cette proportion varie de 11 à 65 % chez 22 à 92 % des patients traités selon les clientèles analys es^{3,4,5,6}. Le recours à des médicaments sans avis de conformité n'est pas sans risque et les pharmaciens doivent faire preuve de prudence. L'évolution du marché des médicaments fait en sorte que certains fabricants retirent du marché canadien des molécules qui, faute de ventes suffisantes ou d'autres considérations, demeurent accessibles uniquement par le biais du PAS (p. ex. Diamox[®], Bicilline LA[®], Prepulsid[®], Dapsone, Garamycin 10 mg/mL, etc.). Enfin, on sait que la plupart des établissements de santé de courte durée au Québec ont recours au PAS⁷. L'objectif de cet article est de présenter les modalités de gestion du PAS au sein de trois établissements de santé québécois.

Problématique

Compte tenu des exigences de Santé Canada, la gestion du PAS est problématique en établissement de santé, notamment pour les motifs suivants : bien que le programme n'accepte de négocier qu'avec les pharmaciens d'établissement (les médicaments obtenus dans le cadre du PAS ne peuvent être envoyés qu'au bureau du praticien ou aux pharmacies d'établissements où sont hospitalisés des patients), un médecin peut transmettre une demande, obtenir le médicament et le distribuer lui-même sans forcément passer par un pharmacien, et ce, particulièrement dans les cas où le

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., est chef du département de pharmacie de l'Hôpital Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Nathalie Francoeur, B. Pharm., M. Sc., est coordonnatrice à l'enseignement et à la recherche au Centre hospitalier universitaire de Québec.

Van Duong est chef du département de pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Montréal.



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus
Vivre toujours mieux.

Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion* de PHARMACTUEL.

médicament est distribué gratuitement par le fabricant. Il est difficile de connaître le statut d'une demande auprès de Santé Canada tout au cours du processus, l'avis de confirmation écrit n'étant reçu par l'établissement qu'au terme du processus. Il peut être difficile d'assurer le suivi et la gestion documentaire des demandes au sein du département de pharmacie compte tenu des nombreux intervenants concernés (c.-à-d. médecins, pharmaciens, assistants techniques) et des nombreuses étapes. Il existe en outre un morcellement du dossier clinique du patient entre le milieu hospitalier et communautaire. Enfin, on peut dire que la gestion de ce programme requiert plusieurs heures pharmacien et assistant technique compte tenu de la nouvelle directive en vigueur.

Résolution de la problématique

À l'**Hôpital Sainte-Justine**, on recourt fréquemment au PAS, et les problèmes évoqués précédemment s'appliquent à notre pratique. À partir d'une revue de la documentation, d'une rencontre avec l'équipe de Santé Canada et d'un sondage effectué auprès des chefs de département de pharmacie du Québec, on a revu le fonctionnement d'une demande type au PAS et de son suivi à Sainte-Justine, on a procédé à l'identification des principaux problèmes locaux, et ce, dans le cadre d'une controverse de gestion du cours PHM6151 de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal⁸. On a noté que les politiques et les procédures n'étaient pas mises à jour; que l'archivage des documents était décentralisé (c.-à-d. par pharmacien ou par secteur), non systématique et incomplet; qu'il était difficile de retracer les demandes; que l'information concernant les demandes et la documentation utilisée n'était pas facilement accessible le soir et les fins de semaine; qu'il n'y avait pas une personne dédiée à la coordination des demandes et que leurs délais de traitement étaient parfois très longs. À partir de ces constats, nous avons proposé les changements suivants: identification d'une personne responsable de la gestion des demandes au PAS (c.-à-d. le technicien en administration responsable des approvisionnements), création d'un système d'archivage physique (une fiche par médicament pour toutes les demandes dans un classeur unique centralisé à la gestion des stocks, sans empêcher les pharmaciens de conserver des copies propres à leurs cohortes de patients), développement d'une gestion informatisée des demandes tout au cours du processus par le biais de l'Intranet du département (c.-à-d. section de l'Intranet dédiée à ce thème avec tous les outils pertinents, une table SQL dédiée afin de documenter toutes les étapes d'une demande, un affichage par le biais de l'Intranet complet en temps réel de l'état de la demande, une feuille de travail pour le technicien, un bulletin d'information et une formation). Depuis la mise en place de la gestion par Intranet en février 2004, nous avons assuré la gestion de 71 demandes. Le délai moyen entre la demande à Santé

Canada et la réception du médicament a été de 7,2 jours. De façon générale, les pharmaciens et assistants techniques se disent satisfaits de l'outil Web implanté et des fonctionnalités disponibles, lesquelles permettent de faire le lien entre le système de gestion des stocks, le système informatique de gestion du dossier pharmacologique et la documentation requise par Santé Canada. La figure 1 illustre une fiche Web type d'une demande.

Figure 1 : Fiche Web type d'une demande de médicament au PAS



Au **Centre hospitalier universitaire de Québec**, le contrôle des médicaments du PAS a été rapatrié sous la responsabilité du pharmacien assigné au service de distribution des médicaments en investigation (SMEC) en raison des particularités et des communications fréquentes qu'exige la gestion de ces produits. Seule exception, les demandes faites au sein d'équipes de soins où un pharmacien clinicien est présent. Dans ce cas, le pharmacien clinicien gère de façon autonome ou en collaboration avec le SMEC les nouvelles demandes ou renouvellements pour ses patients. La politique générale veut que tous les médicaments du PAS soient entreposés à la pharmacie centrale ou à une pharmacie satellite du département et regroupés dans un endroit distinct de la médication courante. Si le médicament du PAS a été commandé pour un usage futur lors de situations urgentes, une certaine quantité pourra être accessible dans une unité de soins, accompagnée d'une feuille de décompte spécifique pour documenter et justifier son utilisation lors d'une prochaine demande. Selon le dernier bilan statistique effectué, les médicaments du PAS représentent 63 molécules différentes au site du CHUL pour une clientèle hospitalisée ou externe d'environ 120 patients, totalisant un budget de 55 000 \$ annuellement. Ils représentent 30 molécules différentes au site de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ) pour une clientèle d'environ 168 patients et un budget annuel de 380 000 \$. Finalement, ils représentent 17 molécules au site de Saint-François d'Assise pour une clientèle d'environ 100 patients et un budget annuel de 15 000 \$. Que les médicaments du PAS soient gratuits ou non, nos

patients hospitalisés ou externes ne déboursent aucuns frais pour l'obtention de ces produits. Les outils de travail élaborés actuellement dans le cadre de ce programme sont une fiche distincte, un profil pharmacologique et une feuille d'inventaire pour chaque médicament de même qu'un système de détection des renouvellements prévus. À l'HDQ, le pharmacien de garde a une copie des profils pharmacologiques de toutes les molécules du PAS. Le système actuel est somme toute fonctionnel, ayant été confié à une équipe spécifique de pharmaciens. Cette décision a été d'autant plus nécessaire que la mise en place du nouveau système de demandes exige maintenant une étroite collaboration avec le médecin prescripteur et une vigilance accrue, car si une seule case du formulaire n'est pas remplie ou l'est de façon inadéquate, la demande est automatiquement refusée. Cependant, d'importantes améliorations sont encore nécessaires afin d'optimiser ce service, notamment la rédaction de politiques et de procédures claires pour éliminer certaines irrégularités lors de la distribution de ces produits par le service de distribution aux patients hospitalisés, l'intégration du traitement des ordonnances de la clientèle externe au système informatique actuel et la production automatisée de statistiques de ce service.

Au **Centre hospitalier universitaire de Montréal**, nous avons fait le point sur le fonctionnement du PAS et noté différents problèmes de gestion liés notamment à l'historique de fonctionnement interne de chacun des trois sites du département de pharmacie (Hôtel-Dieu, Notre-Dame et Saint-Luc). Ces problèmes incluaient : demandes gérées par plusieurs personnes (p. ex. médecin traitant, pharmacien assigné à la pharmacie principale, pharmacien de la pharmacie satellite du SMEC ou de celle de la clinique externe d'oncologie), approvisionnement et suivi de la commande effectués par plusieurs intervenants (p. ex. acheteur, assistant technique ou technicien en administration), soins et services pharmaceutiques non uniformes (tenue de dossier variable, histoire médicamenteuse pas toujours réalisée, conseils sur la médication parfois non donnés, évaluation partielle du suivi de la fidélité au traitement et des effets secondaires), ambiguïté et iniquité relativement à la facturation des frais aux patients. Nous avons donc profité des modifications de la politique du PAS de Santé Canada pour réviser les politiques et les procédures internes du département de pharmacie afin de les uniformiser et aussi d'officialiser celles du CHUM avec les différentes instances cliniques et administratives de notre centre, tels le comité de pharmacologie, l'exécutif du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et le conseil d'administration. Cette révision nous a permis d'explicitier de nouveau le processus complet aux médecins et aux pharmaciens du CHUM, de mieux coordonner chacune des étapes de la chaîne, de la demande du médicament PAS à la distribution aux patients, afin de minimiser le délai et d'améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement ainsi que les soins et les services pharmaceutiques rendus à nos patients. Ces politique et procédure sont disponibles sur le Web.

Conclusion

La gestion des demandes du PAS comporte de nombreuses étapes. Une analyse du flot de travail et des nombreux intervenants concernés indique la nécessité d'avoir des procédures et un fonctionnement uniforme. Compte tenu des changements apportés par Santé Canada au PAS à l'été 2002, il est pertinent de revoir le fonctionnement de ce programme au sein des départements de pharmacie afin d'assurer un suivi adéquat des médicaments sans avis de conformité au Canada.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussièrès
Département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4603
Courriel : bussiere@aei.ca

Les membres de l'A.P.E.S. peuvent accéder, sur le site Web (www.apesquebec.org), à la section membres, aux principaux documents développés par les auteurs du présent article en consultant l'onglet « Gestion ». Cette chronique a pour objectif de favoriser la diffusion de bonnes pratiques de gestion appliquées à la pharmacie en établissement de santé.

Abstract

Health Canada must approve the importation of drugs that do not have a notice of compliance on the canadian market. This procedure requires the collaboration of physicians, pharmacists and non-professional pharmacy staff. The goal of this article is to describe the terms and conditions of this program in three Quebec health care facilities.

Références

1. Santé Canada – Direction générale des produits de santé et des aliments. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_f.html (site visité le 23 mars 2004).
2. Santé Canada – Programme d'accès spécial – médicaments - http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap_factsheet2002_f.html (site visité le 29 mars 2004).
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children; implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25(1): 1-5.
4. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use : issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 353-359.
5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et coll. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric ward in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
6. Bücheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, et coll. Off label prescribing to children in primary care in Germany : retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1311-2.
7. Bussièrès JF, Bussièrès A, Atkinson S, Blanc A, Lebel D. Utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les départements de pharmacie du Québec en 2001-2002. Congrès annuel de l'APES. Saint-Hyacinthe, Québec, 2004.
8. McDuff AC. Utilisation du PAS à Sainte-Justine. Controverse de gestion – PHM6151. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, juillet 2003.

La vancomycine à doses décroissantes dans le traitement de la colite récidivante à *Clostridium difficile*

Nadia Fortier

Le cas d'un patient...

Un collègue se questionne sur la pertinence de la prescription suivante :

Vancomycine per os :
125mg QID X 7 jours, suivi de
125mg BID X 7 jours, suivi de
125mg DIE X 7 jours, suivi de
125mg Q2jours X 7 jours, suivi de
125mg Q3jours X 14 jours

Il vous mentionne que le patient en question en est à sa troisième récidive de colite à *Clostridium difficile* (CACD) et que des régimes standards de métronidazole et de vancomycine per os ont été essayés avec plus ou moins de succès.

Traitement du premier épisode de CACD

Le traitement de choix pour le premier épisode de CACD consiste en l'utilisation de métronidazole. En raison du coût plus élevé et afin de prévenir l'émergence d'entérocoques résistants, la vancomycine per os est réservée seulement pour les cas où le métronidazole ne peut être utilisé (allergie, intolérance, grossesse, etc)¹⁻⁵.

Traitement de CACD récidivante

Malgré un taux de réponse encourageant au traitement du premier épisode de CACD, soit de 90 à 97 %¹⁻³, une proportion considérable de patients récidivent. En effet, une première récidive des symptômes survient chez 15 à 35 % des patients ayant complété avec succès un régime standard de métronidazole ou de vancomycine¹⁻⁷. De plus, le risque de récidives subséquentes est plus élevé chez ces patients, soit de 45 à 65 %^{2,3,5,6}. Puisque les complications de cette maladie peuvent s'avérer importantes pour les individus atteints ainsi que pour la société (augmentation de la morbidité, de la mortalité, du nombre d'hospitalisations et de la durée de celles-ci ainsi que des coûts pour le système de santé)⁶, il est nécessaire de faire le point sur l'efficacité des options thérapeutiques pour les cas récidivants. Dans cette optique, on peut se demander quelle est la place de l'administration de la vancomycine par voie orale à doses décroissantes et quelle en est la logique.

Le traitement de la première récidive de CACD consiste en la répétition du régime thérapeutique utilisé initialement¹⁻⁷. Quant aux récidives subséquentes, elles sont difficiles à traiter et leur traitement est peu étudié et

controversé^{1, 4,7}. Une des hypothèses pour expliquer les récidives soutient que la vancomycine et le métronidazole n'éradiquent que la forme végétative du *C. difficile*, qui produit les toxines causant la diarrhée, alors que les spores ne sont pas atteintes. Le patient ne présente donc pas de symptômes quand l'antibiothérapie prend fin. Par contre, les spores restantes peuvent alors se transformer en formes végétatives de façon graduelle, ce qui déclencherait un nouvel épisode²⁻³. Les régimes de vancomycine per os à doses décroissantes puis intermittentes permettraient de briser ce cycle et ainsi de prévenir des récidives subséquentes^{2,3,6,7}. En fait, durant la période à doses décroissantes du régime de vancomycine, la flore normale éradiquée par l'administration antérieure d'antibiotiques pourrait se rétablir progressivement, nuisant ainsi, par compétition, à la prolifération du *C. difficile* dans le colon⁶. Ensuite, pendant la période à doses intermittentes du régime, les jours sans vancomycine favoriseraient la transformation des spores en leur forme végétative, qui seraient éradiquées lors des jours avec vancomycine. Quoique laborieux, ce type de régime permettrait d'enrayer le *C. difficile* sous toutes ses formes et de prévenir d'autres récidives chez le patient^{3,4,6}.

On peut alors se demander si l'efficacité de ce régime est cliniquement démontrée. En fait, peu d'études ont été publiées sur le sujet jusqu'à maintenant. L'étude de cohorte de Tedesco et coll.⁸, publiée en 1985, s'est penchée sur le cas de 22 patients présentant plusieurs récidives de CACD. Les auteurs de l'étude utilisaient un régime de vancomycine à doses décroissantes puis intermittentes tel que décrit précédemment. Les résultats de cette étude ont révélé une absence de récidive durant la période de suivi, variant de 2 à 12 mois, suivant la fin du régime. McFarlan et coll.⁶ ont également comparé, dans une étude de cohorte, le régime à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine aux régimes standards de vancomycine ou de métronidazole. Les auteurs ont observé que le premier régime réduisait de façon statistiquement significative le taux de récidive par rapport aux régimes standards. Cependant, des essais cliniques prospectifs randomisés sont nécessaires afin de

Nadia Fortier, B. Pharm., est résidente en pharmacie à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

vérifier si le régime à doses décroissantes de vancomycine est réellement efficace dans le traitement et la prévention des récurrences de CACD.

Conclusion

Le traitement de la CACD récidivante fait l'objet de controverse; différents régimes thérapeutiques sont employés, dont celui de la vancomycine à doses décroissantes. Malgré qu'il soit utilisé par plusieurs cliniciens avec une certaine efficacité, le régime de vancomycine à doses décroissantes n'a été validé que par peu d'études^{2,4}. Ainsi, selon les données disponibles, ce régime constitue l'une des mesures thérapeutiques utilisées en dernier recours pour le traitement de la CACD récidivante. Enfin, l'innocuité de la vancomycine utilisée dans un tel régime n'est pas bien établie; des essais cliniques sont donc nécessaires afin d'évaluer sa place réelle dans le traitement de la CACD récidivante.

Cet article a été révisé par madame Yip Lann Chau, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre d'information pharmaceutique (CIP) de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et par Dr Daniel Thirion, M. Sc., Pharm. D., BCPS, professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Références

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
2. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525-33.
3. Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med* 2002; 112: 53-4, 57-8, 65, 75.
4. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-50.
5. Kyne L, Farel RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin N Am* 2001; 30: 753-77.
6. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle : treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
7. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-84.
8. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867-8.

FORMATION CONTINUE



29, 30 septembre et 1^{er} octobre 2004 - Séminaire administratif l'A.P.E.S. - Des idées à l'action. Relevez le défi!

• Lieu : Château Cartier, Gatineau • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme : www.apesquebec.org/formation

1^{er} octobre 2004 — Journée d'éducation permanente - Les chutes chez les personnes âgées en institution, une question d'équilibre?

• Lieu : Centre Mont-Royal, Montréal • Renseignements : Suzanne Prévost, direction de l'enseignement et de la diffusion de l'expertise, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, tél. : (514) 340-2800, poste 3145

2 octobre 2004 - Colloque du RQSS sur la santé du sein : S'informer pour vaincre

• Lieu : Hôtel Hyatt (complexe Desjardins), Montréal • Renseignements : Réseau québécois pour la santé du sein (RQSS), tél. : (514) 844-9777 ou 1 877 844-9777.



22 octobre 2004 — Journée d'éducation permanente - Soins critiques. Pour ne pas être pris au dépourvu devant l'imprévu

• Lieu : Château Cartier, Gatineau • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme et formulaire d'inscription www.apesquebec.org/formation



25 et 26 novembre 2004 - Journée d'éducation permanente - Neurologie et psychiatrie

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme et formulaire d'inscription www.apesquebec.org/formation