

## » Ce qu'il faut savoir sur l'emploi non conforme des médicaments

Comme nous l'avons expliqué dans de précédents numéros de *Perspective sur les prescriptions*, Santé Canada approuve les médicaments après avoir examiné les données des essais cliniques que les sociétés pharmaceutiques lui soumettent. Si ces données montrent que le médicament est sûr et efficace, il sera approuvé pour le problème de santé, la posologie et le groupe de patients précis ayant fait l'objet des essais cliniques. Un « emploi non conforme », c'est donc l'utilisation d'un médicament à d'autres fins que celles pour lesquelles Santé Canada l'a approuvé.

Pour recevoir l'approbation de Santé Canada, un médicament sur ordonnance doit être soumis à un processus rigoureux. Pour connaître les étapes de ce processus, veuillez consulter le numéro d'hiver 2015 de *Perspective sur les prescriptions*.

On dispose de peu de données sur l'ampleur de l'emploi non conforme des médicaments. Cela dit, selon une étude des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) publiée dans la revue *Archives of Internal Medicine*, il s'agit d'une pratique encore relativement peu répandue pour la plupart des affections. Cette étude révèle que 11 % des ordonnances rédigées au Canada (soit une sur neuf) sont non conformes à l'indication approuvée<sup>1</sup>. De plus, pour 79 % de ces ordonnances, « aucune preuve scientifique solide » ne témoigne de l'efficacité du traitement prescrit. On peut donc en déduire que dans environ 20 % des cas, l'efficacité et l'innocuité du médicament employé de façon non conforme sont appuyées par des preuves convaincantes<sup>2</sup>.

### Les médicaments qui sont sur le marché depuis longtemps sont plus souvent utilisés de façon non conforme

En général, les médicaments qui sont employés de façon non conforme sont ceux dont le brevet est expiré. Comme ils sont commercialisés depuis longtemps, ces médicaments ont pu faire l'objet d'une certaine expérimentation; il est également possible que de nouvelles indications aient été découvertes au fil du temps<sup>3</sup>. Parfois, un emploi non conforme devient la « norme de soins ». Il faut dire aussi que les risques et effets indésirables d'un produit sont mieux connus quand celui-ci est disponible de longue date.

La loi n'interdit pas aux médecins de prescrire des médicaments dont l'emploi est non conforme; toutefois, les sociétés pharmaceutiques n'ont pas le droit d'en faire la *promotion*. Il est par ailleurs peu probable que les preuves cliniques à l'appui d'une nouvelle utilisation proviennent du fabricant du médicament. Car une fois qu'un médicament de marque perd son brevet, le fabricant a peu à gagner à financer de nouveaux travaux de recherche et études cliniques, un processus long et coûteux. Même si le brevet de son médicament est toujours valide, le fabricant doit s'appuyer sur un solide modèle d'affaires et entrevoir un vaste marché potentiel pour accepter d'entreprendre une série d'essais cliniques pour une nouvelle indication.

C'est souvent par l'entremise de leurs collègues ou à partir de leur propre expérience que les médecins découvrent d'autres traitements appropriés : un emploi non conforme peut en effet se révéler judicieux lorsqu'il se situe dans le prolongement d'une indication approuvée. Il arrive parfois que le fabricant d'un médicament ait terminé les essais cliniques relatifs à une nouvelle indication, mais qu'il tarde à déposer une demande d'approbation auprès de Santé Canada pour des motifs financiers. Soumettre une demande d'approbation à Santé Canada pour une nouvelle indication peut être un processus onéreux. Par conséquent, si seulement un petit nombre de gens utiliseront le médicament, il est financièrement peu profitable pour le fabricant de s'astreindre à solliciter une nouvelle indication. Certaines utilisations non conformes courantes reposent sur des données probantes de grande qualité issues d'études cliniques indépendantes; par exemple, il arrive souvent que des universités mènent leurs propres recherches et publient leurs résultats dans des revues médicales. En fait, l'un des moyens par lesquels un médecin peut justifier un emploi non conforme consiste à inscrire son patient à un essai clinique.

### Pourquoi donc prescrire un médicament hors indication?

Dans certaines situations, l'utilisation non conforme d'un médicament est monnaie courante et peut être appropriée; c'est notamment le cas lorsque l'état d'un patient ne s'améliore pas avec les traitements classiques ou lorsqu'un patient est atteint d'une maladie rare (ce qu'on appelle une maladie orpheline) ou d'un type de cancer pour lequel il n'existe pas beaucoup d'autres traitements (voire aucun). Quand un médecin est à court d'options, il peut estimer que les bienfaits potentiels liés à l'essai d'une utilisation non conforme dépassent les risques pour le patient.

Les ordonnances hors indication sont particulièrement courantes dans le traitement du cancer : il arrive en effet qu'un médicament servant à traiter un certain type de cancer soit prescrit d'une manière non conforme pour traiter un autre type de cancer aux caractéristiques similaires. En général, des preuves cliniques de grande qualité confirment que le traitement est sûr et efficace pour traiter d'autres affections que le type de cancer visé par l'indication.

### En revanche...

L'emploi non conforme de médicaments peut être associé à une augmentation du risque d'effets indésirables, lesquels se produisent souvent chez certains types de patients à qui on prescrit couramment des médicaments hors indication. Par exemple, les femmes enceintes, enfants et personnes âgées sont habituellement exclus des essais cliniques en raison des risques éventuels. L'absence d'essais pour ces groupes signifie que les effets des médicaments, dans leur cas, qu'ils soient positifs ou négatifs, ne sont pas complètement connus. Le manque de preuves ne signifie pas qu'un médicament est dangereux ou manque d'efficacité : il signifie plutôt que l'action de ces médicaments sur les personnes de ces groupes ne sera peut-être pas la même que chez les participants aux essais traditionnels et pourrait causer des effets indésirables inattendus.

### *Un patient se fait prescrire un médicament hors indication? Voici ce qu'il doit savoir...*

Quand un patient reçoit une ordonnance pour un médicament et que celle-ci n'est pas conforme à l'indication, il n'en est pas toujours informé. Or, la décision d'utiliser un médicament de manière non conforme doit être prise par le médecin et son patient (ou son aidant). Voici quelques points au sujet desquels le patient devrait interroger son médecin :

- Indications approuvées du médicament;
- Études qui appuient l'utilisation non conforme du médicament;
- Autres médicaments ou traitements approuvés pour traiter la maladie ou le problème de santé en question;
- Efficacité d'un emploi non conforme du médicament par rapport à l'efficacité du traitement approuvé;
- Bienfaits et risques potentiels du traitement administré de manière non conforme;
- Remboursement du médicament par le régime du patient lorsque l'emploi est non conforme;
- Essais cliniques auxquels le patient pourrait prendre part.

L'emploi non conforme de médicaments a une autre conséquence : il peut entraîner du gaspillage si le patient cesse de prendre le médicament parce qu'il n'a pas l'effet voulu ou qu'il lui cause des effets indésirables incommodes.

## Politique de GSC sur l'emploi non conforme de médicaments

L'emploi non conforme de médicaments peut être déroutant pour les gestionnaires de régimes de garanties-médicaments ou les assureurs. Bien que les médecins soient libres de prescrire les médicaments qui, selon eux, sont les plus conformes aux intérêts du patient, GSC ne considère généralement pas qu'un médicament est admissible à un remboursement quand il est utilisé de façon non conforme. Nous comprenons que les médecins veuillent expérimenter différents traitements, particulièrement quand ils n'ont plus d'autre solution, mais nous devons d'abord et avant tout nous fier aux données probantes. Notre priorité absolue est d'assurer la sécurité des membres du régime tout en veillant à ce que l'argent des promoteurs de régime soit utilisé à bon escient, données probantes à l'appui. Pour toutes ces raisons, nous ne cautionnons pas l'emploi non conforme de médicaments à grande échelle.

### *Non admissibles au remboursement...*

Voici quelques exemples d'utilisations non conformes que GSC n'approuve pas, étant donné qu'elles ne procurent pas de bienfaits éprouvés et peuvent comporter un risque d'effets indésirables graves.

- **Emploi de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) pour la perte de poids;** parmi les risques figurent les caillots et la dépression. L'hCG est une hormone autorisée par Santé Canada pour le traitement de l'infertilité chez la femme.
- **Emploi des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) pour la perte de poids;** parmi les risques figurent une diminution de la fonction rénale ainsi que de fréquentes infections génitales et urinaires. Cette classe de médicaments est approuvée pour le traitement du diabète de type 2.
- **Emploi de l'hormone de croissance humaine (HCH) pour améliorer la performance athlétique;** parmi les risques figurent une hausse du taux de cholestérol, une rétention hydrique et le diabète. L'HCH est approuvée par Santé Canada pour le traitement de certains problèmes de santé, dont ceux liés au retard de croissance et l'atrophie musculaire. Elle est habituellement prescrite par les endocrinologues.
- **Emploi des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha pour le traitement de la goutte;** parmi les risques figure une augmentation du risque d'infections graves. Ces médicaments biologiques sont approuvés pour traiter des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (p. ex., maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et psoriasis.

Nos critères d'autorisation spéciale et notre processus d'évaluation permettent de veiller à ce que de nombreux médicaments couramment prescrits hors indication soient employés conformément aux utilisations approuvées. De plus, nous intégrons des règles au système Advantage<sup>MD</sup> pour essayer de prévenir certaines utilisations non conformes. Par exemple, le fait d'établir une restriction basée sur l'âge permet de faire en sorte que le remboursement d'un médicament soit réservé aux patients faisant partie d'un groupe d'âge dans lequel le traitement s'est révélé sûr et efficace; cette stratégie permet d'écarter l'emploi non conforme du produit.

Il est relativement rare qu'une demande d'autorisation spéciale porte précisément sur l'approbation de l'emploi non conforme d'un médicament. Et bien que GSC n'accepte généralement pas les demandes d'emploi non conforme, nous jugeons néanmoins important de faire preuve de souplesse et nous montrer accommodants dans des situations particulières. Ainsi, dans certaines circonstances, nous approuverons le remboursement d'un médicament prescrit hors indication; c'est le cas lorsque les preuves cliniques à l'appui du traitement sont irréfutables et celui-ci est devenu une norme de soins. C'est, en fait, le point de rencontre entre l'art de l'évaluation des demandes de règlement et la science. En analysant l'évaluation des demandes de règlement de précédents assureurs, nous constatons assez souvent que ces derniers se montrent très larges d'esprit dans le remboursement des emplois non conformes (comme si tout était permis, en quelque sorte). Nous tentons pour notre part de trouver un juste milieu entre cette attitude permissive et le rejet de toutes les demandes.

En somme, même si bien des emplois non conformes sont bénins et peuvent être parfois utiles, les assureurs et promoteurs de régime devraient se préoccuper du fait que, dans ces circonstances, ils paient un médicament qui peut être inefficace ou nuisible ou pourrait être remplacé par un autre à meilleur prix dont l'emploi repose sur des preuves cliniques.

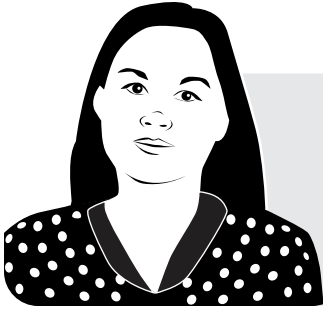
#### **Sources :**

<sup>1,3</sup> Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care, janvier 2012, [archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2012.340&etoc#Abstract](http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2012.340&etoc#Abstract).

<sup>2</sup> Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population, janvier 2016, *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55-63. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6058.

# DERRIÈRE COMPTOIR

## Exécution d'ordonnances et emploi non conforme de médicaments



Pour obtenir un avis de première main sur l'emploi non conforme des médicaments, nous nous sommes entretenus avec Andrea Staruch, pharmacienne chez GSC. Andrea nous a parlé de son expérience derrière un comptoir de pharmacie et comme pharmacienne-conseil chez GSC.

**Perspective sur les prescriptions (PSLP) : Bonjour Andrea! Merci d'avoir accepté de nous parler de ce sujet un peu complexe et parfois controversé. Tout d'abord, est-il juste de dire que GSC ne sait pas toujours quand un médicament est prescrit hors indication?**

**Andrea :** Oui. Cela dit, comme bon nombre de ces médicaments sont prescrits régulièrement et ne sont pas chers, leur emploi non conforme n'a généralement pas d'incidence sur la santé des membres du régime.

**PSLP : Mais quand on sait qu'un médicament est couramment prescrit hors indication, on en fait un médicament nécessitant une autorisation préalable, non?**

**Andrea :** Effectivement, une demande d'autorisation préalable doit nous être soumise. Après l'avoir examinée, nous approuvons ou rejetons le remboursement. Nous rejetons la plupart de ces demandes; nous ne les approuvons que si l'emploi non conforme est vraiment une norme de soin. Autrement dit, les preuves cliniques doivent être solides et l'emploi doit être cité dans des lignes directrices.

**PSLP : Quand vous exécutez des ordonnances et discutez avec vos patients, constatez-vous que l'emploi non conforme de médicaments est problématique?**

**Andrea :** C'est un énorme problème chez les patients âgés. Beaucoup de ces emplois non conformes sont très préoccupants, et je suis bien placée pour le remarquer parce que je suis une praticienne spécialisée en gériatrie. La réponse de l'organisme aux médicaments diffère beaucoup entre une personne âgée et un jeune adulte, et c'est la même chose pour les enfants. Une même personne peut réagir différemment à un médicament à mesure qu'elle vieillit.

Par exemple, beaucoup d'antipsychotiques sont prescrits aux personnes âgées même quand le patient ne pose pas de risque pour lui-même ni pour autrui. Qui plus est, des études révèlent que les antipsychotiques ne devraient pas être administrés aux personnes âgées. Une issue thérapeutique extrêmement défavorable a été observée chez certains de ces patients, entre autres une augmentation du risque de décès.

**PSLP : Nous avons déjà entendu parler de cela. Pourquoi les antipsychotiques sont-ils si souvent prescrits à mauvais escient?**

**Andrea :** Ces médicaments servent à prendre en charge les problèmes de comportement et la démence. Ils semblent couramment utilisés, et pas seulement chez les gens âgés. Des enfants atteints de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) s'en font prescrire aussi. Récemment, une étude a été publiée sur l'utilisation des antipsychotiques par les personnes aux prises avec des troubles du développement, comme le syndrome de Down et l'autisme.

**PSLP : Si les enfants et personnes âgées sont particulièrement touchés par l'emploi non conforme de ces médicaments, est-ce parce qu'on veut qu'ils soient plus « dociles »?**

**Andrea :** Oui, c'est souvent le cas. On voit fréquemment des patients sous antipsychotiques dans les hôpitaux et centres d'hébergement et soins de longue durée. Quand une personne âgée contracte une infection, elle tend à devenir confuse. Or, les personnes âgées confuses ne sont pas très malléables... J'ai déjà vu une patiente qu'on avait hospitalisée et qui, en fin de compte, avait simplement mal réagi à un antipsychotique. Après avoir cessé de prendre son médicament, elle allait très bien.

**PSLP : Comme pharmacienne, quand vous voyez des situations comme celle-là dans votre pratique – quand par exemple vous voyez une ordonnance d'antipsychotique en sachant que l'emploi non conforme de ces médicaments est un problème chronique –, que faites-vous?**

**Andrea :** C'est souvent un membre de la famille du patient qui me soumet ce type d'ordonnance, et non le patient lui-même. Je vais donc discuter avec la personne qui détient une procuration du patient pour mieux évaluer la situation. Je lui expliquerai également les risques associés au médicament. Elle doit pouvoir prendre une décision éclairée au nom du patient.

**PSLP : Parlez-vous au médecin?**

**Andrea :** Généralement, oui. Je lui demande si la prescription du médicament est vraiment justifiée. Cela dit, si une femme de 85 ans et 80 livres prend soin de son mari et qu'il se montre agressif – parce que les personnes atteintes de démence peuvent être agressives –, je serai probablement un peu plus encline à exécuter l'ordonnance d'antipsychotique de ce patient. Mais si la personne est selon moi tout à fait inoffensive, c'est certain que je vais appeler le médecin.

**PSLP : Passons maintenant à un sujet légèrement différent. Dans le cadre de votre travail chez GSC, vous examinez des demandes d'autorisation préalable. Quelles sont les grandes tendances que vous observez dans l'emploi non conforme de médicaments?**

**Andrea :** En fait, il y a beaucoup de zones grises. Parfois, en présence de certaines maladies dérivées très rares au sujet desquelles aucune recherche n'a été réalisée, le médecin extrapole et se dit qu'un médicament qui sert à traiter une affection connexe pourrait être efficace. Or, comme il ne s'agit pas d'une indication du médicament, nous devons décliner le remboursement. Ça ne veut pas dire que cet emploi se révélerait inefficace s'il faisait l'objet d'une étude clinique, mais simplement que pour l'instant, nous n'avons pas assez de preuves de son efficacité.

**PSLP : Dans quel genre de situation vous dites-vous : « Je comprends pourquoi ils font cela »?**

**Andrea :** Ça dépend si vous faites référence à ma compréhension d'un point de vue professionnel ou émotionnel. Par exemple, on voit beaucoup de patients atteints de cancer qui ont essayé tous les médicaments possibles. Leur médecin, à court d'options, leur en prescrit un de dernier recours. Nous ne rembourserons pas le médicament en question parce qu'il ne sera pas efficace, mais sur le plan émotionnel, je comprends pourquoi le médecin ne veut pas dire à son patient qu'il n'y a plus rien à faire.

L'autre situation à laquelle je pense, c'est quand une indication est étudiée *a posteriori*; je souligne en passant que ce type d'étude est particulièrement fiable. Comme le brevet du médicament est expiré, l'étude n'est pas commanditée par le fabricant. Ces indications, donc, ne recevront jamais d'approbation officielle, parce que le fabricant n'a aucun intérêt financier à en solliciter une auprès de Santé Canada. Il y a de bonnes chances que nous acceptions ces demandes d'autorisation préalable, parce que l'efficacité du médicament s'appuie sur des preuves convaincantes.

**PSLP : Merci, Andrea. C'est un sujet intéressant qui reviendra certainement sur le tapis.**

# REVUE DES MÉDICAMENTS CHEZ GSC

Afin de vous donner un aperçu des médicaments qui pourraient bientôt entraîner des modifications à votre régime, *Perspective sur les prescriptions* traite chaque trimestre de certains médicaments ayant récemment fait l'objet d'une révision par le Comité de pharmacologie et thérapeutique de GSC.

CATÉGORIES DE GSC <sup>1</sup>	NOUVEAU MÉDICAMENT <sup>2</sup>	RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX	COÛT <sup>3</sup>	DÉTAILS SUR LA COUVERTURE <sup>4</sup>
<b>MALADIES RARES</b>				
Produit traditionnel; Spécialité (palier 5)	Ocaliva <sup>MC</sup> (acide obéticholique)	<p>La cholangite biliaire primitive (CBP), autrefois connue sous le nom de cirrhose biliaire primitive, est une maladie chronique, rare et grave du foie. En présence de CBP, le système immunitaire attaque le foie : il en résulte des lésions lentes et progressives aux voies biliaires (petits canaux qui transportent la bile du foie<sup>5</sup>). Normalement, la bile sécrétée par le foie facilite la digestion des lipides (graisses). Quand les canaux biliaires sont endommagés, la bile et d'autres substances ne peuvent donc pas être éliminées et s'accumulent dans le foie. La bile toxique et d'autres substances nocives causent de l'inflammation, ce qui endommage encore davantage le foie. Au fil du temps, la personne atteinte finit par présenter des cicatrices sur le foie (cirrhose), voire une insuffisance hépatique; une greffe de foie peut également s'avérer nécessaire. La CBP, maladie dont la cause exacte est inconnue, touche surtout les femmes de 40 à 60 ans : c'est la principale cause de greffe de foie chez les Canadiennes<sup>5,6</sup>. En 2015, quelque 11 366 personnes ont reçu un diagnostic de CBP<sup>6</sup>.</p> <p>La CBP est une maladie incurable. Toutefois, certains médicaments – dont l'acide ursodésoxycholique (AUDC) – permettent d'imiter la bile sécrétée naturellement par le corps et peuvent être administrés pour ralentir l'évolution de la maladie. Avant la commercialisation d'Ocaliva, l'AUDC était le seul agent homologué au Canada pour le traitement de la CBP. Toutefois, jusqu'à 40 % des patients ne répondent que partiellement au traitement par l'AUDC, et de 5 à 10 % sont incapables de tolérer ce médicament<sup>7,8</sup>.</p> <p>Ocaliva est un agoniste du récepteur farnésioïde X (régulateur clé de l'acide biliaire). Premier médicament de cette classe thérapeutique, il est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la CBP. Ocaliva permet de combler une lacune dans le traitement des adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC lorsqu'administré en association avec l'AUDC ou, en monothérapie, dans le traitement des adultes présentant une intolérance à l'AUDC.</p> <p>Ocaliva, le premier traitement approuvé contre la CBP en plus de 20 ans, s'administre par voie orale une fois par jour.</p>	<p><b>\$\$\$\$</b></p> <p>Environ 36 000 \$ par année</p>	<p>→ RPP pour les médicaments de spécialité</p> <p>→ Autorisation préalable requise</p>

## Notes :

<sup>1</sup> « Produit traditionnel » renvoie habituellement aux composés à petites molécules dérivés de la synthèse chimique et comprend des médicaments qui ne sont pas inscrits à l'annexe D de la *Loi sur les médicaments et drogues*; Spécialité (palier 5) s'entend des médicaments associés à un coût de traitement prévu de 10 000 \$ ou plus par année (certains médicaments dont le coût avoisine ce seuil peuvent également faire partie de cette catégorie si des preuves cliniques le justifient).

<sup>2</sup> De marque (générique)

<sup>3</sup> D'après la liste des prix courants du fabricant. Exclut la marge bénéficiaire des pharmacies et les frais d'exécution. \$ : < 1 000 \$; \$\$ : De 1 000 à 4 999 \$; \$\$\$ : De 5 000 à 9 999 \$; \$\$\$\$ : De 10 000 à 49 999 \$; \$\$\$\$\$ : ≥ 50 000 \$

<sup>4</sup> S'applique à tous les formulaires de médicaments, à moins d'indication contraire. RPP désigne le réseau de pharmacies privilégiées de GSC.

<sup>5</sup> Cholangite biliaire primitive, Fondation canadienne du foie, <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/types/primary-biliary-cirrhosis.aspx>.

<sup>6</sup> Prevalence of Primary Biliary Cholangitis in Canada, First National Study, <http://pbc-society.ca/images/yoshida.pdf>.

<sup>7</sup> Primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2015; 386:1565-75.

<sup>8</sup> FDA approves Ocaliva for rare, chronic liver disease, FDA News Release, <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>.