

**Les médicaments antiangiogéniques  
dans le traitement de la dégénérescence  
maculaire liée à l'âge : enjeux associés à  
leur utilisation dans le contexte québécois**

**Avis  
Janvier 2012**

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

*Rapport rédigé par*  
**Sylvie Bouchard, Alvine Fansi,  
Alicia Framarin et Jean-Marie R. Lance**

*Avec la collaboration de*  
**Anne-Marie Fontaine**

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## ÉQUIPE DE PROJET

### Auteurs

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M.Sc., MBA, Alvine Fansi, M.D., Ph. D., Alicia Framarin, M. Sc., et Jean-Marie R. Lance, M. Sc., avec la collaboration de M<sup>e</sup> Anne-Marie Fontaine

### Direction scientifique

Alicia Framarin, M. Sc.

Directrice scientifique – Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M.Sc.,  
Directrice scientifique – suivi et usage optimal du médicament

### Conseiller scientifique

Jean-Marie R. Lance, M. Sc.

### Recherche documentaire

Alvine Fansi, M.D., Ph. D. et Jean-Marie R. Lance, M. Sc.

## ÉDITION

### Responsable

Diane Guilbault

### Révision linguistique

Andrée Michaud

### Traduction

Jocelyne Lauzière

### Coordination

Véronique Baril et Olivia Jacques

### Graphisme

Magali Bérubé

### Vérification bibliographique

Denis Santerre

---

Publié par la Direction des communications et du transfert de connaissances

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-63889-6 (imprimé)

ISBN 978-2-550-63890-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Les médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : enjeux associés à leur utilisation dans le contexte québécois. ETMIS 2012 ; Vol. 8 : N° 1 : 1-30

---

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport.

## RENSEIGNEMENTS

### Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

1195, avenue Lavigerie, bureau 60  
Québec (Québec) G1V 4N3

Téléphone : 418 643-1339  
Télécopieur : 418 644-8120

Courriel : [inesss@inesss.qc.ca](mailto:inesss@inesss.qc.ca)

Site Web : [inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

2021, avenue Union, bureau 10.083  
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514 873-2563  
Télécopieur : 514 873-1369



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.

# COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

## Membres

---

### M<sup>me</sup> Isabelle Boutin-Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal

### D<sup>re</sup> Nathalie Champoux

- Médecin de famille à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeur agrégé de clinique et chercheur, Département de médecine familiale de l'Université de Montréal

### M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social à l'Université du Québec à Chicoutimi

### M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président du comité de bioéthique du CHU Sainte-Justine
- Professeur associé à la Faculté de théologie et de sciences des religions de l'Université de Montréal

### M. Serge Dumont

- Directeur scientifique du CSSS de la Vieille-Capitale et directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire à l'École de service social de l'Université Laval et chercheur au centre de recherche en oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

### M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont

### M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé au CHU Sainte-Justine

### D<sup>r</sup> Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

### M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine de l'Université McGill
- Chercheur à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas et membre associé du Département d'épidémiologie et biostatistique de l'Université McGill

### M<sup>me</sup> Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

### M<sup>me</sup> Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

### M<sup>me</sup> Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

### D<sup>r</sup> Raghu Rajan

- Oncologue médical au Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et du programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

### D<sup>r</sup> Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine de l'Université Laval

## Membres experts invités

---

### M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

### D<sup>r</sup> Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

### D<sup>r</sup> Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

### D<sup>r</sup> Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

### M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur du Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

## Membres citoyens

---

### M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

### M<sup>me</sup> Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

## Membre observateur MSSS

---

### D<sup>re</sup> Sylvie Bernier

- Directrice de la Direction de la qualité au Ministère de la Santé et des Services sociaux



# TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE .....	i
L'AVIS EN BREF .....	ii
COLLABORATEURS .....	iii
RÉSUMÉ .....	iv
SUMMARY .....	vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	ix
INTRODUCTION .....	1
1 APERÇU GÉNÉRAL DES ENJEUX .....	3
2 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES ENJEUX SELON LES ACTEURS CLÉS .....	5
3 L'USAGE DES ANTI-VEGF EN OPHTALMOLOGIE : UNE PRATIQUE DE PLUS EN PLUS ÉTENDUE .....	24
4 POINTS SAILLANTS .....	25
ANNEXE A Liste des membres du comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA .....	28
ANNEXE B Invitation à faire à faire partie du comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA .....	30
ADDENDA COMITÉ D'EXPERTS DE L'INESSS SUR L'UTILISATION DES ANTI-VEGF POUR LE TRAITEMENT DE LA DMLA <b>Proposition de pistes pour assurer une pratique d'excellence combinée à une utilisation efficace des ressources</b> .....	32

# PRÉFACE



La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie de la rétine qui entraîne une baisse de la vision centrale et peut mener à la cécité. Elle affecterait au Québec environ 300 000 personnes de plus de 50 ans. Sa forme exsudative ou « humide », présente dans 10 à 20 % des cas, se caractérise par une croissance anormale de nouveaux vaisseaux sanguins dans la rétine, appelée néovascularisation. Une protéine (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) serait responsable de cette néovascularisation.

Des agents antiangiogéniques ou anti-VEGF ont été mis au point afin de neutraliser cette protéine. Deux de ces agents sont utilisés au Québec à cette fin en monothérapie, soit le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>) et le bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>). Le Lucentis<sup>MC</sup>, un dérivé de l'Avastin<sup>MC</sup>, est homologué au Canada pour le traitement de la DMLA, alors que l'Avastin<sup>MC</sup>, homologué pour le traitement du cancer colorectal, est utilisé pour la DMLA en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*). Une telle utilisation d'un médicament se retrouve aussi dans le traitement d'autres maladies.

L'Avastin<sup>MC</sup> est utilisé et remboursé par le régime public d'assurance médicaments dans quelques provinces canadiennes, mais l'est également, de différents façons, dans d'autres pays : les raisons qui expliquent le choix de ce médicament tiennent à son utilité clinique, reconnue dans la pratique médicale, et à son faible coût par rapport à celui du Lucentis<sup>MC</sup>. Toutefois, la non-homologation de l'Avastin<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA, les connaissances limitées sur la sécurité de son utilisation, de même que son coût moindre, comportent de nombreux enjeux en ce qui a trait à l'accessibilité des services, à la gestion des ressources humaines, matérielles et financières, à la gestion des mécanismes visant à assurer la sécurité et la qualité des services, et des responsabilités des prestataires de services. Ces enjeux ont également des répercussions sur les plans éthique et juridique.

C'est pourquoi le ministre de la Santé et des Services sociaux, après avoir demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de se pencher sur l'examen des données scientifiques relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la monothérapie antiangiogénique dans le traitement de la DMLA, a voulu aussi obtenir un avis plus approfondi sur les enjeux soulevés par l'utilisation des médicaments anti-VEGF au Québec afin de soutenir la prise de décision relativement à cette pratique. Ajoutons que ce mandat précisait clairement que les travaux ne devaient pas adopter la perspective d'une inscription aux listes de médicaments du régime public. En vue de la préparation de son avis, l'INESSS a formé un comité composé d'experts et de représentants des partenaires directement concernés par cette problématique, notamment les professionnels de la santé, les établissements de santé et les citoyens, pour mieux en saisir les aspects contextuels, influencés au premier chef par le cadre légal et réglementaire en vigueur au Québec.

Le présent avis a pour but d'apporter à tous les décideurs concernés un éclairage pertinent, qui favorisera une pratique d'excellence combinée à une utilisation efficace des ressources. Nous sommes également confiants qu'il profitera non seulement aux personnes affectées par la DMLA, mais aussi à la population en général.

**Juan Roberto Iglesias, m.d., M. Sc.,**  
président-directeur général

## L'AVIS EN BREF

Parmi les options de traitement de la DMLA se retrouve principalement le recours aux médicaments antiangiogéniques, notamment le Lucentis<sup>MC</sup> (ranibizumab) et l'Avastin<sup>MC</sup> (bevacizumab). Le premier est homologué pour la DMLA et d'autres maladies ophtalmiques, alors que l'Avastin<sup>MC</sup> ne l'est pas. Ce dernier médicament est cependant utilisé en dérogation des directives de l'étiquette au Québec, ailleurs au Canada et dans le monde, en raison de son utilité clinique reconnue et de son coût moins élevé. Cette situation soulève pourtant de nombreux enjeux. Sur la base des informations scientifiques synthétisées dans une note informative, et en collaboration avec un comité d'experts et de représentants de ses partenaires constitué à cette fin, l'INESSS analyse de façon détaillée les enjeux liés à cette situation selon la perspective des principaux acteurs concernés.

Sur le plan de l'efficacité, les données probantes démontrent que l'Avastin<sup>MC</sup> n'est pas inférieur au Lucentis<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA. L'innocuité comparative de ces deux médicaments devra toutefois être confirmée par des études de plus grande envergure.

L'accès aux traitements est par ailleurs compromis en raison du fait que les deux médicaments ne sont pas offerts dans tous les centres hospitaliers et cliniques d'ophtalmologie. Les coûts du traitement en centre hospitalier sont couverts dans tous les cas. Hors établissement, la personne traitée devra déboursier un certain montant pour le Lucentis<sup>MC</sup>, cela en fonction des règles fixées par son régime d'assurance, alors que, selon une mesure ministérielle, aucuns frais ne sont actuellement imposés pour l'Avastin<sup>MC</sup>. Le coût élevé du Lucentis<sup>MC</sup> entraîne pour sa part des problèmes d'accessibilité financière pour les personnes traitées, de même qu'il a des conséquences budgétaires importantes pour les établissements et les régimes publics et privés d'assurance. L'Avastin<sup>MC</sup> est moins coûteux, mais pourrait être associé à un risque plus élevé d'effets indésirables majeurs, bien que ceux-ci soient peu fréquents.

L'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> entraîne des enjeux de qualité technique et logistique. Sa présentation commerciale n'étant pas adaptée à l'injection intravitréenne, il exige des pharmaciens préparateurs le respect de normes strictes de qualité, que ce soit dans son conditionnement ou sa distribution, cela afin de réduire les risques de contamination et de limiter les effets indésirables. Ces exigences sont actuellement remplies au Québec. Quant au Lucentis<sup>MC</sup>, les directives de l'étiquette facilitent son utilisation sécuritaire.

La personne traitée doit recevoir toute l'information nécessaire sur la nature et les conséquences des traitements utilisant l'un ou l'autre de ces médicaments, afin de pouvoir déterminer avec le médecin traitant quelle est la meilleure option thérapeutique pour elle, et ainsi accorder son consentement éclairé. Dans le choix du traitement, les professionnels et les établissements de santé doivent pour leur part tenir compte des enjeux liés à leurs responsabilités professionnelles et des enjeux éthiques que l'utilisation de ces médicaments peut soulever, que ce soit au regard de la personne traitée ou du système de santé en général.

Grâce à leur expérience et à leur connaissance du milieu, les membres du comité d'experts ont contribué à la formulation de pistes de solution au regard des différents enjeux soulevés, cela en vue d'assurer une pratique optimale combinée à une utilisation efficiente des ressources. Les solutions additionnelles qu'ils ont proposées sont présentées dans un *addenda* qui complète le présent avis (joint à la fin du document).

En conclusion, à la lumière des précisions apportées par l'INESSS sur l'ensemble de ces enjeux, il appartient à tous les acteurs clés concernés de prendre les décisions qui s'imposent quant à l'utilisation du médicament qui sera le plus approprié pour la santé et le bien-être, tant sur le plan individuel que collectif. Comme la recherche se poursuit, que d'autres médicaments anti-VEGF seront commercialisés et que de nouvelles indications sont approuvées en ophtalmologie, le présent avis devra être revu lorsque des données scientifiques plus récentes seront disponibles.

# COLLABORATEURS

L'INESSS tient à remercier les associations, organismes et établissements du réseau de la santé et des services sociaux, ainsi que les membres du Comité scientifique permanent de l'INESSS, qui l'ont aidé à constituer le Comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA ou qui ont participé aux travaux du Comité. L'INESSS remercie tout particulièrement les participants qui ont partagé avec lui leurs préoccupations et leurs points de vue. La liste des participants peut être consultée à l'annexe A.

## Divulgarion de conflits d'intérêts

Dre Marie Girard, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement pour un voyage ainsi qu'un versement d'honoraires de la part de Roche pour une communication orale, au cours des deux dernières années.

M. Jude Goulet, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires de la part de Servier et de Sandoz, dans le cadre de la formation de représentant, au cours des deux dernières années. Il déclare également avoir reçu un financement ou un versement d'honoraires de la part de Hoffmann LaRoche pour révision de monographie.

Dr Michael Kapusta, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires de la part de Novartis pour l'organisation ou la réalisation de communications orales ou écrites au cours des deux dernières années.

Dr Éric Tourville, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires de la part de Novartis, au cours des deux dernières années. Il déclare également avoir reçu, au cours des cinq dernières années, une rémunération à titre de consultant ou d'expert de la part de Novartis, d'Allergan et de Bayer, une rémunération pour des charges académiques de la part de Novartis et de Pfizer et un financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche de la part de Novartis.

Mme Isabelle Tremblay, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires de la part de Pfizer et de Roche pour la présentation des communications sur des sujets autres que l'ophtalmologie au cours des deux dernières années.

## Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des experts ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

# RÉSUMÉ

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie de la rétine qui entraîne une baisse de la vision centrale et peut mener à la cécité. La forme exsudative ou « humide » de la maladie est moins fréquente mais plus grave que la forme atrophique ou « sèche »; elle est responsable de 90 % des pertes de vision importantes dues à la DMLA.

Trois options de traitements permettent de réduire la progression de la DMLA exsudative : la photocoagulation au laser, la thérapie photodynamique et les agents antiangiogéniques. Ces derniers sont des anticorps qui neutralisent une protéine clé (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) responsable de la néovascularisation (croissance anormale de vaisseaux sanguins) dans la rétine des sujets atteints de la DMLA. Les agents (anti-VEGF) utilisés en monothérapie en vue de contrer la néovascularisation sont le pegaptanib (Macugen<sup>MC</sup>), le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>) et le bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>). Notons toutefois que le Macugen<sup>MC</sup> n'est pratiquement plus utilisé au Québec.

Le Lucentis<sup>MC</sup> est homologué au Canada pour le traitement de la DMLA, alors que l'Avastin<sup>MC</sup>, l'étant pour le traitement du cancer colorectal et de certains autres cancers, est également employé pour le traitement de la DMLA, en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*). Les deux médicaments sont produits par le même fabricant et celui-ci n'a pas manifesté l'intention de demander l'homologation de l'Avastin<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA. Au Québec comme ailleurs, l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA a commencé avant l'homologation du Lucentis<sup>MC</sup> et, en raison de son utilité clinique reconnue, le recours à l'Avastin<sup>MC</sup> est resté ancré dans la pratique, même si son efficacité et son innocuité au regard de la DMLA n'avaient pas fait l'objet d'études comparatives. Toutefois, l'utilisation d'un médicament en dérogation des directives de l'étiquette se retrouve aussi dans le traitement d'autres maladies.

Les données scientifiques sur l'efficacité, l'innocuité et le coût des anti-VEGF, notamment le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>) et le bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>), sont abordées de façon plus détaillée dans la note préparatoire au présent document. Cette note préparée par l'INESSS à la demande du ministre de la Santé et des Services sociaux fait suite à la publication de la première étude d'envergure comparant les deux médicaments (l'étude CATT : Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials). Par ailleurs, des préoccupations quant à la sécurité de la préparation de l'Avastin<sup>MC</sup> lorsque celui-ci est utilisé sous forme d'injection intravitréenne avaient déjà été soulevées, avant les récentes alertes lancées par la Food and Drug Administration, aux États-Unis, sur ce point particulier.

Comme le ministre désirait que toutes les parties concernées au Québec puissent bénéficier d'une information qui les aiderait à faire des choix éclairés quant à l'utilisation des antiangiogéniques dans le traitement de la DMLA, il a également demandé à l'INESSS un avis sur cette problématique. À cette fin, l'INESSS a mis sur pied un comité d'experts et de représentants de ses partenaires du réseau pour l'aider à mettre en lumière les aspects contextuels et les enjeux de cette pratique. La demande du ministre précisait que ces travaux ne devaient pas adopter la perspective d'une inscription aux listes de médicaments du régime public.

Même s'il est utilisé et remboursé par le régime public dans quelques provinces canadiennes en raison de son faible coût, le fait que l'Avastin<sup>MC</sup> ne soit pas homologué pour le traitement de la DMLA, combiné aux connaissances limitées sur la sécurité de son utilisation, soulève des enjeux autant financiers que budgétaires, éthiques, techniques, logistiques, légaux et organisationnels, cela sans oublier les enjeux liés à l'accessibilité du médicament et à la qualité des traitements. Ces nombreux enjeux se déclinent différemment selon les principaux acteurs concernés au Québec, soit les personnes atteintes de la DMLA, les médecins, les pharmaciens, les gestionnaires d'établissements, les gestionnaires régionaux et les autorités ministérielles.

En bref, le Lucentis<sup>MC</sup> est homologué par Santé Canada pour le traitement de la DMLA alors que l'Avastin<sup>MC</sup> ne l'est pas. Sur le plan de l'efficacité, des données probantes démontrent que l'Avastin<sup>MC</sup> n'est pas inférieur au Lucentis<sup>MC</sup>. Par contre, le profil d'innocuité de l'Avastin<sup>MC</sup> reste encore à être confirmé. Le problème de sécurité découle du fait que la présentation commerciale de ce médicament n'est pas adaptée à l'injection intravitréenne et qu'elle entraîne des manipulations non prévues dans la description du produit.

Pour réduire au minimum les risques de contamination du produit et les effets indésirables qui pourraient lui être associés, la préparation et le conditionnement préalable de l'Avastin<sup>MC</sup> doivent être effectués dans des conditions strictes de stérilité et un mécanisme sécuritaire de distribution doit être prévu pour maintenir la chaîne de froid. Des normes de qualité encadrent déjà la préparation de produits stériles en pharmacie et l'expérience actuelle au Québec montre que ces exigences sont remplies par les pharmaciens communautaires et d'établissements de santé. En ce qui a trait au Lucentis<sup>MC</sup>, sa présentation est telle qu'il permet un conditionnement extemporané et que seule la chaîne de froid doit être maintenue jusqu'au moment de l'administration par injection intravitréenne.

La note préparatoire que nous avons produite faisait état des enjeux liés à l'accessibilité de l'un ou l'autre des médicaments mentionnés, que ce soit sur le plan financier ou en raison de leur disponibilité, et précisait que l'analyse de ces enjeux devait être approfondie. Alors que le Lucentis<sup>MC</sup> est un médicament assuré par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) (et par la plupart des assureurs privés) comme médicament d'exception, l'Avastin<sup>MC</sup>, bien qu'il soit utilisé dans la pratique médicale courante, ne peut être inscrit au RPAM, puisqu'il s'agit d'un médicament non homologué. Un traitement d'Avastin<sup>MC</sup> coûterait environ 30 fois moins cher qu'un traitement de Lucentis<sup>MC</sup>, mais si ces médicaments sont administrés dans un centre hospitalier, aucuns frais ne sont imposés à la personne traitée. Hors établissement, le montant déboursé par le patient pour le Lucentis<sup>MC</sup> dépend des règles fixées par son régime d'assurance ; par contre, en raison d'une entente informelle entre l'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), la personne traitée ne débourse rien pour l'Avastin<sup>MC</sup> obtenu dans une pharmacie préparatrice pour usage professionnel par le médecin qui effectue l'injection intravitréenne.

En plus des problèmes d'accessibilité financière pour les personnes traitées, le coût élevé du Lucentis<sup>MC</sup> entraîne des conséquences budgétaires importantes pour les établissements et les régimes publics et privés d'assurance ; l'Avastin<sup>MC</sup> est beaucoup moins dispendieux, mais son utilisation pourrait être associée à un risque plus élevé d'effets indésirables majeurs, bien que ceux-ci restent relativement peu fréquents. À moins que les conseils d'administration des établissements n'aient adopté et signé une résolution

officielle concernant l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA, ces effets indésirables pourraient obliger les établissements à verser des compensations financières, le cas échéant. Quoi qu'il en soit, les décideurs sont confrontés à des choix difficiles quant à l'utilisation efficiente des ressources actuelles.

Dans le présent avis, l'INESSS examine également, pour les deux médicaments étudiés, les différents enjeux liés aux responsabilités de tous les acteurs concernés, de même que les enjeux juridiques et éthiques possibles. Ces principaux enjeux découlent pour la plupart des dispositions de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (LSSSS), de la Loi médicale et de la Loi sur la pharmacie, ainsi que des règlements et codes qui leur sont associés, notamment les codes de déontologie des médecins et des pharmaciens. Une attention particulière a été portée au droit des personnes traitées de recevoir des services adéquats sur le plan scientifique, de façon personnalisée et sécuritaire, et à leur droit d'être informées des différentes options de traitements des risques et des effets secondaires qui leur sont généralement associés, cela afin de pouvoir accorder leur consentement de façon éclairée par rapport à l'un ou l'autre type de traitement.

L'analyse rend compte également de l'influence majeure qu'aura l'homologation récente par Santé Canada de nouvelles indications pour le Lucentis<sup>MC</sup>, soit l'œdème maculaire associé à la rétinopathie diabétique et à l'occlusion veineuse centrale. Ces maladies, tout comme la DMLA, sont associées au vieillissement et il est très probable que le fabricant de ce médicament dépose auprès de l'INESSS une demande d'inscription au RPAM. De plus, certaines compagnies pharmaceutiques travaillent actuellement à la mise au point d'autres médicaments anti-VEGF et certains d'entre eux sont déjà sur le point d'être homologués dans d'autres pays. Dans ces conditions, on peut s'attendre à une augmentation de l'administration intravitréenne d'anti-VEGF, de sorte que les enjeux soulevés par leur utilisation prendront de l'ampleur. Entre-temps, il sera important d'assurer une veille sur de grandes études en cours, dont certaines fourniront de nouvelles données scientifiques sur les effets indésirables de l'Avastin<sup>MC</sup>. Le présent avis devra être revu lorsque les données scientifiques issues de ces études seront disponibles.

En outre, sur la base des enjeux cernés, de leur expérience et de leur connaissance du milieu, les membres du Comité d'experts ont aussi proposé quelques autres pistes de solution pour assurer une pratique optimale combinée à une utilisation efficiente des ressources. Elles méritent un examen attentif en raison des conséquences qu'elles peuvent avoir sur la pratique, tant à court terme que dans les années à venir. Puisqu'elles sont propres aux membres de ce comité, ces solutions additionnelles sont présentées dans un *addenda*, qui complète le présent avis (joint à la fin du présent document).

En conclusion, par l'analyse comprise dans le présent avis, l'INESSS, en collaboration avec le Comité d'experts sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA au Québec, a voulu jeter un éclairage aussi pertinent que possible sur l'ensemble des enjeux soulevés par cette utilisation. Il appartient maintenant à toutes les parties concernées de prendre les décisions qui s'imposent quant à l'utilisation du médicament qui sera le plus approprié pour la santé et le bien-être, tant sur le plan individuel que collectif.

# SUMMARY

## ANTI-ANGIOGENIC DRUGS IN THE TREATMENT FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: ISSUES ASSOCIATED WITH THEIR USE IN QUÉBEC – NOTICE

Age-related macular degeneration (AMD) is a retinal disease that causes a loss of central vision potentially leading to blindness. The exudative or wet form of the disease is less common but more serious than the atrophic or dry form of the disease, and is responsible for 90% of major vision loss due to AMD.

Three treatment options slow the progression of exudative AMD: laser photocoagulation, photodynamic therapy and anti-angiogenic agents. These agents are antibodies that inhibit a key protein (vascular endothelial growth factor, VEGF) responsible for neovascularization (abnormal growth of blood vessels) in the retinas of subjects with AMD. The anti-VEGF agents used in monotherapy to inhibit neovascularization are pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin). It should be noted that Macugen is virtually no longer used in Québec.

Lucentis has been approved in Canada for the treatment of AMD, whereas Avastin, approved for the treatment of colorectal cancer and certain other cancers, is also used as an off-label treatment for AMD. Both drugs are produced by the same manufacturer, which has not shown any intention to apply for approval of Avastin to treat AMD. In Québec as elsewhere, the use of Avastin for the treatment of AMD began before Lucentis was approved, and, owing to its recognized clinical benefit, the use of Avastin has remained firmly rooted in practice even though its efficacy and safety for AMD had not been proven in clinical studies. However, such off-label use of medication can be found also in the treatment of other diseases.

Scientific evidence on the efficacy, safety and cost of anti-VEGF agents, especially ranibizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin), is addressed in greater detail in the note preparatory to this document.

This note, prepared by INESSS at the request of the Minister of Health and Social Services, followed the publication of the first major study comparing the two drugs (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials, CATT). Moreover, concerns over the safety and preparation of Avastin when used in the form of an intravitreal injection had already been raised before the recent warning letters

issued by the U.S. Food and Drug Administration regarding this particular issue.

Given that the Minister wanted all parties concerned in Québec to have access to information that would help them make informed decisions regarding the use of anti-angiogenic agents in the treatment of AMD, he also asked INESSS for an advisory opinion on this issue. INESSS therefore formed a committee of experts and representatives of its network partners to help shed light on the contextual aspects and issues related to this practice. The Minister's request indicated that this work should not adopt the perspective of entering these agents on the public medication lists.

Even if Avastin is used and covered by public insurance plans in a few Canadian provinces because of its low cost, the fact that it has not been approved for the treatment of AMD, combined with the limited evidence on its safe use, raises not only financial but also ethical, technical, logistical, legal and organizational issues, not to mention issues linked to drug accessibility and treatment quality. These numerous issues differ according to the main stakeholders concerned in Québec, that is, people with AMD, physicians, pharmacists, institutional administrators, regional administrators and ministry authorities.

In short, Lucentis has been approved by Health Canada for the treatment of AMD, while Avastin has not been approved. With regard to efficacy, evidence shows that Avastin is not inferior to Lucentis. However, Avastin's safety profile remains to be confirmed. The problem with safety arises from the fact that the commercial presentation of this drug is not adapted to intravitreal injections and includes handling not provided for in the product description.

For the purpose of minimizing the risks of product contamination and the potential adverse effects associated with them, the preparation and re-packaging of Avastin must be performed under strict sterile conditions, and a safe distribution mechanism must be planned to ensure the cold chain. Quality standards already govern the preparation of sterile products in pharmacies, and Québec's current experience shows

that these requirements are being met by community and health care institution pharmacists. As for Lucentis, its presentation allows for extemporaneous preparation and only the cold chain must be maintained until the time of intravitreal injection.

The preparatory note that we produced reported on the issues related to the accessibility of either of the drugs mentioned, whether related to their affordability or their availability, and indicated that further analysis of these issues was required. While Lucentis is covered as an exceptional medication by the Public Prescription Drug Insurance Plan (*régime public d'assurance médicaments*, RPAM) (and by most private insurers), Avastin, although used in current medical practice, may not be entered on the list of the RPAM because it is not an approved drug. Treatment with Avastin costs approximately 30 times less than treatment with Lucentis, but if it is administered in a hospital centre, it is not charged to treated people. In non-institutional facilities, the amount paid by patients for Lucentis depends on the rules set by their insurance plans; however, owing to an informal agreement between the Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ) and the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), treated people do not pay anything for Avastin received in a compounding pharmacy for professional use by a physician providing intravitreal injections.

In addition to the problems of affordability for treated people, the high cost of Lucentis leads to major budgetary consequences for institutions and for public and private insurance plans. Avastin is much less expensive, but its use could potentially be associated with a greater risk for major adverse effects, even though these remain relatively uncommon. Unless institutional boards of directors have adopted and signed official resolutions concerning the use of Avastin for the treatment of AMD, these adverse effects could oblige the institutions to pay compensation, where applicable. Be that as it may, decision makers are faced with difficult choices regarding the efficient use of current resources.

In this notice, INESSS also examined, for both drugs studied, the different issues related to the responsibilities all of the stakeholders concerned, along with the potential legal and ethical issues. These major issues arise mainly from the provisions of the Act Respecting Health Services and Social Services, the Medical Act, and the Pharmacy Act, as well as from their associated regulations and codes, especially

the codes of ethics governing physicians and pharmacists. Special attention was paid to the right of treated people to receive scientifically appropriate services in personalized and safe manner, and to their right to be informed of the different treatment options, along with their generally associated risks and side effects, so that they may give their informed consent to any one of these types of treatments.

The analysis also reported on the major impact that will result from Health Canada's recent approval for the use of Lucentis for new indications, diabetic macular edema and retinal vein occlusion. These diseases, like AMD, are associated with aging, and it is highly likely that the manufacturer of this drug will submit an application to INESSS to enter the drug on the list of the RPAM. Furthermore, certain pharmaceutical companies are currently developing other anti-VEGF drugs, and some of these drugs are on the verge of being approved in other countries. In these circumstances, we can expect an increase in the intravitreal administration of anti-VEGF agents, such that the issues raised by their use will also become more prevalent. In the meantime, it would be important to keep a watch on the major studies underway, some of which will provide new scientific evidence on the adverse effects of Avastin. This notice should be reviewed when the scientific evidence from these studies becomes available.

Furthermore, on the basis of the identified issues and expert members' experience and knowledge of the field, the expert committee proposed a few other possible solutions to ensure its best use, combined with the efficient use of resources. These deserve careful examination, given the consequences they may have on practice both in the short term and in the years to come. Since these additional solutions were proposed by the members of this committee, they are presented in an addendum to this notice .

In conclusion, with the analysis presented in this advisory opinion, INESSS, in collaboration with the expert committee on the use of anti-VEGF agents for the treatment of AMD in Québec, hoped to shed as much light as possible on all the issues raised by their use. It is now up to all the parties concerned to make the necessary decisions regarding the use of either of these drugs that will be the most appropriate for health and well-being on both an individual and a collective level.

# SIGLES ET ABRÉVIATIONS

art.	article (en relation avec L.R.Q.)
c.	chapitre (en relation avec L.R.Q.)
CATT	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
CMDP	Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
DMLA	dégénérescence maculaire liée à l'âge
FARPOQ	Fonds d'assurance responsabilité professionnelle de l'Ordre des pharmaciens du Québec
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
L.R.Q.	Lois refondues du Québec
LSSSS	Loi sur les services de santé et les services sociaux
<sup>MC</sup>	marque de commerce
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PEM	Plan d'effectifs médicaux
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
PREM	Plan régional d'effectifs médicaux
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	régime public d'assurance médicaments
RUIS	réseau universitaire intégré de santé
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

# INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie de la rétine qui entraîne une baisse de la vision centrale et peut mener à la cécité. La forme exsudative ou « humide » de la maladie est moins fréquente mais plus grave que la forme atrophique ou « sèche » ; elle est responsable de 90 % des pertes de vision importantes dues à la DMLA.

Trois options de traitements permettent de réduire la progression de la DMLA exsudative : la photocoagulation au laser, la thérapie photodynamique et les agents antiangiogéniques. Ces derniers sont des anticorps qui neutralisent une protéine clé (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) responsable de la néovascularisation (croissance anormale de vaisseaux sanguins) dans la rétine des sujets atteints de la DMLA. Les agents (anti-VEGF) utilisés en monothérapie en vue de contrer la néovascularisation sont le pegaptanib (Macugen<sup>MC</sup>), le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>) et le bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>). Notons toutefois que le Macugen<sup>MC</sup> n'est pratiquement plus utilisé au Québec. Le Lucentis<sup>MC</sup> est homologué au Canada pour le traitement de la DMLA, alors que l'Avastin<sup>MC</sup>, homologué pour le traitement du cancer colorectal et de certains autres cancers, est également utilisé pour la DMLA en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*). Une telle utilisation d'un médicament se retrouve aussi dans le traitement d'autres maladies.

Au Québec comme ailleurs, l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA a commencé avant l'homologation du Lucentis<sup>MC</sup> et, en raison de son utilité clinique reconnue, le recours à ce médicament est resté ancré dans la pratique, même si son efficacité et son innocuité au regard de la DMLA n'ont pas fait l'objet d'études comparatives. De plus, comme sa présentation n'est pas adaptée à l'injection intravitréenne, ce médicament exige des pharmaciens préparateurs le respect de normes strictes de qualité, que ce soit lors de son conditionnement ou au moment de sa distribution. La publication de la première étude d'envergure comparant les deux médicaments (l'étude CATT : Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) a amené l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à produire, à la demande du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, une note préparatoire au présent avis sur l'efficacité, l'innocuité et les coûts du traitement de la DMLA à l'aide d'agents antiangiogéniques. Cette note conclut que l'Avastin<sup>MC</sup> n'est pas inférieur au Lucentis<sup>MC</sup> sur le plan de l'efficacité à court terme, mais que son profil d'innocuité reste à confirmer, d'autant plus que des cas d'infections oculaires graves associées aux injections intravitréennes d'Avastin<sup>MC</sup> ont été récemment rapportés dans les médias états-uniens et ont donné lieu à une alerte de la Food and Drug Administration (FDA) avisant les professionnels de ces risques infectieux<sup>1</sup>. Par ailleurs, l'écart de coût entre les deux médicaments ne laisse pas indifférents les fournisseurs et les tiers payeurs publics et privés de services de santé dans le monde, puisqu'un traitement d'Avastin<sup>MC</sup> coûterait environ 30 fois moins qu'un traitement de Lucentis<sup>MC</sup>.

De plus, l'élargissement des indications, associé au vieillissement de la population, laisse entrevoir une augmentation du nombre de personnes qui pourront bénéficier d'un traitement aux anti-VEGF. De fait, au plan des indications, le Lucentis<sup>MC</sup> est déjà approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'œdème maculaire relié à l'occlusion veineuse

1 Information disponible à : <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm270296.htm>

rétinienne et à la rétinopathie diabétique. En outre, au moins un autre anti-VEGF a déjà été soumis pour approbation par la FDA pour des indications en ophtalmologie.

Même s'il est utilisé et remboursé par le régime public d'assurance dans quelques provinces canadiennes en raison de son faible coût, la non-homologation de l'Avastin<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA et les connaissances limitées sur la sécurité de son utilisation soulèvent des enjeux autant financiers que budgétaires, éthiques, techniques, logistiques, légaux et organisationnels, cela sans oublier les enjeux liés à l'accessibilité du médicament et à la qualité des traitements. Le présent avis, demandé par le ministre de la Santé et des Services sociaux, a été préparé par l'INESSS en collaboration avec un comité d'experts et des partenaires du réseau (voir l'annexe A). Il apporte un nouvel éclairage sur les enjeux entourant l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement la DMLA en s'appuyant sur les données scientifiques analysées dans une note préparatoire produite par l'INESSS, sur le cadre légal et réglementaire en vigueur au Québec et sur d'autres aspects contextuels mis en lumière par les membres du Comité d'experts.

L'utilisation courante des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA soulève de nombreux enjeux, qui se déclinent différemment selon les principaux acteurs concernés au Québec, soit les personnes atteintes de la DMLA, les médecins, les pharmaciens, les gestionnaires d'établissements, les gestionnaires régionaux et les autorités ministérielles. Ces enjeux sont illustrés dans la figure 1. Avant de les examiner en détail, en voici un aperçu général.

L'efficacité et l'innocuité des médicaments, la sécurité de la préparation et de l'administration, le coût et l'accessibilité du traitement sont au cœur de la problématique étudiée. Selon les données probantes disponibles, l'efficacité comparative du Lucentis<sup>MC</sup> et de l'Avastin<sup>MC</sup> représente un enjeu moins critique, ce qui permet au médecin de privilégier le médicament qui répond le mieux aux besoins du patient. Par contre, les données restent encore incomplètes sur l'innocuité de l'Avastin<sup>MC</sup>. Comme l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA se fait en dérogation des directives de l'étiquette, cela soulève un enjeu majeur sur le plan de la **sécurité**.

L'enjeu d'ordre **économique**, qui découle d'un écart important dans le coût des deux médicaments, entraîne des conséquences quant au **lieu où** l'injection intravitréenne sera faite et des implications budgétaires pour la personne traitée, les établissements, les agences régionales et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Ces contraintes financières et physiques posent aux personnes dont l'état requiert ce traitement un défi majeur en ce qui a trait à l'**accessibilité** du médicament.

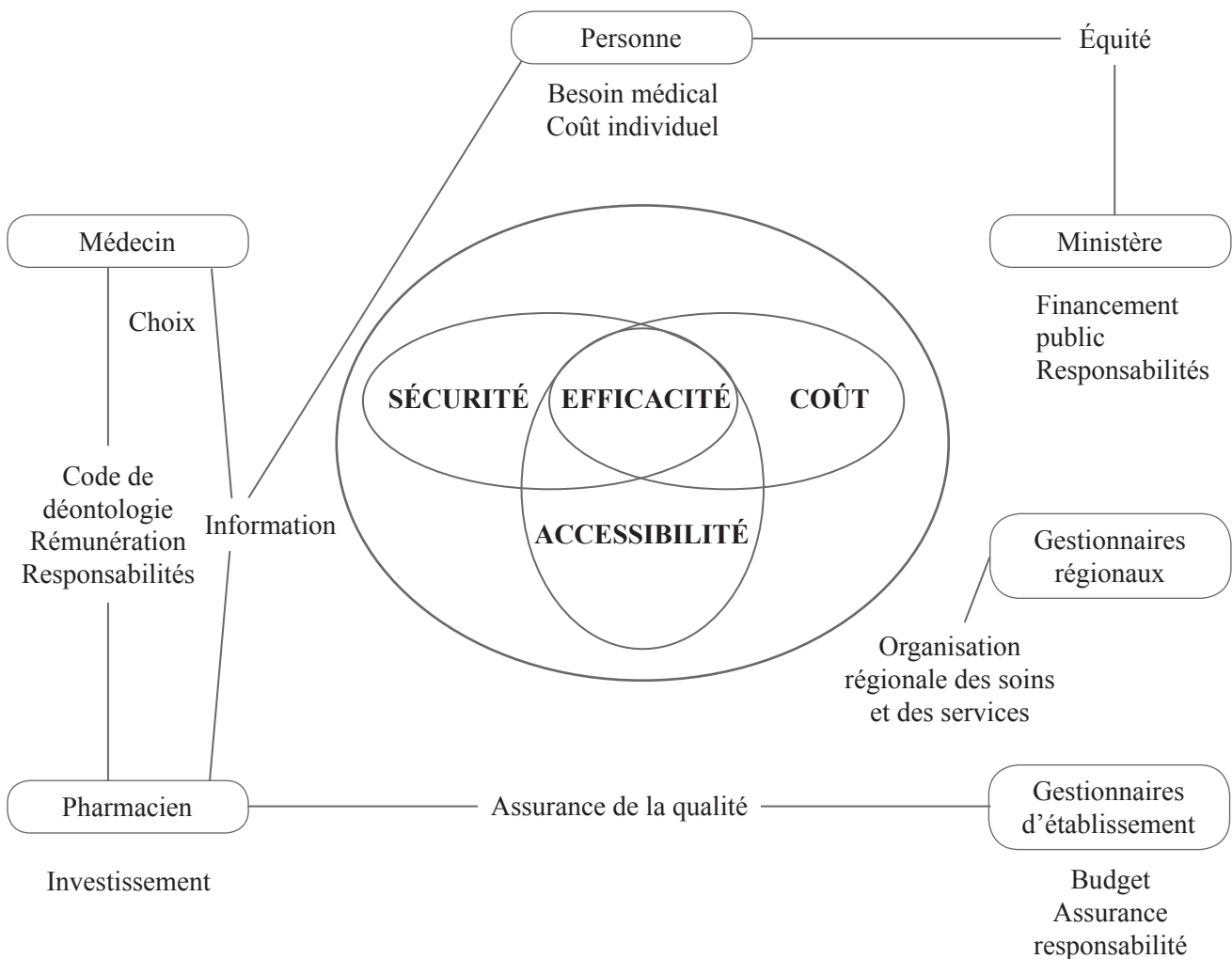
Les préoccupations qui entourent l'innocuité de l'Avastin<sup>MC</sup> et la sécurité de ses manipulations aux fins d'injection intravitréenne exigent, sur le plan **éthique**, que l'on fournisse au patient une information appropriée sur les risques particuliers liés à l'utilisation de ce médicament avant d'obtenir son consentement au traitement. Toutefois, les enjeux éthiques se révèlent beaucoup plus larges, puisqu'ils concernent les choix et les compromis qu'il faut faire, tant individuellement que collectivement, pour atteindre des objectifs précis sur le plan de la santé et du bien-être, et pour offrir des services équitables malgré les ressources limitées dont nous disposons. Ces enjeux englobent notamment l'évaluation des risques et des bénéfices des différentes options thérapeutiques en vue de parvenir à un équilibre ; l'équité d'accès aux injections intravitréennes en établissement ou en clinique médicale, quelle que soit la région de résidence ; la répartition équitable des ressources consacrées aux différentes maladies; l'allocation des ressources intra-établissements, intrarégionales et interrégionales ; les mécanismes d'inclusion des médicaments et des actes médicaux dans les régimes publics ; la répartition du budget de l'État entre ses différentes missions, dont la santé et les services sociaux. Ces choix et ces compromis doivent par ailleurs tenir compte des choix sociétaux reflétés par les lois et les règlements en vigueur.

La prestation de soins sécuritaires et accessibles entraîne des conséquences sur **l'organisation des soins et des services, tant** sur le plan technique que logistique. Elle a aussi des répercussions sur les structures matérielles et spécialisées (équipement), sur l'expertise requise et sur le lieu où seront offerts les services, c'est-à-dire en établissement de santé ou en clinique médicale, ce qui exige notamment que l'on prévienne des mécanismes

en vue d'assurer la qualité des services. Toute prestation de services, particulièrement si un médicament est utilisé en dérogation des directives de l'étiquette, a un impact direct sur les **responsabilités** des différentes parties concernées à l'égard du choix du traitement et de sa qualité, de même que sur les aspects **juridiques et légaux** qui y sont associés, particulièrement si le patient subit des dommages corporels à la suite de son traitement.

Dans les pages qui suivent, nous tentons de préciser les enjeux les plus importants pour chacune des parties concernées, en mentionnant quelles sont leurs conséquences selon le médicament utilisé. L'argumentaire auquel nous avons recours s'appuie sur le cadre légal propre à chacune des parties prenantes. Dans la suite de cette analyse, nous tenons pour acquis que le médecin, après évaluation de toutes les options thérapeutiques, a choisi d'administrer un médicament anti-VEGF.

**Figure 1 Nature des enjeux liés au traitement de la DMLA avec un anti-VEGF**



## DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES ENJEUX SELON LES ACTEURS CLÉS

### La personne

#### *Cadre légal*

Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-4.2)

- « La raison d’être des services est la personne qui les requiert » (art. 3).
- « Toute personne a le droit de recevoir des services de santé et des services sociaux adéquats sur les plans à la fois scientifique, humain et social, avec continuité et de façon personnalisée et sécuritaire » (art. 5).
- « Toute personne a le droit de choisir le professionnel ou l’établissement duquel elle désire recevoir des services de santé ou des services sociaux.  
« Rien dans la présente loi ne limite la liberté qu’a un professionnel d’accepter ou non de traiter une personne » (art. 6).
- « Toute personne dont la vie ou l’intégrité est en danger a le droit de recevoir les soins que requiert son état. Il incombe à tout établissement, lorsque demande lui en est faite, de voir à ce que soient fournis ces soins » (art. 7).
- « Tout usager des services de santé et des services sociaux a le droit d’être informé sur son état de santé et de bien-être, de manière à connaître, dans la mesure du possible, les différentes options qui s’offrent à lui ainsi que les risques et les conséquences généralement associés à chacune de ces options avant de consentir à des soins le concernant.
- « Il a également le droit d’être informé, le plus tôt possible, de tout accident survenu au cours de la prestation de services qu’il a reçus et susceptible d’entraîner ou ayant entraîné des conséquences sur son état de santé ou son bien-être ainsi que des mesures prises pour contrer, le cas échéant, de telles conséquences ou pour prévenir la récurrence d’un tel accident » (art. 8).

Loi sur l’assurance maladie (L.R.Q., c. A-29)

- « Le coût des services suivants qui sont rendus par un professionnel de la santé est assumé par la Régie pour le compte de toute personne assurée, conformément aux dispositions de la présente loi et des règlements :  
« a) tous les services que rendent les médecins et qui sont requis au point de vue médical (...) » (art. 3).

Loi sur l’assurance médicaments : L.R.Q., c. A-29-01

- « Le régime général a pour objet d’assurer à l’ensemble de la population du Québec un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l’état de santé des personnes.  
« À cette fin, il prévoit une protection de base à l’égard du coût de services pharmaceutiques et de médicaments et exige des personnes ou des familles qui en bénéficient une participation financière tenant compte notamment de leur situation économique » (art. 2).

Loi sur l’assurance-hospitalisation (L.R.Q., c. A.28) et Règlement d’application (c. A-8, r.1)

- « Les services assurés sont fournis gratuitement par un centre hospitalier aux résidents pour la période durant laquelle de tels services sont médicalement nécessaires à l’exception des contributions exigibles en vertu de l’article 159 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-5) » (c.A-8, r.1 art. 2).

**Enjeu relatif à l'accessibilité des soins** : actuellement, selon le médicament antiangiogénique requis, on observe des différences dans l'accès au traitement selon l'endroit où la personne atteinte de DMLA se présente :

- Lucentis<sup>MC</sup> : ce traitement n'est pas offert dans tous les centres hospitaliers, mais il l'est dans les cliniques médicales pour les personnes admissibles ; l'accès à ce médicament est variable selon les milieux et les régions.
- Avastin<sup>MC</sup> : ce médicament est offert dans certains centres hospitaliers et cliniques médicales et il constitue quelquefois la seule option possible.

À partir du 1<sup>er</sup> juin 2012, la situation pourrait changer puisque le MSSS a indiqué sa volonté de ramener dans les centres hospitaliers le service d'injection intravitréenne de médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la DMLA.

**Enjeu financier** : le traitement de la DMLA dans un centre hospitalier est habituellement gratuit ; il en est de même pour les services médicaux assurés fournis dans une clinique médicale ; toutefois, la participation financière de la personne visée, établie notamment en fonction de sa situation économique, est exigée pour les services pharmaceutiques et pour les médicaments obtenus dans une pharmacie communautaire. Cette participation pourrait diminuer l'accès au traitement de certaines personnes.

- Lucentis<sup>MC</sup> : ce médicament est gratuit s'il est administré dans un centre hospitalier ; dans une clinique médicale, comme le médicament est inscrit sur la liste des médicaments assurés (régimes public et privé), la personne assurée est responsable de son acquisition : *a*) dans le régime public, une participation financière est exigée pour la franchise et la coassurance si la contribution annuelle maximale de la personne (pour l'ensemble de ses médicaments) n'est pas atteinte, *b*) si la personne est couverte par un régime privé, on exigera de sa part une contribution variable (soit un pourcentage du coût de l'ordonnance) jusqu'à l'obtention d'un plafond annuel.
- Avastin<sup>MC</sup> : ce médicament est gratuit s'il est administré dans un établissement de santé ; dans une clinique médicale, si le médecin a acheté le médicament d'une pharmacie préparatrice pour usage professionnel, il n'a pas à facturer le patient puisque, selon une entente informelle récente avec le MSSS, les cliniques seront remboursées.

**Enjeu éthique** : toute personne dont l'état requiert des soins a le droit de recevoir, de la part de son médecin traitant et du pharmacien à qui il s'adresse, l'information la plus complète possible sur les différentes options de traitements qui lui sont offertes, notamment sur leur nature, leurs risques et leurs conséquences, cela afin de pouvoir accorder son consentement éclairé aux soins nécessaires.

- Lucentis<sup>MC</sup> : la personne traitée doit être informée de la raison motivant le choix de ce médicament, de la procédure à suivre si des effets indésirables surviennent et des consignes de conservation du médicament, si celui-ci lui est remis.
- Avastin<sup>MC</sup> : les mêmes exigences s'appliquent, mais la personne traitée doit être informée plus particulièrement du fait que ce médicament est utilisé en dérogation des directives de l'étiquette, que les données publiées sur son innocuité sont partielles et que des précautions ont été prises pour assurer l'intégrité du médicament.

**Enjeu technique et logistique relatif à la sécurité** : la personne soignée doit l'être de façon sécuritaire.

- Lucentis<sup>MC</sup> : la personne visée doit suivre strictement les consignes qui lui ont été données si elle doit apporter elle-même le médicament au professionnel en clinique médicale.
- Avastin<sup>MC</sup> : le maintien de la stérilité de ce produit exigeant des précautions particulières, la personne soignée ne devrait pas intervenir dans la manipulation et le transport des seringues contenant le médicament.

**Enjeu juridique** : la personne qui subit des dommages corporels à la suite d'un traitement pour lequel elle avait accordé son consentement de façon éclairée, même si ce consentement est écrit, n'est pas privée de son droit de poursuivre le médecin traitant et l'établissement de santé dans lequel les soins ont été fournis.

### **Le médecin traitant (ophtalmologiste)**

#### *Cadre légal*

Code de déontologie des médecins (R.R.Q., C. M-9, r.17)

- « Le médecin a le devoir primordial de protéger et de promouvoir la santé et le bien-être des individus qu'il sert, tant sur le plan individuel que collectif » (art.3).
- « Le médecin doit exercer sa profession selon des principes scientifiques » (art. 6).
- « Le médecin doit ignorer toute intervention qui ne respecte pas sa liberté professionnelle » (art. 7).
- « Le médecin doit, dans l'exercice de sa profession, engager pleinement sa responsabilité civile. Il ne peut l'éluder ou tenter de l'éluder, ni requérir d'un patient ou d'une personne une renonciation à ses recours en cas de faute professionnelle de sa part » (art. 11).
- « Le médecin doit utiliser judicieusement les ressources consacrées aux soins de santé » (art. 12).
- « Le médecin doit, lorsqu'il émet une ordonnance, respecter le droit du patient de la faire exécuter à l'endroit et auprès de la personne de son choix » (art. 27).
- « Le médecin doit, sauf urgence, avant d'entreprendre un examen, une investigation, un traitement ou une recherche, obtenir du patient ou de son représentant légal, un consentement libre et éclairé » (art. 28).
- « Le médecin doit s'assurer que le patient ou son représentant légal a reçu les explications pertinentes à leur compréhension de la nature, du but et des conséquences possibles de l'examen, de l'investigation, du traitement ou de la recherche qu'il s'apprête à effectuer. Il doit faciliter la prise de décision du patient et la respecter » (art. 29).
- « Le médecin qui a examiné, investigué ou traité un patient est responsable d'assurer le suivi médical requis par l'état du patient, à la suite de son intervention, à moins de s'être assuré qu'un confrère ou un autre professionnel puisse le faire à sa place » (art. 32).
- « Le médecin doit exercer sa profession selon les normes médicales actuelles les plus élevées possibles ; à cette fin, il doit notamment développer, parfaire et tenir à jour ses connaissances et habiletés » (art. 44).
- « Le médecin doit informer, le plus tôt possible, son patient ou le représentant légal de ce dernier, de tout incident, accident ou complication susceptible d'entraîner ou ayant entraîné des conséquences significatives sur son état de santé ou son intégrité physique » (art. 56).

Pour la prescription des médicaments, les médecins sont notamment assujettis à la Loi médicale (L.R.Q., c. M-9) et à ses règlements (dont le Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin, r. 25), ainsi qu'au Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements (Loi sur les services de santé et les services sociaux pour les autochtones cris (L.R.Q., c. S-5, r. 5), qui fait mention « des règles

d'utilisation des médicaments et des modalités régissant l'émission et l'exécution des ordonnances, notamment en ce qui concerne les critères de validité des ordonnances » dans l'établissement.

***Enjeu relatif à la responsabilité*** : le médecin doit offrir, avec diligence, le traitement le plus adéquat possible, en tenant compte d'abord et avant tout de l'état médical de la personne, mais aussi des autres particularités pouvant affecter son traitement, par exemple son âge ou sa capacité de payer. S'il pratique dans un établissement, la responsabilité est partagée avec l'établissement et son personnel. Le médecin doit enfin tenir compte de la liste des médicaments ou formulaire de l'établissement et de leurs règles d'utilisation, qui peuvent limiter le choix du médicament.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le médecin doit déterminer si le Lucentis<sup>MC</sup> constitue un médicament adéquat selon l'état médical du patient et s'assurer que les critères d'utilisation de ce médicament d'exception sont respectés ; s'il pratique dans un établissement, il doit également s'assurer que ce médicament est inscrit sur le formulaire de l'établissement.
- Avastin<sup>MC</sup> : malgré qu'il soit employé en dérogation des directives de l'étiquette, le médecin doit déterminer si l'Avastin<sup>MC</sup> est un médicament adéquat selon l'état médical du patient, selon les données probantes disponibles, selon les résultats relatifs à l'expérience médicale associée à ce médicament et selon les mesures nécessaires pour assurer la sécurité de son administration et il partage la décision avec le patient ; s'il pratique dans un établissement, il doit s'assurer que le médicament est inscrit au formulaire pour l'indication ophtalmique concernée. Si le médecin a commandé des doses d'Avastin<sup>MC</sup> pour usage professionnel dans sa clinique médicale, il lui incombe d'établir, de la façon la plus complète possible, le profil pharmacologique de chaque patient qui recevra ce médicament et d'en tenir compte dans l'administration du médicament et le suivi médical.

***Enjeu technique et logistique relatif à la sécurité*** : dans l'exercice de sa profession, le médecin assure la plus grande qualité possible du traitement à toutes ses étapes : diagnostic, préparation et conservation des substances et des médicaments, administration du médicament, suivi médical. Il respecte toutes les conditions d'asepsie inhérentes aux procédures d'injection intravitréenne en vérifiant la présence de particules dans la préparation et en surveillant les possibles changements de coloration avant toute utilisation, de façon à réduire au minimum les risques de contamination.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le médecin suit les consignes du fabricant et, avec le matériel fourni par ce dernier (fiolle et aiguille-filtre), prépare la seringue en y fixant une aiguille d'injection (seringue et aiguille non comprises dans l'emballage du médicament). Il s'assure que les consignes de conservation (au froid) du médicament dans son emballage original (conçu pour protéger le médicament de la lumière) ont été respectées.
- Avastin<sup>MC</sup> : le médecin s'assure que le produit (seringue munie de l'aiguille d'injection) qui lui est livré a été préparé de façon sécuritaire, que la chaîne de froid a été respectée et qu'il a pris les mesures nécessaires pour le conserver dans ses locaux de façon sécuritaire. Le médecin peut refuser d'injecter le produit qui lui a été apporté par le patient s'il a un doute sur le maintien de la chaîne de froid.

***Enjeu éthique*** : le médecin fournit de façon compréhensible toute l'information nécessaire sur les options thérapeutiques et leurs conséquences possibles et s'assure d'obtenir un consentement libre et éclairé de la part du patient. Dans son choix thérapeutique, il utilise judicieusement les ressources qui sont mises à sa disposition par le régime public et tient compte de la situation particulière de la personne traitée si celle-ci doit assumer financièrement une partie du coût du médicament.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le médecin s'assure d'avoir tous les renseignements nécessaires sur l'état actuel et les antécédents médicaux du patient avant d'administrer le médicament et l'informe sur la procédure à suivre si des effets indésirables surviennent.
- Avastin<sup>MC</sup> : les mêmes précautions qu'avec le Lucentis<sup>MC</sup> s'imposent ici, mais le médecin doit plus particulièrement informer la personne traitée du fait que le médicament est utilisé en dérogation des directives de l'étiquette, qu'il constitue néanmoins un traitement adéquat selon son évaluation, que les données publiées sur son innocuité sont partielles et que les mesures de sécurité ont été prises pour assurer son intégrité au cours de sa préparation.

**Enjeu juridique** : le médecin engage pleinement sa responsabilité civile et il ne peut s'y soustraire en cas de faute professionnelle. Il y a faute professionnelle si la personne traitée subit des dommages corporels et qu'il peut être démontré que le médecin traitant a contrevenu aux règles de l'art de la science médicale actuelle, aux directives encadrant sa pratique professionnelle ou à la réglementation en vigueur. Par contre, même une pratique courante et reconnue peut être qualifiée de négligente si elle comporte de nombreux risques évidents. Conséquemment, ni la conformité à une pratique professionnelle courante ni le consentement du patient, qu'il soit verbal ou écrit, ne soustrait nécessairement le professionnel à une éventuelle mise en cause de sa responsabilité civile.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le respect des consignes claires fournies par le fabricant réduit grandement les possibilités de poursuite pour faute professionnelle.
- Avastin<sup>MC</sup> : le fait que l'Avastin<sup>MC</sup> soit utilisé en dérogation des directives de l'étiquette peut en soi constituer un élément litigieux, compte tenu des données partielles publiées sur son innocuité. En cas de poursuite, le médecin doit donc être en mesure de démontrer qu'il a agi de la façon la plus sécuritaire possible.

**Enjeu organisationnel** : malgré qu'il puisse conclure une entente avec une pharmacie communautaire pour l'obtention de médicaments qui exigent des conditions de conservation et de préparation sécuritaires (comme le maintien de la chaîne de froid), le médecin ne peut faire abstraction du libre choix de la personne traitée de faire exécuter une ordonnance, quelle qu'elle soit, dans la pharmacie de son choix. Toutefois, si des raisons de sécurité prévalent et que le médicament est fourni au médecin pour usage professionnel, la personne traitée devra en être informée. Les règles de la bonne pratique dicteront alors au médecin de s'assurer que l'information soit transmise à la pharmacie que la personne fréquente normalement pour que son profil pharmacologique y soit mis à jour.

- Lucentis<sup>MC</sup> : aucun élément particulier ne requiert ici l'attention du médecin, sinon dans une situation où la chaîne de froid ne peut être assurée par la personne traitée.
- Avastin<sup>MC</sup> : en établissement, le processus visant à procurer le médicament au médecin se déroule habituellement avec toutes les précautions voulues ; en clinique médicale, pour assurer l'intégrité du médicament et faciliter son obtention, le médecin demandera qu'il soit préparé et lui soit livré par une seule pharmacie communautaire, laquelle devra posséder l'expertise nécessaire et l'équipement approprié.

**Enjeu financier** : le médecin est rémunéré selon les ententes officielles qui prévalent dans le régime de santé québécois pour les actes diagnostiques et thérapeutiques posés, incluant la composante technique du service d'injection intravitréenne de médicaments antiangiogéniques qui, pour le moment, est soumise à une entente en vigueur jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2012.

- Lucentis<sup>MC</sup> : se référer aux dispositions financières décrites plus haut (« La personne : enjeu financier »).
- Avastin<sup>MC</sup> : outre les dispositions financières mentionnées plus haut, il faut préciser que les cliniques médicales assument actuellement le coût total de ce médicament dans l'attente de l'établissement d'une procédure administrative de remboursement.

## Le pharmacien

### *Cadre légal*

Loi sur la pharmacie (L.R.Q., c. P-10)

En vertu de la Loi sur la pharmacie, le pharmacien a pour rôle de vendre, de préparer des médicaments et d'en assurer l'évaluation et l'usage approprié.

Règlement sur l'étiquetage des médicaments et des poisons (L.R.Q., c. P-10, r. 15), qui régit l'application du 1<sup>er</sup> alinéa, paragraphe *c*, de la Loi sur la pharmacie

- « 2.01. Tout pharmacien, dans l'exercice de sa profession, doit inscrire les renseignements suivants sur l'étiquette identifiant un médicament préparé ou vendu en exécution d'une ordonnance :

« a) patient : nom ;

« b) médicament prescrit :

i. date du service et numéro de l'ordonnance ;

ii. nom commun ou commercial ;

iii. quantité et concentration du médicament ;

iv. posologie ;

v. mode d'administration du médicament, s'il y a lieu ;

vi. mode particulier de conservation du médicament, s'il y a lieu ;

vii. renouvellement autorisé ;

viii. précautions particulières, s'il y a lieu ;

ix. date de péremption du médicament, s'il y a lieu ;

« c) prescripteur : nom ;

« d) identification du pharmacien : nom, adresse et numéro de téléphone du pharmacien propriétaire.

« Toutefois dans le cas du pharmacien œuvrant dans un établissement au sens de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-4.2) ou de la Loi sur les services de santé et les services sociaux pour les autochtones cris (L.R.Q., c. S-5), l'inscription du numéro de l'ordonnance est facultative, et l'identification du pharmacien peut être remplacée par l'identification de l'établissement. »

- « 2.02. Tout pharmacien, dans l'exercice de sa profession, doit inscrire les renseignements suivants sur l'étiquette identifiant un médicament préparé ou vendu sans ordonnance :

« a) médicament :

i. nom commun ou commercial, concentration et quantité du médicament ;

ii. posologie moyenne pour adulte ou enfant ;

iii. mode d'administration du médicament, s'il y a lieu ;

iv. mode particulier de conservation du médicament, s'il y a lieu ;

v. date de péremption du médicament, s'il y a lieu ;

vi. précautions particulières, s'il y a lieu ;

« b) identification du pharmacien : nom, adresse et numéro de téléphone du pharmacien propriétaire. »

- « 2.03. L'article 2.02 ne s'applique pas aux médicaments qui sont livrés aux patients dans le contenant original du fabricant. »

Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements (L.R.Q., c. S-5, r. 5)

- « Sous l'autorité du directeur des services professionnels du centre hospitalier, le chef du département de pharmacie ou le pharmacien :
  - « 1° coordonne les activités professionnelles des pharmaciens et gère les ressources de son département ;
  - « 2° établit et applique des politiques sur la préparation, la distribution et le contrôle de l'utilisation des médicaments, des drogues ou des poisons dans le centre hospitalier ;
  - « 3° informe le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et le directeur des services professionnels de l'inobservance des règles d'utilisation des médicaments, ainsi que de l'inobservance des modalités régissant l'émission et l'exécution des ordonnances dans le centre hospitalier ;
  - « 4° informe les membres du personnel clinique et les bénéficiaires du centre hospitalier des règles d'utilisation des médicaments ;
  - « 5° sélectionne, après consultation du comité de pharmacologie, les médicaments pour l'utilisation courante dans le centre hospitalier à partir de la liste visée à l'article 150 de la Loi et en fonction de leur dénomination commune, de leur teneur et de leur forme pharmaceutique.
- « Sous l'autorité du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, il élabore les règles d'utilisation des médicaments et les modalités régissant l'émission et l'exécution des ordonnances dans le centre hospitalier, notamment en ce qui concerne les critères de validité des ordonnances, y compris les ordonnances verbales » (art. 77).

Dans les établissements, le pharmacien est donc responsable de l'ensemble des étapes entourant la préparation et la distribution du médicament, responsabilité qu'il partage avec d'autres intervenants.

Code de déontologie des pharmaciens (C.P-10, r. 7)

- « Le pharmacien a le devoir primordial de protéger et de promouvoir la santé et le bien-être de ses patients : il doit notamment aider ceux-ci à retirer tout le bénéfice possible de leur thérapie médicamenteuse » (art. 6).
- « Le pharmacien doit exercer la pharmacie avec compétence et selon les données scientifiquement acceptables et les normes professionnelles retenues (...) » (art. 34).
- « S'il a des motifs raisonnables de croire que l'intérêt du patient l'exige, le pharmacien doit refuser d'exécuter une ordonnance ou de fournir tout autre service pharmaceutique » (art. 37).

***Enjeu relatif à la responsabilité*** : afin d'exercer pleinement son rôle, qui consiste à évaluer la demande de l'usager et à lui fournir toute l'information nécessaire, et ce, tant dans un établissement de santé que dans une pharmacie communautaire, le pharmacien doit avoir en sa possession, pour chaque usager, un profil pharmacologique complet.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le pharmacien, dans l'exécution de l'ordonnance, procède à l'analyse du profil pharmacologique le plus complet possible du patient et vérifie son admissibilité au remboursement de ce médicament d'exception par l'obtention d'une lettre de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) le confirmant ; en établissement, le pharmacien applique les règles d'utilisation de ce médicament.
- Avastin<sup>MC</sup> : en pharmacie communautaire, le pharmacien assume la responsabilité technique du conditionnement de ce médicament ; en établissement, le pharmacien s'assure que des règles ont été approuvées pour l'utilisation de ce médicament dans le traitement de la DMLA.

***Enjeu technique et logistique relatif à la sécurité*** : le pharmacien doit s'assurer de l'intégrité du médicament fourni et que toute procédure relative à sa préparation, à son

conditionnement, à sa conservation et à sa distribution a été effectuée dans les conditions les plus sécuritaires possible. La préparation des produits stériles en pharmacie doit être conforme à la norme établie par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) sur la préparation des produits stériles en pharmacie<sup>2</sup> ainsi qu'aux lignes directrices qui définissent les conditions de cette préparation<sup>3</sup>. Plus particulièrement, le pharmacien :

- o assure le maintien de la chaîne de froid en conservant, en tout temps, les médicaments au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et dans leur emballage, à l'abri de la lumière ; il ne les soumet pas à la congélation ;
  - o assure un mécanisme de distribution sécuritaire des médicaments jusqu'au lieu d'administration ; idéalement, le patient ne participe pas au processus de distribution ;
  - o inscrit sur l'étiquette de chaque unité de médicament les renseignements requis par règlement et ceux précisés par la norme et les conditions relatives à la préparation des produits stériles; à cet effet, il doit notamment inscrire le numéro de lot si ceux-ci sont préparés en lots ;
  - o évite la manipulation excessive des médicaments ;
  - o met en place un programme d'assurance de la qualité, en suivant la Norme sur la préparation des produits stériles en pharmacie, s'il agit comme pharmacien préparateur.
- Lucentis<sup>MC</sup> : les précautions décrites plus haut s'appliquent à ce médicament et, compte tenu de l'avis de conformité émis par Santé Canada, le fabricant doit fournir des renseignements détaillés.
- Avastin<sup>MC</sup> : les seuls renseignements fournis par la compagnie fabriquant ce médicament concernent les fioles à usage unique utilisées dans le traitement du cancer. En conséquence, dès que la fiole est ouverte, des mesures de sécurité rigoureuses sont nécessaires. Ainsi, en raison de l'absence d'agents de conservation, la préparation des seringues doit être faite idéalement de façon extemporanée sous hottes stériles<sup>4</sup>. En milieu communautaire, les pharmacies préparatrices, qui sont peu nombreuses, sont assujetties, tout comme les pharmacies des établissements de santé, à la Norme sur la préparation des produits stériles en pharmacie de l'OPQ, lequel fait périodiquement des inspections professionnelles dans ce milieu.

Les conditions suivantes s'appliquent :

- o conserver les seringues réfrigérées à 4 °C et à l'abri de la lumière pour une durée pouvant aller jusqu'à trois mois : la stabilité chimique est garantie si on emploie des seringues à tuberculine de 1 ml de Becton Dickinson<sup>5</sup> ;
- o effectuer des tests de stérilité si la conservation des seringues dure plusieurs jours ou semaines ;
- o à moins d'être dans les conditions idéales d'asepsie, restreindre le nombre de prélèvements dans la fiole.

---

2 Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Norme 95.01 : La préparation des produits stériles en pharmacie. Informations professionnelles; n° 74 : juin 1995. Disponible à : [http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme\\_95-01.pdf](http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme_95-01.pdf).

3 Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Conditions requises pour la préparation des produits stériles en pharmacie. Mise à jour : le 5 mai 2010. Montréal : Direction des services professionnels, OPQ; 2010. Disponible à : [http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/502\\_100\\_produits\\_steriles\\_conditions\\_requises\\_2010-05-05.pdf](http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/502_100_produits_steriles_conditions_requises_2010-05-05.pdf).

4 Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Prise de position préliminaire sur le Bevacizumab (Avastin<sup>MD</sup>) pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2007. Disponible à : [http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/Bevacizumab\\_DMLA\\_PGTM\\_20070201.pdf](http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/Bevacizumab_DMLA_PGTM_20070201.pdf).

5 Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006;26(5):519-22.

**Enjeu juridique** : dans la pratique usuelle du pharmacien, s'il y a faute, celle-ci peut avoir trait à une négligence ou à une erreur dans la préparation des médicaments, dans la surveillance de la thérapie médicamenteuse, dans la conservation ou la gestion générale des stocks de médicaments et, finalement, dans leur distribution.

- Lucentis<sup>MC</sup> : les renseignements détaillés fournis par le fabricant, tant sur l'ensemble des aspects pharmacologiques (effets indésirables, interactions médicamenteuses, etc.) que sur la manipulation et l'entreposage de ce médicament, facilitent une pratique sécuritaire.
- Avastin<sup>MC</sup> : ce médicament est utilisé en dépit des directives de l'étiquette et se présente commercialement en fioles à usage unique de 4 ml et 10 ml. Conséquemment, la conformité à une pratique professionnelle courante, qui peut faire l'objet de précautions supplémentaires dans ce cas particulier, ne soustrait pas nécessairement le pharmacien à une éventuelle mise en cause de sa responsabilité civile dans la préparation, la conservation ou la distribution du médicament aux fins d'injection intravitréenne. Si le pharmacien, dans l'exécution d'une ordonnance, a une relation professionnelle avec le patient et lui remet le médicament qu'il a préparé, il est couvert par le Fonds d'assurance responsabilité professionnelle de l'Ordre des pharmaciens du Québec (FARPOPQ), mais cette couverture ne s'applique pas si le médicament préparé est fourni à un médecin pour usage professionnel<sup>6</sup>. Dans ce dernier cas, le pharmacien est considéré comme un fabricant<sup>7</sup> et devra contracter une assurance responsabilité avec un autre assureur.

**Enjeu financier** : il n'y a pas d'enjeu financier particulier pour le pharmacien pratiquant en établissement ; le pharmacien en pratique privée doit quant à lui être rémunéré pour les services pharmaceutiques offerts au patient, ou lorsqu'il assure la préparation et la distribution d'un produit pharmaceutique à un prescripteur aux fins d'usage professionnel.

- Lucentis<sup>MC</sup> : avec ce médicament, le pharmacien exécute une ordonnance et doit donc respecter les normes de pratique qui s'y rattachent. Dans ce cas, le pharmacien offre un service pharmaceutique et obtient un remboursement pour ce service.
- Avastin<sup>MC</sup> : dans le cas de ce médicament, le pharmacien n'exécute pas une ordonnance mais assure la préparation et la distribution d'un produit pharmaceutique à un prescripteur aux fins d'usage professionnel ; le prix de vente d'une seringue conditionnée ou d'une quantité préétablie tient habituellement compte du coût du produit, incluant la portion inutilisée, le cas échéant, du coût de préparation et de conditionnement dans des conditions stériles, incluant les tests de stérilité, et du coût de distribution.

## Les gestionnaires d'établissement

### *Cadre légal*

Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-4.2)

- « La mission d'un centre hospitalier est d'offrir des services diagnostiques et des soins médicaux généraux et spécialisés. À cette fin, l'établissement qui exploite un tel centre reçoit,

6 Mme Louise Desrosiers, directrice des réclamations, FARPOPQ, communication personnelle à Mme Sylvie Bouchard, 7 novembre 2011.

7 Santé Canada. Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. POL-0051. Ottawa, ON : Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada; 26 janvier 2009. Disponible à : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/pol\\_0051-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/pol_0051-fra.pdf).

principalement sur référence, les personnes qui requièrent de tels services ou de tels soins, s'assure que leurs besoins soient évalués et que les services requis, y compris les soins infirmiers et les services psychosociaux spécialisés, préventifs ou de réadaptation, leur soient offerts à l'intérieur de ses installations ou, si nécessaire, s'assure qu'elles soient dirigées le plus tôt possible vers les centres, les organismes ou les personnes les plus aptes à leur venir en aide » (art. 81).

- « Les établissements ont pour fonction d'assurer la prestation de services de santé ou de services sociaux de qualité, qui soient continus, accessibles, sécuritaires et respectueux des droits des personnes et de leurs besoins spirituels et qui visent à réduire ou à solutionner les problèmes de santé et de bien-être et à satisfaire les besoins des groupes de la population. À cette fin, ils doivent gérer avec efficacité et efficience leurs ressources humaines, matérielles, informationnelles, technologiques et financières et collaborer avec les autres intervenants du milieu, incluant le milieu communautaire, en vue d'agir sur les déterminants de la santé et les déterminants sociaux et d'améliorer l'offre de services à rendre à la population. De plus, dans le cas d'une instance locale, celle-ci doit susciter et animer de telles collaborations » (art. 100).

« Un établissement ne peut fournir que des médicaments qui apparaissent sur la liste dressée à cette fin par le ministre. Cette liste ne comprend que des médicaments qui ont reçu un avis de conformité du gouvernement fédéral pour des indications approuvées. (...) »

« Un établissement où est institué un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens peut en outre fournir, pour des motifs de nécessité médicale particulière, d'autres médicaments que ceux apparaissant sur la liste visée au premier alinéa et qui ont reçu l'avis de conformité du gouvernement fédéral. Dans ce cas, le médecin ou le dentiste qui désire utiliser ou prescrire ces médicaments doit demander l'opinion du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens.

« Un établissement où est institué un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens peut également fournir pour un traitement d'exception d'autres médicaments que ceux apparaissant sur la liste visée au premier alinéa et qui n'ont pas obtenu l'avis de conformité du gouvernement fédéral ou des médicaments apparaissant ou non à cette liste lorsqu'ils sont utilisés pour des indications reconnues mais non approuvées. Dans ces cas, le médecin ou le dentiste qui désire utiliser ou prescrire ces médicaments doit obtenir l'autorisation écrite du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens.

« En cas d'urgence, un médecin ou un dentiste peut utiliser ou prescrire un médicament visé au troisième ou au quatrième alinéa avant d'avoir obtenu l'opinion ou l'autorisation écrite du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens. Il doit cependant, le plus tôt possible, obtenir l'opinion ou l'autorisation requise et motiver à la fois l'urgence d'utiliser ou de prescrire le médicament et sa décision de l'utiliser ou de le prescrire. » (art. 116).

- « Le chef de département clinique exécute, sous l'autorité du directeur des services professionnels, les responsabilités suivantes:
  - « 1° coordonner, sous réserve des responsabilités exécutées par le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens conformément à l'article 214, les activités professionnelles des médecins, dentistes et pharmaciens et, le cas échéant, des biochimistes cliniques de son département ;
  - « 2° gérer les ressources médicales et dentaires et, lorsqu'un département clinique de pharmacie est formé dans le centre, les ressources pharmaceutiques de son département et, dans la mesure prévue par règlement pris en vertu du paragraphe 13° ou 14° de l'article 505, les autres ressources ;
  - « 3° élaborer, pour son département, des règles d'utilisation des ressources médicales et dentaires ainsi que des ressources matérielles utilisées par les médecins et dentistes ; lorsqu'un département clinique de pharmacie est formé dans le centre, élaborer les règles d'utilisation des ressources pharmaceutiques ainsi que des ressources matérielles de son département ;
  - « 3.1° s'assurer, dans son département, du respect des règles et des modalités de fonctionnement du mécanisme central de gestion de l'accès aux services prévu à l'article 185.1;
  - « 4° dans le cas du chef du département clinique de radiologie, du chef du département clinique de laboratoires de biologie médicale et du chef du département clinique de

- pharmacie, gérer les ressources de leur département clinique dans la mesure prévue par règlement visé au paragraphe 2° du présent article. (...) » (art. 189).
- « Le chef de département clinique est responsable envers le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens :
    - « 1° de surveiller la façon dont s'exercent la médecine, l'art dentaire et la pharmacie dans son département ;
    - « 2° d'élaborer, pour son département, des règles de soins médicaux et dentaires et des règles d'utilisation des médicaments qui tiennent compte de la nécessité de rendre des services adéquats aux usagers, de l'organisation et des ressources dont dispose l'établissement » (art. 190).
  - « Les règles d'utilisation des ressources prévues au paragraphe 3° du premier alinéa de l'article 189 entrent en vigueur après avoir été approuvées par le conseil d'administration qui doit, au préalable, obtenir l'avis du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, le cas échéant.
    - « Les règles de soins médicaux et dentaires et les règles d'utilisation des médicaments visées au paragraphe 2° du premier alinéa de l'article 190 entrent en vigueur après avoir été approuvées par le conseil d'administration qui doit, au préalable, obtenir la recommandation, le cas échéant, du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et, à l'égard des règles de soins médicaux et des règles d'utilisation des médicaments applicables aux infirmières ou aux infirmiers habilités à exercer des activités visées à l'article 36.1 de la Loi sur les infirmières et les infirmiers (chapitre I-8), du conseil des infirmières et infirmiers » (art. 192).
  - « Conformément aux règlements de l'établissement, le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens est, pour chaque centre exploité par l'établissement, responsable envers le conseil d'administration :
    - « 1° de contrôler et d'apprécier la qualité, y compris la pertinence, des actes médicaux, dentaires et pharmaceutiques posés dans le centre ;
    - « (...) »
    - « 6° de faire des recommandations sur les règles de soins médicaux et dentaires et les règles d'utilisation des médicaments applicables dans le centre et élaborées par chaque chef de département clinique » (art. 214).
  - « L'établissement établit annuellement les règles et les modalités de répartition de ses ressources financières entre les différents postes ou articles budgétaires suivant les besoins propres à son plan d'organisation.
    - « Ces règles doivent permettre d'effectuer, pendant l'exercice financier et sous réserve des règles budgétaires applicables, les permutations budgétaires requises pour le bon fonctionnement des activités de l'établissement et la prestation adéquate des services qu'il est appelé à fournir » (art. 283).

***Enjeu relatif à la responsabilité*** : les responsabilités des chefs de département clinique, du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et du conseil d'administration d'un établissement donné sont bien définies en ce qui a trait aux médicaments pouvant être utilisés dans l'établissement, de leurs règles d'utilisation et de la qualité des services. Il est possible que le service de traitement de la DMLA ne soit pas offert dans un établissement, auquel cas le patient doit être dirigé là où le service est offert.

- Lucentis<sup>MC</sup> : il n'y a aucune raison pour que ce médicament ne soit pas inscrit au formulaire de l'établissement, puisqu'il est homologué et apparaît sur la *Liste de médicaments — Établissements* dressée par le ministre ; toutefois, il appartient ultimement au conseil d'administration d'un établissement, pour des raisons budgétaires, de choisir le médicament qui sera offert dans son établissement pour le traitement de la DMLA.
- Avastin<sup>MC</sup> : actuellement, l'utilisation de ce médicament contrevient aux dispositions de l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (LSSSS), car il n'apparaît pas sur la liste dressée par le ministre. Seule la notion de « traitement d'exception » pourrait être invoquée, mais elle s'applique difficilement au grand

nombre de malades traités pour la DMLA. Toute utilisation de ce médicament doit donc être approuvée par le CMDP de l'établissement et, ultimement, par son conseil d'administration.

**Enjeu technique et logistique relatif à la sécurité** : tout établissement a la responsabilité de fournir des services sécuritaires, non seulement en ce qui a trait aux services diagnostiques et thérapeutiques, mais également à toutes les procédures préalables, comme la préparation et le conditionnement des médicaments.

- Lucentis<sup>MC</sup> : le conditionnement de ce médicament facilite son usage sécuritaire. Comme la monographie du produit précise les conditions de conservation, de distribution et de manipulation nécessaires à son administration par injection, la gestion et l'assurance de la qualité et de la sécurité du médicament ne posent pas de problème particulier.
- Avastin<sup>MC</sup> : les gestionnaires de l'établissement doivent définir et mettre en place les mesures qui encadreront l'utilisation de ce médicament en tenant compte du fait qu'il est employé pour le traitement de la DMLA en dérogation des directives de l'étiquette. La préparation des seringues pour l'injection exige des manipulations sous hottes stériles (dont sont pourvus la plupart des établissements) et des mesures strictes d'asepsie pour éviter toute contamination ; la chaîne de froid doit être assurée pour la conservation et l'envoi du produit à la clinique externe de l'établissement. Des mécanismes d'assurance qualité sont nécessaires, notamment au regard de la Norme sur la préparation des produits stériles en pharmacie, qui peut nécessiter la réalisation de tests de stérilité à l'intérieur ou à l'extérieur de l'établissement si les préparations sont faites à l'avance. Si ce contrôle s'avère difficile, il est préférable de favoriser la préparation extemporanée.

**Enjeu éthique** : le personnel concerné de l'établissement a le devoir de fournir à la personne dont l'état requiert des soins l'information la plus complète possible. Il a aussi le devoir d'obtenir son consentement éclairé aux soins nécessaires. Les gestionnaires de tous les niveaux ont la responsabilité de répartir et de dépenser le budget de l'établissement pour répondre le mieux possible aux besoins des malades, quelle que soit leur maladie, tout en tenant compte des exigences permettant une prestation sécuritaire des soins et des règles encadrant l'utilisation efficace et efficiente des ressources : les gestionnaires sont donc confrontés ici à des choix qui font appel à des considérations éthiques.

- Lucentis<sup>MC</sup> : les remarques générales dont nous avons fait état jusqu'ici s'appliquent à l'utilisation de ce médicament. Une attention spéciale doit toutefois être portée à son profil d'innocuité, mieux établi que celui de l'Avastin<sup>MC</sup>, et à son coût très élevé.
- Avastin<sup>MC</sup> : la personne traitée doit être informée particulièrement de l'utilisation de ce médicament en dérogation des directives de l'étiquette, des données partielles publiées sur son innocuité et des précautions prises par l'établissement pour assurer son usage sécuritaire. Le principe de non-malfaisance implique que les gestionnaires prennent les mesures nécessaires pour assurer l'intégrité du médicament et l'absence de toute contamination dans sa préparation. Le recours à ce médicament répond au souci d'une utilisation judicieuse des ressources dans un contexte où le budget global de l'établissement est fermé.

**Enjeu juridique** : des poursuites peuvent être engagées contre l'établissement et les professionnels concernés si une personne soignée pour la DMLA avec un médicament antiangiogénique en subit des dommages corporels, et cela, même si elle a signé un formulaire de consentement aux soins qui lui ont été fournis.

- Lucentis<sup>MC</sup> : aucun point particulier n'a à être soulevé ici puisque, si la responsabilité civile de l'établissement est mise en cause à la suite de l'utilisation de ce médicament, les dommages seront compensés par son assureur.
- Avastin<sup>MC</sup> : selon certaines clauses des polices d'assurance des établissements, les dommages corporels causés par l'utilisation de médicaments non homologués ne sont pas couverts ; toutefois, une autre clause précise que si cette utilisation est faite en vertu d'une décision prise par les comités concernés de l'établissement et entérinée par son conseil d'administration par une résolution adoptée et signée officiellement, les risques sont couverts. Si une telle résolution a été prise par le conseil d'administration l'établissement en ce qui a trait à l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA en dérogation des directives de l'étiquette, en cas de poursuite pour tout dommage subi par un patient, l'assureur assumerait la défense de l'établissement, puisque l'utilisation d'un médicament non homologué n'est pas un acte illégal, qu'il n'y a eu aucune intention de nuire et qu'il n'y a pas eu de négligence<sup>8</sup>. En l'absence d'une telle résolution, tous les frais qui découleraient des dommages corporels subis par un patient seraient à la charge de l'établissement, selon la part de responsabilité qui lui serait imputée.

**Enjeu organisationnel** : tout en tenant compte du Plan régional d'organisation des services, l'établissement a le devoir d'organiser la prestation de ses services diagnostiques et thérapeutiques de façon à ce que les personnes soignées reçoivent des services de qualité, accessibles, respectueux de leurs droits, sécuritaires et de nature à réduire ou à résoudre leur problème de santé. En ce qui concerne le traitement médical de la DMLA à l'aide d'un médicament anti-VEGF, les exigences organisationnelles sont les suivantes :

- o Pour la *pharmacie de l'établissement*, assurer la disponibilité de ressources humaines compétentes en nombre suffisant, de l'équipement approprié (p. ex. : hottes stériles, réfrigérateurs), de ressources matérielles adéquates et des médicaments anti-VEGF qui auront été inscrits au formulaire de l'établissement ; garantir la sécurité des médicaments par des mesures d'assurance de la qualité, en respectant notamment des normes strictes dans les étapes de préparation, de conditionnement (maintien de la chaîne de froid) et de distribution, en conformité avec la Norme sur la préparation des produits stériles en pharmacie de l'OPQ.
- o Pour la *clinique externe spécialisée en ophtalmologie*, assurer la disponibilité d'infrastructures adéquates, qu'il s'agisse du plateau technique (équipements de diagnostic, salle de consultation adéquatement aménagée), de l'expertise médicale (ophtalmologistes) ou du personnel technique, infirmier ou de soutien ; si la clinique dispose d'un nombre d'ophtalmologistes inférieur au nombre apparaissant dans son Plan d'effectifs médicaux (PEM), il doit faire les démarches nécessaires auprès de l'agence de la région qui gère le Plan régional d'effectifs médicaux (PREM) pour obtenir un ou plusieurs postes additionnels.
- o Pour les *personnes responsables du processus de services*, répondre adéquatement aux besoins de la population concernée (nombre de cas à traiter, inscription des patients, gestion efficace de la liste d'attente).
- Lucentis<sup>MC</sup> : la gestion et l'assurance de la qualité et de la sécurité de ce médicament sont facilitées en raison des renseignements disponibles dans la monographie du produit et de son conditionnement à usage unique. Actuellement, le Lucentis<sup>MC</sup>

---

<sup>8</sup> M. Yvan Lessard, directeur des assurances du réseau de la santé et des services sociaux, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, communication personnelle à D<sup>re</sup> Alicia Framarin, 4 novembre 2011.

n'est pas offert dans tous les établissements à cause de son coût élevé et du nombre insuffisant de ressources humaines et matérielles pour traiter un grand nombre de personnes en clinique externe.

- Avastin<sup>MC</sup> : des mesures strictes de sécurité sont nécessaires pour manipuler ce médicament, le conditionner sous forme de seringues, le conserver et le distribuer (maintien de la chaîne de froid). Une attention plus étroite doit être portée à l'assurance qualité pour contrôler le respect des exigences de sécurité et prévenir toute négligence.

**Enjeu budgétaire** : les établissements ont la responsabilité de répartir le budget qui leur est accordé par le MSSS et l'agence de la santé et des services sociaux de leur région entre les différents postes budgétaires, dont les médicaments, selon leurs besoins particuliers. Aucune dépense relative aux immeubles, comme la construction, l'agrandissement ou l'aménagement d'un immeuble donné, ne peut être engagée sans que l'établissement ait obtenu l'autorisation préalable de l'agence concernée ou, sur l'avis de cette agence, celle du ministre et du Conseil du trésor (LSSSS : L.R.Q., c. S-4.2, art. 260 et 263). Une augmentation de la population devant être traitée avec des médicaments anti-VEGF, le coût élevé de ces médicaments, les ressources immobilières, technologiques, matérielles et humaines nécessaires pour faire face à cette augmentation exigeront un ajout au budget des établissements concernés, tant pour les immobilisations que pour le fonctionnement. La prise en charge par les établissements du service d'injection intravitréenne d'un médicament anti-VEGF actuellement offert dans les cliniques médicales et l'augmentation des personnes souffrant d'une maladie ophtalmique et devant être ainsi traitées auront un impact budgétaire important sur ces établissements, et davantage sur ceux qui devront mettre sur pied ce service particulier. Si une enveloppe budgétaire supplémentaire n'est pas accordée par l'agence régionale, l'établissement devra absorber ces dépenses additionnelles aux dépens d'autres postes budgétaires, ce qui risque de diminuer l'accessibilité d'autres services.

- Lucentis<sup>MC</sup> : dans un établissement offrant le service d'injection intravitréenne, le coût élevé du Lucentis<sup>MC</sup> a un impact budgétaire important, mais il le serait davantage pour un établissement qui devrait mettre sur pied ce service. Au seul chapitre du coût du médicament, un établissement effectuant 150 injections<sup>9</sup> par semaine tout au long de l'année dépensera environ 12,3 millions de dollars (si le coût d'acquisition du Lucentis<sup>MC</sup> demeure à 1 575 \$ par dose). Hormis la dépense occasionnée par l'achat du médicament, les coûts liés à son utilisation seront peu élevés pour la pharmacie, en raison de sa facilité de gestion.
- Avastin<sup>MC</sup> : actuellement, l'offre de ce médicament soulève des interrogations quant à son respect des dispositions de la LSSSS ; même si sa préparation, son conditionnement et l'application plus stricte des mesures d'assurance qualité entraînent des coûts supplémentaires pour la pharmacie, ceux-ci restent faibles relativement à l'écart du coût par dose entre le Lucentis<sup>MC</sup> et l'Avastin<sup>MC</sup>. Pour l'établissement effectuant 150 injections par semaine, la dépense pour ce médicament pourrait avoisiner 390 000 dollars (si le coût d'acquisition et de préparation des seringues d'injection revient à 50 \$ par seringue). On suppose que les autres coûts (centre d'activité « consultations externes spécialisées », tests diagnostiques, etc.) seraient les mêmes que pour le Lucentis<sup>MC</sup>. Toutefois, si l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA n'a pas fait l'objet d'une résolution du conseil d'administration de l'établissement et qu'on démontre lors d'une poursuite qu'il y a eu négligence

---

9 Ce scénario a été établi selon l'expérience actuelle d'un établissement de santé.

auprès d'un patient, l'établissement devra assumer toutes les conséquences financières des dommages corporels subis par ce patient [en raison de cette utilisation], selon la part de responsabilité qui lui sera reconnue.

## Les gestionnaires régionaux

### *Cadre légal*

Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-4.2)

- « L'agence [de la santé et des services sociaux] est instituée pour exercer les fonctions nécessaires à la coordination de la mise en place des services de santé et des services sociaux de sa région, particulièrement en matière de financement, de ressources humaines et de services spécialisés » (art. 340).
- Fonctions reliées à l'organisation des services : « En conformité avec les orientations nationales et dans le respect des standards d'accès, d'intégration, de qualité, d'efficacité et d'efficience reconnus ainsi que des ressources disponibles, l'agence est responsable d'élaborer un plan stratégique pluriannuel contenant, pour le territoire de sa région, les éléments suivants :  
« (...)»  
« 4° les orientations et les objectifs poursuivis concernant notamment l'accessibilité, la continuité, la qualité et la sécurité des soins et des services, dans le but ultime d'améliorer la santé et le bien-être de la population » (art. 346,1).
- « Dans le but d'améliorer l'accessibilité aux services médicaux spécialisés et après consultation de la table régionale des chefs de département de médecine spécialisée, une agence peut proposer au ministre qu'un établissement de sa région qui exploite un centre hospitalier et qui y consent puisse s'associer à l'exploitant de l'un des lieux suivants afin que soient dispensés dans ce lieu certains services médicaux spécialisés aux usagers de cet établissement :  
« 1° un cabinet privé de professionnel ;  
« 2° un laboratoire visé par la Loi sur les laboratoires médicaux, la conservation des organes et des tissus et la disposition des cadavres (chapitre L-0.2) ;  
« 3° un centre médical spécialisé visé au paragraphe 1° du premier alinéa de l'article 333.3 » (art. 349,1).
- « L'agence répartit les ressources financières mises à sa disposition pour la mise en œuvre de son plan stratégique pluriannuel. Cette répartition doit être faite conformément à un plan préalablement approuvé par le ministre tel que prévu au troisième alinéa de l'article 463.  
« Elle est responsable, dans la mesure et aux conditions prescrites par le ministre conformément aux règles budgétaires applicables, de l'allocation des budgets de fonctionnement des établissements publics et privés conventionnés de sa région et de l'octroi des subventions aux organismes communautaires de sa région conformément à l'article 336 et aux ressources privées visées à l'article 454.  
« Elle assure aussi la gestion des fonds reliés à tout mandat spécifique que lui confie le ministre en vertu du paragraphe 6° du premier alinéa de l'article 346.  
« Elle est chargée également, aux conditions déterminées par le ministre, de l'administration et du financement des dépenses d'immobilisations effectuées par un établissement public de sa région à l'égard des travaux qu'elle autorise conformément à l'article 263, des dépenses d'équipements effectuées par un tel établissement et des dépenses d'immobilisations effectuées par un établissement privé conventionné de sa région qui occupe un immeuble appartenant à un établissement public ou à la Société immobilière du Québec » (art. 350).
- « L'agence prend les mesures nécessaires pour coordonner les activités des établissements et des organismes communautaires ainsi que les activités médicales particulières des médecins soumis à une entente visée à l'article 360 en favorisant, entre eux, la concertation et la collaboration en vue d'assurer une utilisation rationnelle et une répartition équitable des

ressources de façon à tenir compte de la complémentarité des établissements, des centres médicaux spécialisés, des organismes et des cabinets, à éliminer entre eux les doublons et à permettre la mise en place de services communs » (art. 352).

- « Dans la perspective de soutenir l'organisation des services pharmaceutiques et la mise en place des réseaux locaux de services de santé et de services sociaux, le comité régional sur les services pharmaceutiques exerce, sous l'autorité du président-directeur général, les responsabilités suivantes :
  - « 1° faire des recommandations sur l'organisation des services pharmaceutiques ainsi que sur la planification de la main-d'œuvre ;
  - « 2° donner des avis sur l'accessibilité et la qualité des services pharmaceutiques ainsi que sur les projets relatifs à l'utilisation des médicaments ;
  - « 3° donner son avis sur les approches novatrices en soins et en services pharmaceutiques (...) (art. 417.8).

**Enjeu relatif à l'organisation des services** : comme les agences de la santé et des services sociaux ont la responsabilité d'organiser et de coordonner les services sur leur territoire respectif, elles peuvent, par différentes mesures, faciliter la prestation des services liés à l'administration de médicaments anti-VEGF et simplifier l'accès de la population touchée à ces services. Les directions régionales des affaires cliniques, médicales et universitaires et le comité régional sur les services pharmaceutiques sont particulièrement mis à contribution dans l'application de ces mesures, dont voici des objectifs potentiels :

- o s'assurer d'un nombre suffisant de pharmacies communautaires et de leur capacité à conditionner et à distribuer les médicaments dans des conditions optimales, telles que précisées dans la norme et les lignes directrices émises par l'OPQ concernant la préparation des produits stériles en pharmacie ;
- o garantir la capacité des établissements à offrir les services associés aux médicaments anti-VEGF ;
- o offrir aux établissements la possibilité de s'associer à une clinique médicale spécialisée pour y orienter les patients dont l'état nécessite un médicament anti-VEGF particulier ;
- o assurer l'expertise nécessaire dans les cliniques médicales et dans les établissements, en relation avec le PREM ;
- o assurer l'organisation, sur le plan régional, de la préparation et de la distribution des médicaments anti-VEGF, en collaboration avec les parties concernées.

**Enjeu budgétaire** : chaque agence a pour responsabilité, sur son territoire, d'allouer les budgets nécessaires pour assurer la prestation la plus efficiente et équitable possible des services associés au traitement de la DMLA à l'aide de médicaments anti-VEGF.

- Lucentis<sup>MC</sup> : prévoir, pour chaque établissement susceptible d'offrir le traitement de la DMLA à l'aide du Lucentis<sup>MC</sup>, les ressources matérielles et financières nécessaires, notamment pour absorber le coût de ce médicament et pour faire face à l'augmentation graduelle de la population qui pourra en bénéficier. À titre indicatif, pour chaque groupe de 1000 personnes traitées en clinique externe et dont l'état nécessite 12 injections dans une année, il faudrait prévoir un budget de 18,9 millions de dollars seulement pour le médicament (si le coût par dose se maintient à 1 575 \$).
- Avastin<sup>MC</sup> : prévoir les ressources financières additionnelles dans tous les établissements susceptibles d'avoir recours à ce médicament, notamment pour répondre aux besoins d'un nombre croissant de personnes, de même que pour la gestion de tout mécanisme que pourrait mettre en place le Ministère concernant la disponibilité du médicament. À titre indicatif, pour traiter 1000 personnes par année (dont l'état nécessiterait 12 injections à un coût unitaire de 50 \$ — ce montant équivaut au coût relatif à l'acquisition du médicament et à la préparation de chaque

seringue d'injection), il faudrait prévoir un budget de 600 000 \$.

**Enjeu éthique** : chaque agence doit faire les choix et les compromis nécessaires pour que ses décisions favorisent un accès équitable, et cela au moment opportun, à une gamme de services sécuritaires et adéquats, y compris au traitement de la DMLA par injection intravitréenne d'anti-VEGF, selon les besoins des personnes, tout en respectant les principes d'efficacité et d'efficience dans l'utilisation des ressources : ces compromis sont fondés sur des questions d'équité. Dans un contexte où les ressources humaines et budgétaires sont limitées, tout choix consistant à offrir un service particulier entraîne un coût dit « d'opportunité », qui correspond à la valeur des autres services auxquels il faut renoncer malgré qu'ils soient nécessaires et bénéfiques à la santé et au bien-être : plus le coût du service ou du médicament est élevé, plus l'enjeu éthique devient important.

## Le ministère de la Santé et des Services sociaux

### *Cadre légal*

Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., c. S-4.2)

- « Le gouvernement ou le ministère peut par règlement déterminer les cas, conditions et circonstances suivant lesquels les établissements peuvent fournir un médicament ; et déterminer les conditions et les mesures d'hygiène et de sécurité qui doivent être respectées ou prises, selon le cas, par un établissement » (art. 505).
- « En vue de favoriser l'intégration des services, le ministre peut aussi, après avoir consulté l'agence [de la santé et des services sociaux]: limiter à certains établissements la fonction d'offrir certains services ou de fournir certains médicaments qu'il détermine » (art. 112).

**Enjeu relatif à l'organisation des services** : en ce qui concerne le traitement de la DMLA, l'organisation des services doit viser à réduire les inégalités dans l'offre globale de services et dans l'accessibilité des soins. Par ailleurs, si le traitement de la DMLA était offert à la fois en établissement et en clinique médicale, cela permettrait d'optimiser l'utilisation des ressources médicales d'ophtalmologie et des plateaux technologiques actuellement disponibles, tout en réduisant les perturbations dans ces lieux de pratique. Des plans d'organisation des structures concernées (pharmacies communautaires, cliniques médicales et établissements), élaborés par les agences régionales sur leur territoire, permettraient d'assurer un approvisionnement et une distribution sécuritaires des médicaments et d'offrir les soins nécessaires de façon adéquate.

- Lucentis<sup>MC</sup> : actuellement, le traitement ayant recours à ce médicament n'est pas offert dans tous les établissements de santé et les cliniques médicales d'ophtalmologie.
- Avastin<sup>MC</sup> : le traitement ayant recours à ce médicament n'est pas offert dans tous les établissements et les cliniques médicales. La gratuité du traitement en clinique médicale doit être comparée à la participation financière que le patient doit assumer pour recevoir un traitement avec le Lucentis<sup>MC</sup>, selon les règles du régime d'assurance (situation où l'accessibilité d'un service n'est pas équitable), d'autant plus que, en l'absence de modalités claires de remboursement, les cliniques assument actuellement le coût du médicament.

**Enjeu financier** : il appartient au ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS) de prévoir le budget total nécessaire pour offrir les services associés au traitement de la DMLA à l'aide de médicaments anti-VEGF, qui passe en grande partie par les budgets de fonctionnement et d'immobilisations des établissements. Des ajustements budgétaires pourront être nécessaires d'une part pour répondre à l'augmentation du nombre de

personnes traitées pour cette maladie, d'autre part pour mettre sur pied une infrastructure pour offrir les services ophtalmiques requis. Si ces ajustements ne sont pas faits, les autres services offerts à la population pourront être affectés. La mise en place d'un mécanisme particulier peut aussi être envisagée.

Toutefois, une partie des dépenses publiques utilisées pour ces traitements passe par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) et le régime d'assurance maladie (actes médicaux et pharmaceutiques), les deux régimes étant administrés par la RAMQ. Si des ajustements des budgets de ces programmes publics sont nécessaires, il est important de bien les évaluer.

On ne connaît pas le coût réel de l'administration d'une injection intravitréenne en établissement, mais le coût par visite à une clinique externe (centre d'activité 6302) s'élève à environ 30 \$, sans compter les frais généraux (selon les données financières des établissements) ; le coût des tests diagnostiques exigeant un équipement spécialisé n'est pas connu non plus. En établissement, le médecin reçoit un paiement de 47,10 \$ pour une visite principale et de 26,90 \$ pour une visite de contrôle (selon le *Manuel des médecins spécialistes*). En clinique médicale, le médecin reçoit un paiement de 63,60 \$ pour une visite principale et de 33,60 \$ pour une visite de contrôle. Le tarif pour la composante technique du service d'injection intravitréenne s'élève à 115 \$.

– Lucentis<sup>MC</sup> : le recours à ce médicament a un impact budgétaire considérable sur le régime d'assurance médicaments ; son impact est toutefois moindre sur le régime d'assurance maladie. Cela dit, son utilisation a des conséquences considérables sur les budgets des établissements, et en a davantage sur le budget de ceux n'offrant pas ce service actuellement (si l'on tient compte du coût total associé à la mise en place du service d'injection intravitréenne d'un médicament anti-VEGF).

Au Québec, d'octobre 2009 à septembre 2010, on a administré au total près de 35 000 injections intravitréennes, concernant pour la plupart un médicament anti-VEGF (on ne peut savoir de quel médicament il s'agissait précisément). Au seul chapitre du coût du médicament, si le médicament utilisé avait été exclusivement le Lucentis<sup>MC</sup>, le coût total de ce traitement se serait élevé à 55 millions de dollars. Si le médicament n'avait été administré que dans les établissements, leur budget en aurait été affecté d'autant, sans compter les conséquences budgétaires sur les infrastructures humaines et matérielles associées, pour certains établissements, à une mise sur pied du service d'injection intravitréenne ou à l'augmentation de la population traitée.

Si le médicament n'avait été administré que dans les cliniques médicales, outre le fait que des personnes participent à un régime d'assurance privé, le coût global qu'aurait dû assumer le régime public aurait été atténué par la participation financière demandée à l'assuré; cette réduction aurait toutefois été moindre si les plafonds annuels de contribution avaient été atteints par la consommation d'autres médicaments.

– Avastin<sup>MC</sup> : la contribution du personnel dans la préparation et le conditionnement de l'Avastin<sup>MC</sup>, ainsi que l'implantation de mesures plus strictes d'assurance qualité, ont un impact budgétaire certain sur les établissements. Pour faire écho au scénario précédent, si seul l'Avastin<sup>MC</sup> avait été utilisé pour les 35 000 injections faites d'octobre 2009 à septembre 2010, la note globale pour la préparation de l'injection en établissement se serait élevée à 1 750 000 \$ (si l'on fixe à 50 \$ le coût de chaque seringue d'injection). Ce montant aurait été du même ordre si la préparation de la seringue avait été faite dans une pharmacie d'officine. En ce qui concerne les honoraires du médecin, les règles mentionnées pour le Lucentis<sup>MC</sup> s'appliquent de la même façon.

***Enjeu éthique*** : dans un contexte où les ressources publiques sont limitées, et devant les besoins grandissants de services de santé et de services sociaux dans de multiples domaines, le Ministère, et ultimement l'État québécois, fait face à des choix extrêmement difficiles, qui doivent concilier des dimensions où les intérêts s'opposent de plus en plus, qu'ils soient d'ordre organisationnel ou économique, pour offrir des services efficaces, sécuritaires, accessibles et équitables. Ces points doivent être résolus pour le traitement de la DMLA et des maladies oculaires en général. Mais le questionnement est beaucoup plus large : pourquoi privilégier les maladies oculaires aux dépens d'autres maladies, quelles qu'elles soient ?

## L'USAGE DES ANTI-VEGF EN OPHTALMOLOGIE : UNE PRATIQUE DE PLUS EN PLUS ÉTENDUE

Les anti-VEGF sont en voie de devenir une composante cruciale de la prise en charge des maladies oculaires. Différentes études menées en Ontario, aux États-Unis (programme Medicare) et en Angleterre témoignent de l'expansion rapide, voire exponentielle, des injections intravitréennes, particulièrement à partir de 2005<sup>10</sup>. Même si ces injections servaient en très grande partie à traiter la DMLA, d'autres maladies oculaires ont aussi été ciblées. Notons que cette expansion s'est amorcée avant même l'homologation du ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>), puisqu'on avait déjà recours au bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>). Le Lucentis<sup>MC</sup>, déjà homologué pour la DMLA au Canada, l'a aussi été récemment pour l'œdème maculaire associé à la rétinopathie diabétique et à l'occlusion veineuse centrale<sup>11</sup>. Des publications font également état de son utilisation dans le traitement du glaucome néovasculaire et de la rétinopathie du prématuré. Or, l'Avastin<sup>MC</sup> est aussi utilisé dans le traitement de la plupart de ces maladies.

Ces nouvelles indications associées en très grande partie au vieillissement de la population, laissent entrevoir une augmentation certaine du nombre de personnes qui pourront bénéficier du recours aux anti-VEGF en ophtalmologie. Il faut s'attendre, dans un avenir très rapproché, à ce que le fabricant du Lucentis<sup>MC</sup> soumette à l'INESSS une demande d'inscription de ce produit aux listes de médicaments pour les indications nouvellement homologuées. Si les analyses de l'INESSS mènent à des recommandations favorables et que le ministre les approuve, l'impact budgétaire sur le système de santé risque d'être considérable. Le choix possible entre le Lucentis<sup>MC</sup> et l'Avastin<sup>MC</sup> se présente de la même façon et soulève les mêmes enjeux mais leur importance sera accrue.

---

10 Campbell RJ, Bronskill SE, Bell CM, Paterson JM, Whitehead M, Gill SS. Rapid procedures of intravitreal drug injection procedures, 2000 to 2008: A population-based analysis. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128(3) : 359-62.

11 Information disponible à : [http://www.novartis.ca/downloads/fr/News/DME\\_Press\\_Release\\_FR\\_14sep2011.pdf](http://www.novartis.ca/downloads/fr/News/DME_Press_Release_FR_14sep2011.pdf) et <http://www.newswire.ca/fr/story/827991/sante-canada-approuve-pr-lucentis-pour-le-traitement-de-la-perde-de-vision-attribuable-a-l-occlusion-veineuse-retinienne-ovr>

Le présent avis, prenant appui sur les informations scientifiques synthétisées dans une note informative portant sur l'efficacité et l'innocuité des agents anti-VEGF dans le traitement de la DMLA, a essentiellement abordé les enjeux soulevés par leur utilisation au Québec. Cet examen a bénéficié de l'apport majeur des membres du comité d'experts et de partenaires du réseau constitué à cette fin, dont les membres se sont réunis à deux reprises et ont de plus été consultés dans la préparation finale du document. L'analyse de la situation s'est articulée autour des thèmes fondamentaux que sont l'efficacité et la sécurité du traitement de la DMLA à l'aide d'anti-VEGF, l'équité sociétale, ainsi que l'accessibilité de cette thérapie, tant sur le plan physique que financier, pour les personnes souffrant de cette maladie. Voici les points saillants que l'INESSS dégage de cette analyse :

#### *Statut des médicaments*

Le Lucentis<sup>MC</sup> est homologué par Santé Canada pour le traitement de la DMLA et, depuis tout récemment, pour le traitement de l'œdème maculaire associé à la rétinopathie diabétique et à l'occlusion veineuse rétinienne ; au Québec, il est couvert comme médicament d'exception pour le traitement de la DMLA par le RPAM, et par la plupart des assurances privées.

L'Avastin<sup>MC</sup> n'a pas reçu d'homologation de Santé Canada pour quelque indication ophtalmologique que ce soit et le fabricant n'entend aucunement en faire la demande ; pour cette raison, il ne peut être inclus dans les listes du RPAM. L'utilité clinique de ce médicament, reconnue dans la pratique médicale, et le coût élevé du Lucentis<sup>MC</sup> expliquent son utilisation au Québec, ailleurs au Canada et un peu partout dans le monde.

#### *Efficacité et innocuité*

Des données probantes démontrent que, sur le plan de l'efficacité, l'Avastin<sup>MC</sup> n'est pas inférieur au Lucentis<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA ; quant à leur innocuité, la taille de l'échantillon et le plan de la seule étude comparative publiée sur ce traitement ne permettent pas de déceler de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments, notamment pour des événements rares, comme les accidents vasculaires cérébraux.

#### *Accessibilité*

Le Lucentis<sup>MC</sup> n'étant pas offert dans tous les centres hospitaliers, principalement en raison de son coût élevé, il est donc moins accessible. Dans les cliniques médicales, les patients y ont accès en tant que médicament d'exception. Par contre, son coût, associé à la participation financière des assurés, variable selon que le régime d'assurance est public ou privé, pourrait constituer un obstacle pour plusieurs d'entre eux. Certains plans privés d'assurance exigent que l'assuré paie la totalité du service en pharmacie et, bien qu'il reçoive un remboursement ultérieurement, il doit tout de même assumer ce fardeau pendant un certain temps. L'Avastin<sup>MC</sup>, quant à lui, est présentement administré dans quelques centres hospitaliers et dans des cliniques médicales, mais la personne traitée n'a rien à payer, que ce soit pour la procédure ou le médicament.

### *Qualité technique et logistique*

Les formats commerciaux de l'Avastin<sup>MC</sup> exigent un conditionnement préalable à l'injection intravitréenne ; pour éviter tout effet indésirable grave associé à la contamination du produit, les manipulations auxquelles il faut le soumettre doivent être effectuées dans des conditions strictes de stérilité et un mécanisme sécuritaire de distribution doit être prévu pour maintenir la chaîne de froid. L'expérience actuelle au Québec montre que ces exigences sont remplies par les pharmaciens communautaires et d'établissements de santé. Par contre, la présentation du Lucentis<sup>MC</sup> est telle qu'elle permet un conditionnement extemporané et que seule la chaîne de froid doit être maintenue jusqu'au moment de l'administration intravitréenne.

### *Information donnée à la personne traitée*

La personne traitée doit recevoir toute l'information nécessaire sur la nature et les conséquences des traitements disponibles, sur l'homologation des médicaments utilisés, sur leur innocuité et sur les précautions prises pour assurer leur intégrité, afin qu'elle puisse décider avec le médecin traitant de la meilleure option thérapeutique pour elle et ainsi accorder son consentement éclairé.

### *Considérations économiques*

En plus de la participation financière exigée des personnes traitées, qui peut compromettre leur accès à ce traitement, le coût élevé du Lucentis<sup>MC</sup> entraîne des conséquences budgétaires importantes pour les établissements et les régimes publics et privés d'assurance ; l'Avastin<sup>MC</sup> est beaucoup moins dispendieux, mais son utilisation pourrait être associée à un risque plus élevé d'effets indésirables majeurs, bien que ceux-ci restent relativement peu fréquents. À moins que les conseils d'administration des établissements n'aient adopté et signé une résolution officielle en ce qui a trait à l'utilisation de l'Avastin<sup>MC</sup> dans le traitement de la DMLA, ces effets indésirables pourraient obliger les établissements à verser des compensations financières aux personnes ayant subi des dommages corporels, le cas échéant. Quoiqu'il en soit, les décideurs sont confrontés à des choix difficiles quant à l'utilisation efficiente des ressources.

### *Responsabilités*

Les professionnels et les établissements de santé doivent tenir compte des conséquences possibles du traitement choisi sur leurs responsabilités professionnelles, des défis de qualité posés, sur le plan de la préparation, du conditionnement et de la distribution des médicaments ; et des enjeux éthiques que la prescription de l'un ou l'autre des médicaments comporte, tant du point de vue individuel que du point de vue collectif. Ils doivent en effet tenir compte de l'impact de leur choix sur les différents services offerts dans le système de santé, quelle que soit la nature de ces services. En outre, on ne peut ignorer le fait que, malgré son usage répandu, le fabricant de l'Avastin<sup>MC</sup> ne veut pas commercialiser ce médicament à l'échelle mondiale.

### *Évolution des connaissances et des médicaments*

La recherche avance à grands pas dans ce domaine et les résultats d'importantes études en cours sont attendus prochainement, particulièrement en ce qui a trait aux effets indésirables de l'Avastin<sup>MC</sup>. Certains fabricants travaillent actuellement à la mise au point d'autres médicaments anti-VEGF et certains sont déjà sur le point d'être homologués dans d'autres pays. Le présent avis devra être revu lorsque des nouvelles données scientifiques seront disponibles.

En outre, sur la base des enjeux associés au traitement de la DMLA, de leur expérience et de leur connaissance du milieu, les membres du Comité d'experts ont aussi proposé quelques autres pistes de solution pour assurer une pratique optimale combinée à une utilisation efficiente des ressources. Elles méritent un examen attentif en raison des conséquences qu'elles peuvent avoir sur le traitement de la DMLA, tant à court terme que dans les années à venir. Puisqu'elles sont propres aux membres de ce comité, ces pistes additionnelles sont présentées dans un addenda, qui complète le présent avis (joint à la fin du présent document).

En conclusion, par l'analyse comprise dans le présent avis, l'INESSS, en collaboration avec le Comité d'experts sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA au Québec, a voulu apporter un éclairage aussi pertinent que possible sur l'ensemble des enjeux soulevés par cette utilisation. Il appartient maintenant à toutes les parties concernées de prendre les décisions qui s'imposent quant à l'utilisation du médicament qui sera le plus approprié pour la santé et le bien-être, tant sur le plan individuel que collectif.

## ANNEXE A

### Liste des membres du comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA

Membres :

Jean-Daniel Arbour,	médecin ophtalmologiste, représentant de l'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ)
Chantal Archambault,	pharmacienne, représentante de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)
Charles Bellavance,	médecin, directeur sortant des services professionnels, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)
Isabelle Boutin-Ganache,	éthicienne, consultante auprès du Commissaire à la santé et au bien-être, présidente du Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, membre du Comité scientifique permanent de l'INESSS
Marie Girard,	directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Jude Goulet,	pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES), membre du Comité scientifique permanent de l'INESSS
Francine Gravel,	citoyenne atteinte de la DMLA (consultations téléphoniques)
Gilles Hudon,	médecin, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)
Michaël Kapusta,	médecin ophtalmologiste, représentant de l'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ)
Pierre Madore,	pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), représentant de l'APES
Claude Ménard,	médecin, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)
Jeannine Tellier-Cormier,	citoyenne, membre du Comité scientifique permanent de l'INESSS
Éric Tourville,	médecin ophtalmologiste, représentant de l'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ)
Isabelle Tremblay,	pharmacienne, représentante de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

**Membres du personnel de l'INESSS :**

Sylvie Bouchard

Alvine Fansi

Anne-Marie Fontaine

Alicia Framarin

Jean-Marie Lance

Le Comité s'est réuni à deux occasions, soit les 9 et 20 septembre 2011. Ses membres ont reçu et commenté une version finale du document.

## ANNEXE B

# Invitation à faire à faire partie du comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA

### **Contexte**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu du ministre de la Santé et des Services sociaux le mandat de préparer un avis sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA. Une note informative synthétisant l'information scientifique disponible sur l'efficacité, l'innocuité et les coûts de ces traitements a été déposée auprès du ministre le 7 juillet 2011. Ce document servira de base aux travaux du comité.

### **Objectifs**

Préparer, avec les membres du comité d'experts formé à cet effet, un avis sur l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA. Cet avis sera basé sur l'information scientifique contenue dans la note informative préparée par l'INESSS et concernant l'efficacité, l'innocuité et les coûts des traitements, et sur l'opinion des experts du comité, notamment sur les enjeux techniques, légaux, éthiques et organisationnels des différents traitements disponibles.

La note informative sera distribuée aux participants quelques jours avant la rencontre, et son contenu sera présenté brièvement et expliqué par son auteure. Étant donné le peu de temps dont nous disposons, l'équipe de l'INESSS préparera un document préliminaire, qui sera également distribué aux participants et qui servira de point de départ aux discussions.

### **Organisation des rencontres**

#### *Identification des groupes intéressés*

L'utilisation des anti-VEGF rejoint le champ d'action des médecins spécialistes en ophtalmologie et des pharmaciens. D'autres groupes sont également concernés par l'utilisation de ces médicaments, notamment les gestionnaires du réseau de la santé et des services sociaux, les directions des centres hospitaliers, les spécialistes en questions légales et éthiques, les usagers et les citoyens.

#### *Choix des participants*

Les cliniciens invités à faire partie du comité proviennent des groupes professionnels dont la pratique est directement touchée par le traitement de la DMLA et l'utilisation des anti-VEGF. Nous solliciterons la présence de représentants des groupes suivants :

- Le Collège des médecins du Québec (CMQ) (1)
- La Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ) (1)
- L'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ) (3)
- L'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) (1)
- L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) (1 ou 2)
- L'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) (1)

Autres participants au comité :

- Deux membres de la direction de deux centres hospitaliers du Québec
- Un éthicien
- Un usager
- Un citoyen

L'Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS) sera informée de la démarche.

### ***Organisation générale des rencontres du comité***

Les différents groupes professionnels mentionnés plus haut seront consultés, par téléphone ou par courriel, et seront invités à participer aux travaux du comité ou de leur demander d'identifier quelques représentants pour siéger au comité. L'INESSS s'assurera d'une représentation régionale ou par RUIS.

La collaboration des membres du Comité scientifique permanent de l'INESSS et du Regroupement provincial des comités des usagers sera également sollicitée.

Le comité se réunira deux fois :

1<sup>re</sup> rencontre : discussion du document préliminaire préparé par l'équipe de l'INESSS.

2<sup>e</sup> rencontre : discussion d'une version du document intégrant les commentaires émis par les membres du comité.

Une troisième rencontre pourra être convoquée, si nécessaire.

Des itérations sont à prévoir jusqu'à ce que le document fasse consensus parmi les membres du comité.

### ***Nombre de participants***

Un maximum de 15 participants est prévu, mais le nombre sera fixé après avoir reçu une réponse des groupes professionnels consultés.

## ADDENDA

### à l'Avis *Les médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge: enjeux associés à leur utilisation dans le contexte québécois*

Comité d'experts de l'INESSS sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la DMLA

#### **Proposition de pistes pour assurer une pratique d'excellence combinée à une utilisation efficiente des ressources**

#### **Introduction**

Le comité d'experts de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) sur l'utilisation des anti-VEGF pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge a été mis sur pied pour contribuer à la préparation d'un avis sur les enjeux soulevés au Québec par cette problématique particulière.

Les anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) ou antiangiogéniques sont l'une des principales options de traitement de la DMLA. Les deux anti-VEGF les plus utilisés au Québec sont le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>) et le bevacizumab (Avastin<sup>MC</sup>), alors que le pegaptanib (Macugen<sup>MC</sup>) ne l'est pratiquement plus. Le Lucentis<sup>MC</sup>, un dérivé de l'Avastin<sup>MC</sup>, est homologué au Canada pour le traitement de la DMLA, alors que ce dernier, l'étant pour le traitement du cancer colorectal et certains autres cancers, est utilisé pour la DMLA en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*). Bien que cette pratique soit bien ancrée dans la pratique médicale en raison de l'utilité clinique reconnue de l'Avastin<sup>MC</sup> et de son coût inférieur, son profil d'innocuité reste à confirmer et la sécurité de son utilisation constitue un défi important.

De par leur savoir, leur expérience et leur connaissance du milieu, ces experts, qui représentaient également différents partenaires de l'INESSS, ont largement contribué à mieux cerner les différents enjeux soulevés, préciser les contraintes et les conséquences associées à l'un ou l'autre des médicaments concernés et reconnaître plusieurs pistes d'action, comme en fait état l'avis de l'INESSS. Outre cette contribution majeure qui vise à favoriser une pratique d'excellence combinée à une utilisation efficace des ressources, les experts du comité ont défini collectivement des pistes de solution additionnelles, qui leur sont propres, et qui méritent un examen attentif en raison des conséquences qu'elles peuvent avoir sur cette pratique tant à court terme que dans les années futures. Ces pistes additionnelles complètent donc l'avis de l'INESSS.

#### **Pistes proposées**

- Le CHOIX de prescrire INDIVIDUELLEMENT le traitement considéré le meilleur pour son patient, compte tenu des conditions médicales particulières de ce dernier, de la mise en balance des bénéfices et des risques des différentes options disponibles pour ce patient et après lui avoir transmis toute l'information sur ces options, relève du jugement clinique du médecin.
- L'offre de services, tant en clinique médicale qu'en établissement de santé, selon une organisation planifiée incluant des mécanismes d'assurance qualité, doit demeurer afin de garantir l'ACCÈS en temps opportun au meilleur traitement et à l'expertise professionnelle, là où elle se trouve. Dans ce sens :
  - les experts sont d'avis que les établissements ne pourront absorber les volumes actuels et futurs sans porter atteinte à l'accessibilité globale en ophtalmologie. De plus, à moins d'une révision du nombre, du statut et des privilèges de pratique des ophtalmologistes en établissement, processus qui implique l'établissement, l'agence de la santé et des services sociaux de la région et, ultimement le MSSS, les patients et la communauté médicale seront privés de l'expertise de plusieurs spécialistes ne détenant pas ces privilèges selon les modalités actuelles;

- par ailleurs, si pour en assurer l’accessibilité, des établissements n’offrant actuellement pas ce service devraient le faire dans un avenir rapproché, il faudrait s’assurer de la disponibilité adéquate de l’EXPERTISE OPHTALMOLOGIQUE et d’un SOUTIEN FINANCIER qui garantissent l’acquisition et le maintien du plateau technique ainsi que le coût des médicaments et l’ajout des ressources humaines et matérielles nécessaires.
- Une augmentation importante de la clientèle est prévisible, à brève échéance, en raison des nouvelles indications récemment approuvées et, à plus longue échéance, du vieillissement de la population. L’usage élargi des anti-VEGF pour la DMLA et pour d’AUTRES INDICATIONS OPHTALMOLOGIQUES doit être précédé d’une analyse économique et d’impact budgétaire afin d’assurer l’allocation efficiente des ressources au niveau sociétal.
- Les experts sont d’avis que les critères de remboursement du Lucentis<sup>MC</sup> pour le traitement de la DMLA doivent être révisés dans le but de les assouplir si de nouvelles données de la recherche sont fournies par le fabricant.

**Membres du comité d’experts :**

Jean-Daniel Arbour,	médecin ophtalmologiste, représentant de l’Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ)
Chantal Archambault,	pharmacienne, représentante de l’Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)
Charles Bellavance,	médecin, directeur des services professionnels sortant, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)
Isabelle Boutin-Ganache,	éthicienne, consultante auprès du Commissaire à la santé et au bien-être, présidente du Comité d’éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l’Université de Montréal, membre du Comité scientifique permanent en santé et services sociaux (CSPSSS) de l’INESSS
Marie Girard,	directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Jude Goulet,	pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, représentant de l’Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES), membre du CSPSSS de l’INESSS
Francine Gravel,	citoyenne atteinte de la DMLA (consultations téléphoniques)
Gilles Hudon,	médecin, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)
Michaël Kapusta,	médecin ophtalmologiste, représentant de l’AMOQ
Pierre Madore,	pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), représentant de l’APES
Claude Ménard,	médecin, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)
Jeannine Tellier-Cormier,	citoyenne, membre du CSPSSS de l’INESSS
Éric Tourville,	médecin ophtalmologiste, représentant de l’AMOQ
Isabelle Tremblay,	pharmacienne, représentante de l’Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)