

REPÈRES ÉTHIQUES POUR L'ALLOCATION ÉQUITABLE DES MÉDICAMENTS PROMETTEURS POUR LA COVID-19 EN CONTEXTE DE RARETÉ

Outil pour guider la délibération et
la prise de décision en matière de priorisation



Avril 2021

AUTEURS

David Hughes
Conseiller en éthique
Commission de l'éthique en science et en technologie

Jean-Simon Fortin
Coordonnateur
Comité éthique COVID-19

Élise Courcault
Pharmacienne
Candidate à la maîtrise en bioéthique
Université de Montréal

COLLABORATEUR À LA CONCEPTION

Karim Skiredj
Conseiller stratégique, Centre d'excellence sur le
partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

PERSONNES CONSULTÉES

Les auteurs assument l'entière responsabilité de la forme et du contenu de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Comité éthique covid-19

Marie-Ève Bouthillier
Présidente du comité
Centre d'éthique du Centre intégré de soins
et de services de Laval

Karine Bédard
Centre hospitalier de l'université de Montréal

Philippe Bélanger
Centre hospitalier universitaire de Québec –
Université Laval

Céline Crowe
Comité national d'éthique sur le vieillissement

Michel Désy
Équipe conseil en éthique de l'Institut national
de santé publique

Vincent Dumez
Codirecteur
Centre d'excellence sur le partenariat avec
les patients et le public (CEPPP)

Jean-Simon Fortin
Coordonnateur du comité
Centre d'éthique du Centre intégré de soins et de
services de Laval

Isabelle Ganache
Bureau Méthodologies et éthique de l'Institut national
d'excellence en santé et en services sociaux

David Hughes
Commission d'éthique en sciences et technologies

Ana Marin
Centre intégré de santé et de services sociaux de
Chaudière-Appalaches

Nathalie Orr Gaucher
CHU Sainte-Justine

Ghislaine Rouly
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le
partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Comité-Conseil

Stéphane P. Ahern
Spécialiste en médecine interne générale et en soins intensifs, Hôpital Maisonneuve Rosemont

Alexandre Chadi
Pharmacien
Pharmacie communautaire
Université de Montréal

Simon Courtemanche
Réseau intégré de services en santé mentale pour les 12 à 25 ans
CISSS de Laval

Pierre-Marie David
Pharmacien et sociologue
Université de Montréal

Nathalie Grandvaux
Département de biochimie et médecine moléculaire
Université de Montréal

Claudia Houle
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Philippe Karazivan
Médecin de famille
Clinique de médecine familiale Notre-Dame
Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Mireille Morin
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Marie-Pascale Pomey
École de santé publique, Université de Montréal
Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Ghislaine Rouly
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Marie-Claude Vanier
Pharmacienne
Cité de la santé de Laval
Université de Montréal

Soutien au test de l'outil (dexaméthasone en oncologie)

Lysanne Besse
Pharmacienne, coordinatrice de soins et services pharmaceutiques en oncologie
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Nathalie Daaboul
Hémato-oncologue
Hôpital Charles-Le Moyne

Clara Dallaire
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Marie-Pascale Guay
Pharmacienne, coordinatrice en pharmacie d'oncologie
Hôpital Général Juif

Relecteurs

Anonyme
Pharmacien

Anonyme
Pharmacien

Karine Bédard
Conseillère en éthique
Centre hospitalier de l'université de Montréal

Philippe Bélanger
Conseiller en éthique
Centre hospitalier universitaire de Québec –
Université Laval

Clara Dallaire
Patiente partenaire - Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Linda Vaillant
Pharmacienne
Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1. PRINCIPES ÉTHIQUES POTENTIELLEMENT PERTINENTS	2
1.1. RESPECT DE L'AUTONOMIE DES PERSONNES.....	2
1.2. PRINCIPE DE NON-DISCRIMINATION	2
1.3. PRIORISATION EN FONCTION DE LA VALEUR INSTRUMENTALE DES PERSONNES POUR LES COMMUNAUTÉS.....	3
1.4. MAXIMISATION DES BÉNÉFICES.....	3
1.5. PRIORISATION DES PERSONNES PLUS DÉFAVORISÉES	5
1.6. PRINCIPE DU CYCLE DE VIE.....	6
1.7. TRAITEMENT ÉGAL DES PERSONNES, ÉGALITÉ DES CHANCES	6
2. OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION	7
2.1. OUTIL POUR GUIDER LA DÉLIBÉRATION ET LA PRISE DE DÉCISION	7
2.2. ÉLÉMENTS DISCUTÉS LORS DU TEST AVEC LA DEXAMÉTHASONE EN ONCOLOGIE	9
CONCLUSION	12
RÉFÉRENCES	13
ANNEXE 1 : RÉSULTATS DU TEST (dexaméthasone en oncologie)	15
ANNEXE 2 : POURQUOI UN ALGORITHME DÉCISIONNEL?	17
ANNEXE 3 : PROCESSUS DE PRODUCTION DU DOCUMENT	19

INTRODUCTION

Dans un contexte de pandémie d'une nouvelle maladie telle que la COVID-19, une des premières stratégies de prise en charge est de chercher, parmi les médicaments existants, des traitements qui pourraient aider les patients à survivre ou à accélérer leur guérison. Dans le cas de la COVID-19, des médicaments ont une certaine efficacité ou sont prometteurs¹. Ce nouvel usage destiné à une grande population de patients risque de créer une forte pression sur l'approvisionnement.

La rareté persistante de certains médicaments pourrait nous obliger à faire des choix difficiles. Certains de ces médicaments pourraient ne pas être disponibles en quantité suffisante pour répondre à toutes leurs indications. Dans une telle situation, des décisions devront être prises quant aux indications et aux patients à prioriser. Ces décisions d'allocation doivent s'appuyer, notamment, sur des principes éthiques.

La première partie du présent document passe en revue un ensemble de principes éthiques pertinents pour l'allocation des médicaments en situation de rareté. La deuxième partie présente un outil destiné à soutenir la délibération et la prise de décision en matière de priorisation. Ces délibérations seront idéalement menées par un comité au niveau provincial réunissant des professionnels de différentes disciplines et concernés par le médicament étudié (médecins, pharmaciens, infirmières, etc.), des patients partenaires ainsi que des éthiciens. Cet outil s'inspire d'un algorithme décisionnel pré-COVID-19² destiné aux médicaments. En effet, les modèles d'allocation conçus pour la COVID-19 ont été pensés pour les soins intensifs et l'accès aux respirateurs et sont mal adaptés au cas des médicaments.

Sont enfin rapportés des éléments de réflexion qui ont été soulevés lors d'un exercice préliminaire d'application à la dexaméthasone en oncologie (test). Les résultats de ce test sont présentés à l'annexe 1. Le test ne vise qu'à illustrer le fonctionnement de l'outil et ne prétend pas se substituer à un véritable exercice de délibération plus approfondi.

¹ Ex. dexaméthasone, tocilizumab, sarilumab, colchicine (RECOVERY 2020; Roberts 2021; ICM 2021).

² Les modèles conçus pour la COVID-19 ont été pensés pour les soins intensifs et l'accès aux respirateurs et sont mal adaptés au cas des médicaments.

1. PRINCIPES ÉTHIQUES POTENTIELLEMENT PERTINENTS

Différents principes éthiques discutés dans la littérature peuvent être considérés lorsqu'il est question d'allouer des ressources de santé limitées d'une manière aussi équitable que possible. La présente section passe en revue ces différents principes ainsi que les avantages et inconvénients qui découlent généralement de leur utilisation.

1.1. RESPECT DE L'AUTONOMIE DES PERSONNES

Le respect de l'autonomie des personnes s'exprime par la reconnaissance de leur capacité à l'autodétermination, de leur aptitude à choisir ce qui est souhaitable pour elles. Lorsqu'un patient reçoit un diagnostic, son médecin doit lui présenter l'ensemble des options thérapeutiques appropriées à sa situation et lui permettre d'exprimer ses préférences et sa volonté. Si le patient refuse un traitement, sa volonté doit être respectée³.

1.2. PRINCIPE DE NON-DISCRIMINATION

Selon le principe de non-discrimination, on ne doit pas directement exclure des patients en fonction de l'âge, d'un handicap, de l'origine ethnique, de la religion, du genre ou de l'orientation sexuelle⁴. Il peut arriver qu'un critère tel que la probabilité de survie exclue indirectement et non intentionnellement des personnes âgées, mais l'âge en soi n'est pas un critère acceptable.

Inversement, personne ne devrait être privilégié en raison d'un jugement sur sa « valeur sociale ». On trouve un exemple d'allocation en fonction de la prétendue valeur sociale des personnes dans le cas de l'*Admission and Policies Committee of the Seattle Artificial Kidney Center*. Formé en 1961, le comité avait comme rôle de déterminer quels patients auraient accès à l'hémodialyse. Sans lignes directrices ni expériences passées sur lesquelles se fonder, les membres du comité se sont appuyés essentiellement sur leurs intuitions, valeurs et biais personnels. Par conséquent, le comité a eu recours à des critères tels que le sexe, le statut matrimonial, le nombre de personnes à charge, le niveau d'éducation, le métier ou profession, etc. Ce cas est maintenant fréquemment présenté comme une démarche à ne pas reproduire.

³ Savulescu, Vergano, *et al.* 2020; DeJong *et al.* 2020 : E1.

⁴ Experts consultés, rencontres préliminaires; Rosoff 2012 : 4-5; DeJong *et al.* 2020 : E2; Satomi *et al.* 2020: 2.

1.3. PRIORISATION EN FONCTION DE LA VALEUR INSTRUMENTALE DES PERSONNES POUR LES COMMUNAUTÉS

Suivant le principe de la valeur instrumentale, les médicaments devraient être donnés en priorité aux travailleurs de la santé et aux premiers répondants qui sont sur la ligne de front puisqu'ils sont essentiels dans la lutte contre la pandémie⁵. Soulignons qu'il s'agit ici de *valeur instrumentale* des personnes, notamment leur contribution à la lutte contre la pandémie, et non pas de *valeur sociale* comme le statut socioéconomique [cf. 1.1.]. Si une part importante des médecins, infirmières, pharmaciens, préposés aux bénéficiaires, etc. étaient rendus incapables de faire leur travail, les patients COVID et non-COVID pourraient voir leur accès aux soins réduits, avec tout ce que cela peut impliquer pour leur santé et leur bien-être.

Certains font valoir que ce principe devrait être élargi à l'ensemble des travailleurs dits essentiels comme ceux de l'alimentation, les éboueurs, etc. puisque sans eux, il y aurait des dysfonctions sociales importantes⁶. Pour cette raison, ce principe serait difficile à appliquer puisqu'il concernerait une partie importante de la population⁷.

Des auteurs rappellent que l'application de ce principe doit tenir compte de différents facteurs contextuels tels que le risque élevé d'être infecté dans l'exercice de ses fonctions et le fait d'être difficilement remplaçable en raison de la formation et de l'expertise⁸. De plus, le type de traitement a des implications importantes. Par exemple, si on se situe dans une approche de prévention (ex. chimioprophylaxie, vaccin), prioriser les soignants apporterait des gains importants et le principe acquerrait plus de poids. Au contraire, si un soignant est aux soins intensifs et que cette personne ne reviendra pas au travail avant longtemps, la priorisation des soignants est moins pertinente⁹.

1.4. MAXIMISATION DES BÉNÉFICES (EFFICIENCE)

Il s'agit d'allouer les ressources rares de manière responsable en maximisant l'efficacité, c'est-à-dire en produisant un maximum de bienfaits à l'échelle collective. Ce principe est associé aux théories morales utilitaristes. Les bénéfices cliniques peuvent être exprimés de différentes manières : vies; années de vie; années de vie pondérées par la qualité (QALY); etc.

⁵ Rosoff 2012 : 5; Emmanuel *et al.* 2020 : 5; DeJong *et al.* 2020 : E1.

⁶ Experts consultés, rencontres préliminaires; DeJong *et al.* 2020 : E1.

⁷ Experts consultés, rencontres préliminaires.

⁸ Emmanuel *et al.* 2020 : 5.

⁹ Experts consultés, rencontres préliminaires.

1.4.1. Sauver le plus de vies possible

Prioriser les usages ciblant les personnes ayant la meilleure chance de survie (%) avec le moins de médicaments. À partir d'une quantité de ressources donnée, on doit sauver le plus grand nombre de vies possible. [Exemple 1 : Ceteris paribus, il est préférable de sauver 2 personnes, l'une avec un foie et l'autre avec un rein, plutôt que de transplanter les deux organes sur une seule personne ayant besoin des deux; Exemple 2 : Ceteris paribus, il est préférable de sauver 2 personnes de 70 ans qu'une seule personne de 20 ans].

Le principe de maximisation des vies sauvées peut indirectement défavoriser les personnes plus âgées et celles présentant des comorbidités (*double jeopardy*) puisqu'elles ont souvent moins de chance de survie. Certains observateurs font valoir qu'il s'agit, quoiqu'indirectement, d'une forme de discrimination¹⁰. Une autre limite de ce principe vient du fait qu'il ne tient pas compte de la quantité (nombre d'années sauvées) ni de la qualité de vie. Enfin, ce principe ne permet pas de considérer les usages qui ne sauvent pas des vies.

1.4.2. Sauver le plus d'années de vie

Prioriser les usages de manière à sauver le plus grand nombre d'années de vie attendues, c'est-à-dire les patients qui sont susceptibles de vivre le plus longtemps après le traitement, avec le moins de médicaments. Vivre de nombreuses années a de la valeur. Par conséquent, la maximisation des années de vie est un objectif valable [Exemple 1 : Ceteris paribus, il est préférable de sauver une seule personne de 20 ans (environ 60 années sauvées) que 2 personnes de 70 ans (environ 20 années sauvées); Exemple 2 : Une personne moins âgée, mais ayant moins d'années post-traitement à vivre en raison d'une comorbidité ne serait pas priorisée par rapport à une personne plus âgée, mais ayant plus d'années post-traitement à vivre].

Le principe de maximisation des années de vie peut indirectement défavoriser les personnes plus âgées et celles présentant des comorbidités (*double jeopardy*), encore plus que la probabilité de survie. Certains observateurs font valoir qu'il s'agit, quoiqu'indirectement, d'une forme de discrimination. Une autre limite de ce principe vient du fait qu'il ne tient pas compte de la qualité des années de vies sauvées.

1.4.3. Sauver le plus d'années de vie pondérées par la qualité (QALY)

Prioriser les personnes ou les indications de manière à sauver le plus grand nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY). L'estimation des bénéfices attendus exprimés en QALY est obtenue par une évaluation économique

¹⁰ Chisholm 2020.

[Exemple : *Ceteris paribus*, il est préférable d'ajouter 10 années de vie à une personne par ailleurs en santé que 10 années à une personne dont la qualité de vie est jugée dépréciée en raison d'une comorbidité ou d'un handicap].

Le principe « sauver le plus de QALY » peut indirectement défavoriser les personnes plus âgées et celles présentant des comorbidités (*double jeopardy*), encore plus que la probabilité de survie ou les années de vie. Enfin, en contexte de nouveaux usages et de gestion de pénurie, le temps et les données probantes sont généralement trop limités pour pouvoir se fonder sur les QALY¹¹.

1.5. PRIORISATION DES PERSONNES PLUS DÉFAVORISÉES (PRIORITARISME)

Ce principe se fonde sur une théorie de la justice prioritariste (*prioritarianism*) qui privilégie, par solidarité, les personnes les plus défavorisées ou les plus mal loties. Le principe peut avoir une portée limitée lorsqu'il réfère aux personnes les plus défavorisées en termes de santé. Il peut aussi avoir une portée plus large et inclure un ensemble de facteurs socio-économiques de défavorisation.

Selon une version étroitement clinique de ce principe, on devrait prioriser les personnes les plus malades, les indications qui ciblent les conditions médicales les plus sévères ou des formes plus sévères d'une condition médicale. Le critère principal dans cette approche est le pronostic sans traitement [Exemple : *Ceteris paribus*, il est préférable de traiter quelqu'un de très malade, même lorsque les bénéfices de santé sont minces, qu'une personne moins malade, mais qui pourrait tirer plus de bénéfices].

Le principe de « priorisation des plus défavorisés » ne tient pas compte des bénéfices attendus, c'est-à-dire du pronostic post-traitement. Ce choix risque d'entraîner plus de décès que les approches qui priorisent en fonction des bénéfices attendus. De plus, il ne tient pas compte des personnes actuellement moins malades, mais qui sont en voie de devenir très malades et qui n'auront peut-être pas accès à un traitement si la pénurie se poursuit à moyen et long terme¹². Le principe est pertinent en temps normal (ex. à l'urgence), puisqu'on suppose que les prochains dans la liste seront bientôt traités. Mais lorsque nous sommes dans un contexte de pénurie persistante, rien ne garantit que ceux-ci auront accès à des soins.

¹¹ Emanuel *et al.* 2020 : 4.

¹² Persad *et al.* 2009 : 425.

1.6. PRINCIPE DU CYCLE DE VIE

Certaines approches recommandent de prioriser les plus jeunes. Un des principaux arguments en faveur de la priorisation des plus jeunes est celui de la durée de vie équitable (*fair innings*). Selon ce principe issu d'une perspective égalitarienne, les personnes les plus jeunes devraient être priorisées dans l'allocation des ressources de santé du fait qu'elles n'ont pas eu droit à un temps de vie raisonnable et ont eu moins de possibilités de profiter de la vie.

1.7. TRAITEMENT ÉGAL DES PERSONNES, ÉGALITÉ DES CHANCES

Selon une forme d'égalitarisme, seuls les besoins en termes de santé doivent être pris en considération : « *traitement égal à besoins égaux* »¹³, sans égard pour les bénéfices attendus. Il s'agit d'un principe central d'allocation en temps normal dans les systèmes de soins.

Selon certains égalitariens, la priorité accordée à ceux qui ont plus de bénéfices à tirer d'une intervention est inéquitable en ce qu'il enlève aux autres la possibilité de réaliser leur potentiel de santé et n'offre pas à chacun une chance équitable d'améliorer sa santé. En contexte de rareté des ressources, l'égalité des chances prône un recours à des mécanismes tels que « premier arrivé, premier servi » ou le tirage au sort.

1.7.1. Premier arrivé, premier servi

Le principe « premier arrivé, premier servi » ne tient pas compte des bénéfices attendus. Ainsi, il implique un compromis sur le plan du nombre de vies ou d'années de vie sauvées. De plus, il favorise les personnes à proximité des établissements de santé et les personnes mieux informées¹⁴. Enfin, il peut pénaliser indument des personnes qui sont malades plus tard, possiblement en raison de leur adhésion aux recommandations de la santé publique. Or, selon certains auteurs, le moment de contraction de la maladie n'est pas un critère moralement significatif¹⁵. Pour ces raisons, le principe « premier arrivé, premier servi » ne semble pas être un principe acceptable dans un contexte de pénurie.

1.7.2. Loterie (tirage au sort, chance)

Lorsque le temps et les données probantes sont limités, le tirage au sort est un principe d'allocation simple à appliquer. Cependant, il ne tient pas compte des bénéfices attendus. Supposons que nous ayons 3 personnes aux besoins médicaux semblables. Si nous pouvons, d'une part, traiter une seule personne ou,

¹³ Traitement dans le sens commun, non médical.

¹⁴ Rosoff *et al.* 2012 : 1497; Emanuel *et al.* 2020 : 5; DeJong *et al.* 2020 : E2.

¹⁵ Savulescu, Persson et Wilkinson 2020 : 625.

d'autre part, 2 personnes, nous devrions tirer au sort¹⁶. De même, selon ce principe, si nous devons choisir entre deux personnes aux besoins semblables, l'une ayant 30% de chance de survie et l'autre 50%, nous devrions tirer au sort. Il arrive que le principe de tirage au sort soit utilisé pour trancher lorsque des patients ont des profils similaires.

2. OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION

Dans cette partie, nous présentons un outil destiné à guider la délibération et la prise de décision en matière de priorisation. Cet outil s'inspire du modèle proposé par Flynn *et al.* 2015. Sont ensuite rapportés des éléments de réflexion qui ont été soulevés lors d'un exercice préliminaire d'application à la dexaméthasone en oncologie. Ce test ne vise qu'à illustrer le fonctionnement du guide et ne prétend pas se substituer à un véritable exercice de délibération. Les résultats du test de priorisation des indications sont présentés à l'annexe 1.

L'algorithme n'est pas destiné à une application mécanique, mais bien à guider la délibération. Dans un premier temps, afin d'assurer le plus d'équité possible à travers le territoire, l'outil servira 1- à **prioriser les indications** et 2- à choisir **les critères** de priorisation des patients à l'intérieur d'une même indication. Ceci se fera dans le cadre de délibérations d'un comité idéalement au niveau provincial – afin d'uniformiser la pratique et de favoriser l'équité– réunissant des professionnels de différentes disciplines et concernés par le médicament étudié (médecins, pharmaciens, infirmières, etc.), des patients partenaires ainsi que des éthiciens. Dans un deuxième temps, une fois ce classement effectué et les critères choisis, des comités de professionnels au niveau local se serviront de l'outil standardisé pour **prioriser les patients** dans les cas où les stocks seront insuffisants pour traiter tous les patients touchés par les indications priorisées.

2.1. OUTIL POUR GUIDER LA DÉLIBÉRATION ET LA PRISE DE DÉCISION

PREUVE ET OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

1. Niveau 1 de priorisation

En s'appuyant sur les données probantes ayant un niveau de preuve élevé (ou, pour la COVID-19, sur des données probantes plus faibles, mais jugées suffisantes), prioriser les indications pour lesquelles il y a des bénéfices importants à tirer du traitement, pour lesquelles il n'y a pas d'autres options thérapeutiques et pour lesquelles, sans le médicament, il y a des risques de graves problèmes de santé.

¹⁶ Savulescu, Cameron et Wilkinson 2020 : 1.

- S'il reste des stocks, passer au niveau 2 de priorisation.
- S'il n'y a pas suffisamment de médicaments pour tous les patients concernés par ces indications prioritaires, passer au point A de l'étape « objectif du traitement et principes éthiques ».

2. Niveau 2 de priorisation

En s'appuyant sur les données probantes ayant un niveau de preuve élevé (ou, pour la COVID-19, sur des données probantes plus faibles, mais jugées suffisantes), prioriser les indications pour lesquelles il y a des bénéfices importants à tirer du traitement et pour lesquels il y a d'autres options thérapeutiques ayant une efficacité raisonnable, quoique possiblement sous-optimale.

- S'il n'y a pas suffisamment de médicaments pour tous les patients concernés par ces indications, passer au point A de l'étape « objectif du traitement et principes éthiques ».

OBJECTIF DU TRAITEMENT ET PRINCIPES ÉTHIQUES

A. Prioriser les **indications** pour lesquelles le traitement a pour objectif de sauver ou prolonger significativement la vie.

- S'il reste des stocks, passer au point B.
- Priorisation des patients individuels : S'il n'y a pas suffisamment de stock pour sauver ou prolonger la vie de tous les patients associés aux indications en A, prioriser les **patients** ayant la meilleure probabilité de survie par unité de médicament [maximisation; cf. 1.4.1] (en tenant compte de la quantité nécessaire de ressources pour traiter [posologie, durée du traitement]). À taux de survie similaires, la « maximisation des années de vie » par unité de médicament [cf. 1.4.2.] ou le « cycle de vie » [cf. 1.6.] peuvent être un briseur d'égalité (*tie breaker*).
- S'il y a des indications associées à des maladies très graves aux points B ou C, fixer un seuil minimum de probabilité de survie ou de durée de prolongation de la vie pour traiter (*trade-off*).

B. Prioriser les **indications** pour lesquels le traitement a pour objectif de gérer la douleur.

- S'il reste des stocks, passer au point C.
- Priorisation des patients individuels : S'il n'y a pas suffisamment de stock pour soulager tous les patients associés aux indications en B, prioriser les

patients ayant les douleurs les plus intenses [prioritarisme; cf. 1.5.]. À douleur similaire, la « maximisation des bénéfices » (en termes de soulagement de la douleur) par unité de médicament peut être un briseur d'égalité (*tie breaker*) [cf. 1.4.].

- S'il y a des indications associées à des maladies très graves au point C, fixer un seuil minimum d'intensité de douleur pour traiter (*trade-off*).

C. Prioriser les **indications** pour lesquels le traitement a pour objectif la gestion de la maladie.

- Priorisation des patients individuels : S'il n'y a pas suffisamment de stock pour traiter tous ces patients associés aux indications en C : (a) prioriser les **patients** dont la santé risque de se détériorer de manière irréversible [prioritarisme; cf. 1.5.] puis (b) prioriser les patients qui ont le plus de bénéfices à tirer du traitement par unité de médicament [maximisation; cf. 1.4.].

2.2. ÉLÉMENTS DISCUTÉS LORS DU TEST AVEC LA DEXAMÉTHASONE EN ONCOLOGIE

Un comité de travail a été mis sur pied pour tester l'algorithme décisionnel (voir annexe 3). Cette section rapporte des constats et réflexions tirés de cet exercice.

2.2.1. Identification des indications d'un médicament prometteur pour la COVID-19

Le critère de niveau de preuve est une considération essentielle pour identifier les indications d'un médicament prometteur COVID-19 qui sont à considérer pour son allocation équitable. Une liste des indications potentielles de la dexaméthasone ayant un bon niveau de preuve a été produite. Les membres du comité de travail ont discuté des sources d'informations concernant les indications reconnues pour la dexaméthasone. En plus des monographies de produit (ex. Omega, Teva), il y a les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Au Québec, on peut de plus se référer aux listes des médicaments remboursés par la RAMQ (indications autorisées pour les médicaments d'exception associés à la dexaméthasone), aux rapports de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (ex. le guide portant sur la prévention des effets secondaires des protocoles de chimiothérapie), ainsi qu'aux protocoles de traitements en oncologie.

Si le niveau de preuve est une considération essentielle, les membres ont exprimé des réserves sur le premier critère de l'algorithme de Flynn *et al.* 2005, c'est-à-dire de prioriser exclusivement les indications pour lesquelles il y a un très haut niveau de preuve (ex. essais de phase 3; méta-analyses). En effet, si un haut niveau de preuve est un critère strict de priorisation, il y a le risque que l'utilisation du médicament pour des conditions graves, mais supportée par un niveau de preuve plus faible, soit mise de côté.

Or, cette préoccupation est particulièrement ressortie pour la prise en charge de la COVID-19, qui est une condition sérieuse pouvant non seulement entraîner la mort, mais dont la propagation a des répercussions sanitaires graves pour plusieurs usagers du réseau de la santé et des services sociaux. Dans le contexte actuel de pandémie, même si le niveau de preuve est moindre, cette indication ne devrait pas, selon les membres, être systématiquement exclue.

Pour ces raisons, l'importance du critère de haut niveau de preuve a été atténuée pour la COVID-19 en faveur d'un « niveau de preuve jugé suffisant », selon les données probantes disponibles et l'expérience clinique.

2.2.2. Identification des options thérapeutiques

Pour certaines indications, il existe des options thérapeutiques. L'algorithme priorise en premier lieu les indications pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives. Pour identifier les options thérapeutiques qui doivent être considérées, l'exercice effectué avec la dexaméthasone s'est limité à la considération des options étudiées et approuvées. Par exemple, la dexaméthasone peut être donnée en prémédication afin de prévenir les réactions de perfusion au paclitaxel. Si la dexaméthasone n'est pas disponible, on peut substituer le paclitaxel (Taxol^{MC}) par du paclitaxel lié à une nanoparticule d'albumine (Abraxane^{MC}), quoique significativement plus cher. En effet, le paclitaxel est soluble dans l'huile de ricin polyoxyéthylé (Cremophor^{MC}) et de nombreux patients font des réactions d'hypersensibilité à cet ingrédient. L'albumine permet une mise en solution sans Cremophor^{MC}.

Bien que seules les options étudiées et approuvées aient été considérées pour le test, les membres ont néanmoins discuté de l'existence d'autres options thérapeutiques n'étant pas approuvées, mais auxquelles on pourrait néanmoins avoir recours dans des situations de pénuries sévères de dexaméthasone. Par exemple, concernant les nausées et vomissements, il y a d'autres médicaments qui pourraient être essayés. Par exemple, on pourrait essayer d'autres corticostéroïdes¹⁷ ou encore administrer des antagonistes sérotoninergiques du 5HT3, ajouter de l'olanzapine (Zyprexa^{MC}), donner de la métoprolol.

¹⁷ Experts relecteurs.

(Metonia^{MC}), et arriver à un contrôle acceptable de la nausée chez la majorité des patients. Par ailleurs, concernant la dexaméthasone, on pourrait essayer de revoir les posologies pour réduire les doses et les durées de traitement.

Lors de l'identification des options thérapeutiques, il faut aussi considérer la pression que le recours à ces options pourrait exercer sur les ressources financières, humaines et matérielles (modalités d'approvisionnement, de préparation, de distribution, de monitoring, etc.)¹⁸.

Notons enfin que, même lorsqu'elles existent, il n'est pas toujours possible ou souhaitable d'avoir recours aux options thérapeutiques. En effet, il peut arriver que ce soit aussi ces options qui tombent en rupture de stock (effet cascade) ou qu'elles soient elles-mêmes essentielles pour d'autres indications.

2.2.3. Vie sauvée et prolongement de la vie

Les membres du groupe de travail ont échangé autour d'un indicateur clinique qui permettrait de déterminer les traitements qui ont pour objectif de sauver ou de prolonger la vie. Ils ont d'abord exploré le recours à la ligne de traitement. Par exemple, pour un myélome, la 1^{re} ligne aurait pour objectif de sauver la vie alors qu'ensuite, c'est le jugement clinique qui pourra déterminer l'objectif thérapeutique. Ce jugement dépendra du patient, de son état clinique, de ses comorbidités, etc. Les membres se sont ensuite penchés sur le critère de la durée du prolongement de la vie. Quelle durée minimale tout en préservant la qualité de vie permettrait de dire qu'il y a eu prolongement significatif de la vie? La durée minimale de survie attendue peut varier en fonction du type de cancer donné. Ainsi, les membres ont jugé qu'il serait préférable de renvoyer au critère de « bénéfices cliniquement significatifs » (*clinically meaningful benefit*)¹⁹ pour chaque différent type de cancer. Pour se faire, on doit faire appel au jugement clinique et se référer aux standards cliniques, notamment ceux de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

¹⁸ Experts relecteurs.

¹⁹ Ellis *et al.* 2014.

CONCLUSION

Certains médicaments existants ont une certaine efficacité ou sont prometteurs pour le traitement de la COVID-19. Parmi ceux-ci, certains sont déjà utilisés pour d'autres indications. Comment alors allouer ces médicaments équitablement? Il s'agit là d'un défi de taille pour les décideurs.

Nous avons présenté les principes éthiques pertinents pour l'allocation des médicaments. Nous avons ensuite présenté un outil destiné à guider la délibération et la prise de décision en matière de priorisation. Dans un premier temps, afin d'assurer le plus d'équité possible à travers le territoire, l'outil servira à **prioriser les indications** et choisir **les critères**²⁰ permettant de prioriser les patients. Ceci se ferait dans le cadre de délibérations d'un comité interdisciplinaire incluant des patients partenaires, idéalement au niveau provincial. Dans un deuxième temps, une fois ce classement effectué et les critères choisis, des comités de professionnels au niveau local pourront se servir de l'outil standardisé pour **prioriser les patients** dans les cas où les stocks seront insuffisants pour traiter tous ceux touchés par les indications priorisées.

Le présent document de travail est réflexif, évolutif et voué à être enrichi. La discussion devra se poursuivre afin de s'attaquer à des problèmes et enjeux non résolus. Par exemple, que faire lorsque des patients sont déjà en traitement pour une indication non priorisée? Ces derniers devraient-ils jouir d'une sorte de droit acquis²¹? Comment s'assurer que les recommandations issues des délibérations soient suivies par les prescripteurs? Comment opérationnaliser la distribution équitable entre les centres hospitaliers et pharmacies communautaires des différentes régions? En effet, une fois les indications mises en ordre de priorité, comment uniformiser le plus possible, à travers la province, les indications qui seront prises en charge? Ceci soulève des défis de communication, de collaboration et de coordination entre de nombreux acteurs (fabricants, groupes d'approvisionnement en commun, départements de pharmacie des hôpitaux, grossistes, pharmacies communautaires, etc.).

Enfin, notons que l'outil sert à allouer les médicaments équitablement lorsqu'il y a rupture ou risque de rupture dans l'approvisionnement. Il ne s'attaque pas aux causes des pénuries.

²⁰ Ex. maximisation des bénéfices, priorisation des cas plus graves, cycle de vie.

²¹ Cameron *et al.* 2020.

RÉFÉRENCES

Cameron J, Savulescu J, et Wilkinson D. (2020). Is withdrawing treatment really more problematic than withholding treatment? *Journal of Medical Ethics*, 0: 1-5.

Chisholm J. (2020). Doctors will have to choose who gets life-saving treatment. Here's how we'll do it. *The Guardian*, 1 avril.

DeJong C, Chen AH, et Lo B. (2020). An Ethical Framework for Allocating Scarce Inpatient Medications for COVID-19 in the US. *JAMA*.

Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, ... et Schnipper LE. (2014). American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*, 32(12): 1277-1280.

Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, ... et Phillips JP. (2020). Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *NEJM*: 2049-2055.

Farrell TW, Francis L, Brown T, Ferrante LE, Widera E, Rhodes R, ... et Liu SW. (2020). Rationing Limited Health Care Resources in the COVID-19 Era and Beyond: Ethical Considerations Regarding Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* (accepted manuscript).

Flynn J, Chubbs K, Gladney-Martin S, Singleton R, et Pullman D. (2015). Triage in times of drug shortage. In *Healthcare Management Forum*, 28(5): 202-205.

Institut de Cardiologie de Montréal (ICM). (2021). La colchicine réduit le risque de complications liées à la COVID-19.

<https://www.icm-mhi.org/fr/salle-presse/nouvelles/colchicine-reduit-risque-complications-liees-covid-19>

Ino H, Nakazawa E, et Akabayashi A. (2020). Drug Repurposing for COVID-19: Ethical Considerations and Roadmaps. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* (accepted manuscript).

Mannelli C. (2020). Whose life to save? Scarce resources allocation in the COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Ethics*, 46(6): 364-366.

Montero-Odasso M, Hogan DB, Lam R, Madden K, MacKnight C, Molnar F, et Rockwood K. (2020). Age alone is not adequate to determine healthcare resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Canadian Geriatrics Journal*, 23(1): 152-154.

Persad G, Wertheimer A, et Emanuel EJ. (2009). Principles for allocation of scarce medical interventions. *The Lancet*, 373(9661): 423-431.

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020.

https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf

Roberts M. (2021). Two more life-saving Covid drugs discovered. *BBC News online*, 7 janvier. <https://www.bbc.com/news/health-55574662>

Rosoff PM. (2012). Unpredictable drug shortages: an ethical framework for short-term rationing in hospitals. *The American Journal of Bioethics*, 12(1): 1-9.

Rosoff PM, Patel KR, Scates A, Rhea G, Bush PW, et Govert JA. (2012). Coping with critical drug shortages: an ethical approach for allocating scarce resources in hospitals. *Archives of internal Medicine*, 172(19): 1494-1499.

Satomi E, Souza PMRD, Thomé BDC, Reingenheim C, Werebe E, Troster EJ, ... et Bueno MAS. (2020). Fair allocation of scarce medical resources during COVID-19 pandemic: ethical considerations. *Einstein (São Paulo)*, 18 : 1-5.

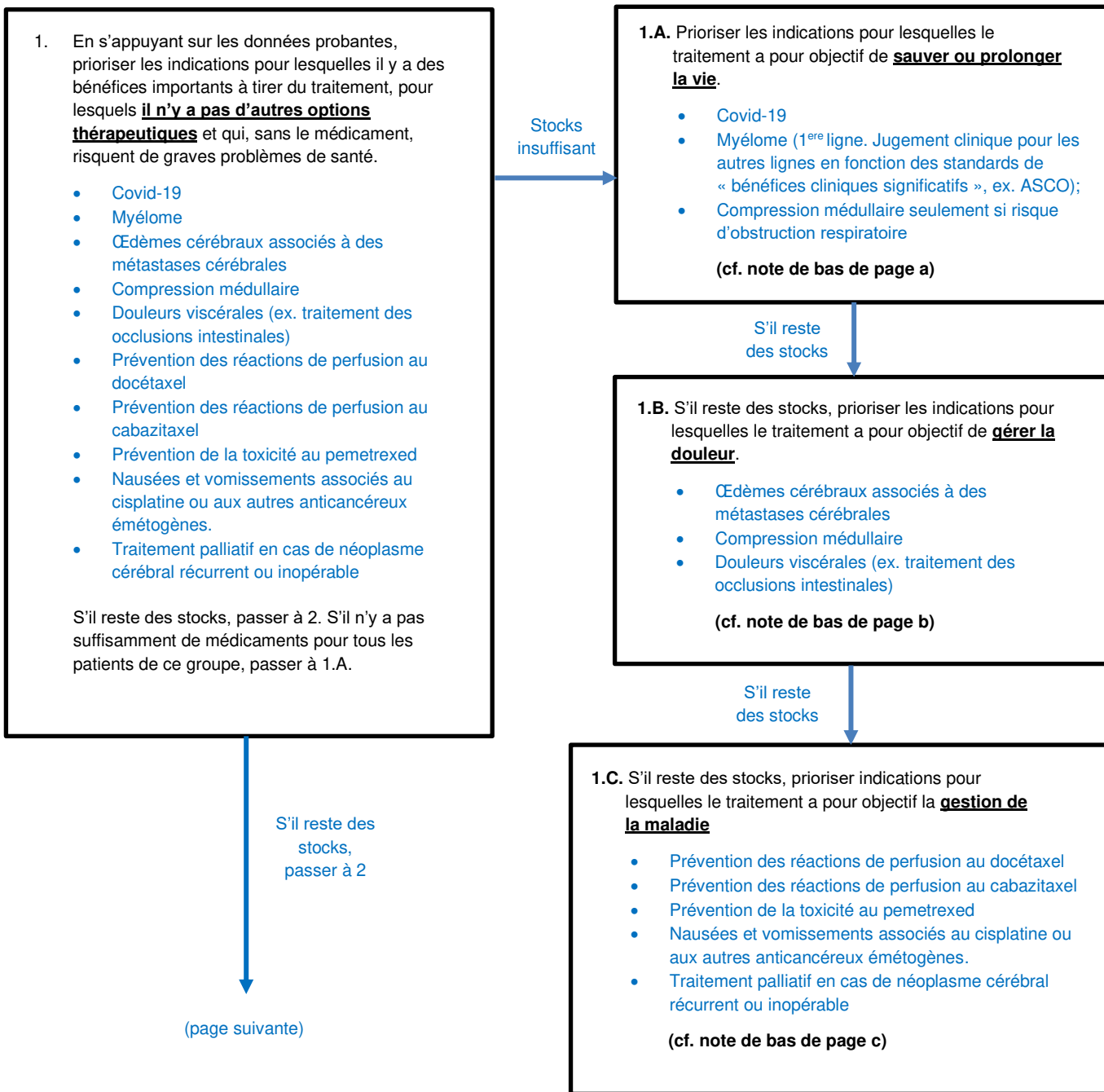
Savulescu J, Cameron J, et Wilkinson D. (2020). Equality or utility? Ethics and law of rationing ventilators. *British Journal of Anaesthesia* (accepted manuscript).

Savulescu J, Persson I, et Wilkinson D. (2020). Utilitarianism and the Pandemic. *Bioethics*, 34: 620-632.

Savulescu J, Vergano M, Craxì L, et Wilkinson D. (2020). An ethical algorithm for rationing life sustaining treatment during the COVID-19 pandemic. *British Journal of Anaesthesia*. (pre-proof)

Singleton R, Chubbs K, Flynn J, Kaposy C, Peckham G, Penney J, et Pullman D. (2013). From framework to the frontline: designing a structure and process for drug supply shortage planning. *Healthcare management forum*, 26(1): 41-45.

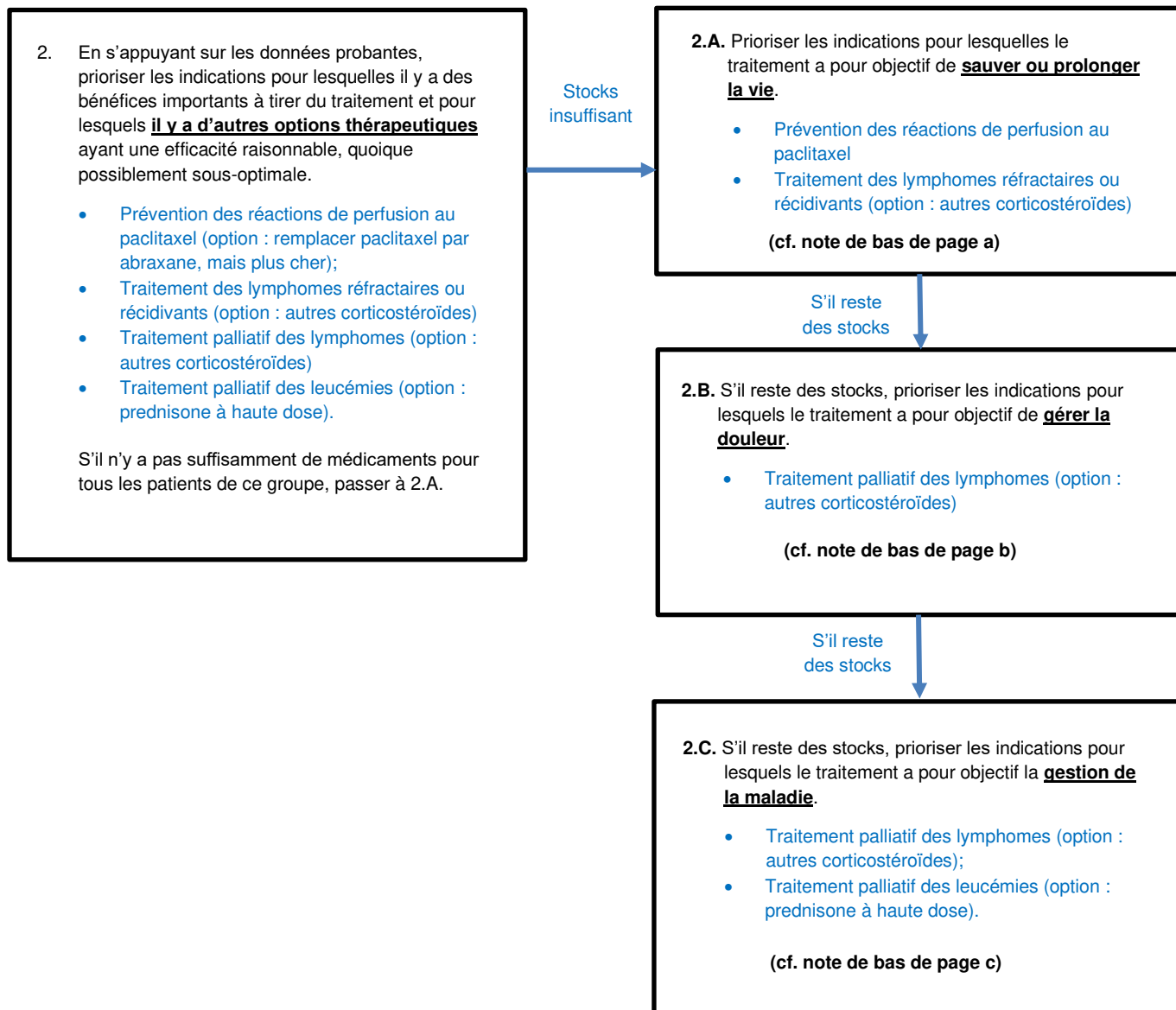
ANNEXE 1 : RÉSULTATS DU TEST (dexaméthasone en oncologie)



a. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour sauver la vie de tous ces patients, on peut prioriser ceux ayant la meilleure probabilité de survie par unité de médicament (la probabilité de survie, posologie, durée du traitement) [maximisation; cf. 1.4.1.]. À taux de survie similaires, « maximiser les années de vie » par unité de médicament peut être un briseur d'égalité (*tie breaker*) [maximisation; cf. 1.4.2.]. S'il y a des indications associées à des maladies très graves dans 1.B ou 1.C, il faut fixer un seuil minimum de probabilité de survie pour traiter (*trade-off*).

b. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour soulager tous ces patients, on peut prioriser les patients ayant les douleurs les plus intenses [prioritarisme; cf. 1.5.]. À douleur similaire, la « maximisation des bénéfices » [maximisation; cf. 1.4.] par unité de médicament peut être un briseur d'égalité (*tie breaker*). S'il y a des indications associées à des maladies très graves dans 1.C, fixer un seuil minimum d'intensité de douleur pour traiter (*trade-off*).

c. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour traiter tous ces patients on peut (a) prioriser les patients dont la santé risque de se détériorer de manière irréversible [prioritarisme; cf. 1.5.]; et/ou (b) prioriser les patients qui ont le plus de bénéfices (quantité et qualité de vie) à tirer du traitement par unité de médicament [maximisation; cf. 1.4.].



a. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour sauver la vie de tous ces patients, on peut prioriser ceux ayant la meilleure probabilité de survie par unité de médicament (la probabilité de survie, posologie, durée du traitement) [maximisation; cf. 1.4.1.]. À taux de survie similaires, « maximiser les années de vie » par unité de médicament [cf. 1.4.2.] ou le « cycle de vie » [cf. 1.6.] peuvent être un briseur d'égalité (*tie breaker*). S'il y a des indications associées à des maladies très graves dans 2.B ou 2.C, fixer un seuil minimum de probabilité de survie pour traiter (*trade-off*).

b. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour soulager tous ces patients, on peut prioriser les patients ayant les douleurs les plus intenses [prioritarisme; cf. 1.5.]. À douleur similaire, la « maximisation des bénéfices » par unité de médicament peut être un briseur d'égalité (*tie breaker*) [maximisation; cf. 1.4.]. S'il y a des indications associées à des maladies très graves dans 2.C, fixer un seuil minimum d'intensité de douleur pour traiter (*trade-off*).

c. S'il n'y a pas suffisamment de stock pour traiter tous ces patients : (a) prioriser les patients dont la santé risque de se détériorer de manière irréversible [prioritarisme; cf. 1.5.]; et/ou (b) prioriser les patients qui ont le plus de bénéfices (quantité et qualité de vie) à tirer du traitement par unité de médicament [maximisation; cf. 1.4.2.].

ANNEXE 2 : POURQUOI UN ALGORITHME DÉCISIONNEL ?

Ce document contient un algorithme décisionnel. Celui-ci vise à soutenir les prises de décisions difficiles imposées par les pénuries de médicaments qui se révèlent être prometteurs pour la COVID-19. Mais comment comprendre la contribution que peut avoir cet outil face au défi complexe d'assurer à la population un accès équitable à des médicaments qui sont en situation de rareté? La figure présentée au bas de cette annexe permet d'illustrer la problématique d'ensemble et de cerner comment l'outil peut s'inscrire dans les pratiques déjà en place.

Les principes d'allocation juste et raisonnable

Avec une quantité limitée de médicaments devant répondre à plusieurs besoins, comment choisir? Différents principes éthiques discutés dans la littérature peuvent être considérés lorsqu'il est question de savoir allouer des ressources de santé limitées d'une manière aussi équitable que possible. Mais si ces principes informent l'équilibre d'accès désiré, la réalisation de cet équilibre dans la pratique passe par plusieurs stratégies et outils devant concourir à l'objectif : réorganisation des lignes de traitements mettant à contribution d'autres médicaments, communication optimisée et centralisation de l'information pour agir selon une information juste, etc.

Les stratégies de mitigation

Plusieurs stratégies de mitigation existent pour réduire autant que possible les conséquences négatives que les tensions d'approvisionnement et pénuries en médicaments peuvent avoir pour les patients. L'objectif principal est de réduire les risques de défauts d'approvisionnement de médicaments pour une ou des indication(s) ciblée(s) jugée(s) plus critique(s). La mitigation implique donc une optimisation intensifiée de la dispensation de la ressource rare. Lorsque des réorganisations de lignes de traitements sont notamment mises en place, celles-ci s'appuient sur la mobilisation de connaissances scientifiques et cliniques permettant de mettre en balance les inconvénients et les bénéfices de ces réorganisations. Or, cette balance est susceptible de changer : plus le niveau de restriction à appliquer dans l'allocation est élevé, plus les bénéfices du médicament rare qui risquent d'être sacrifiés deviennent importants, et plus les inconvénients associés aux réorganisations des lignes de traitement pourront paraître tolérables.

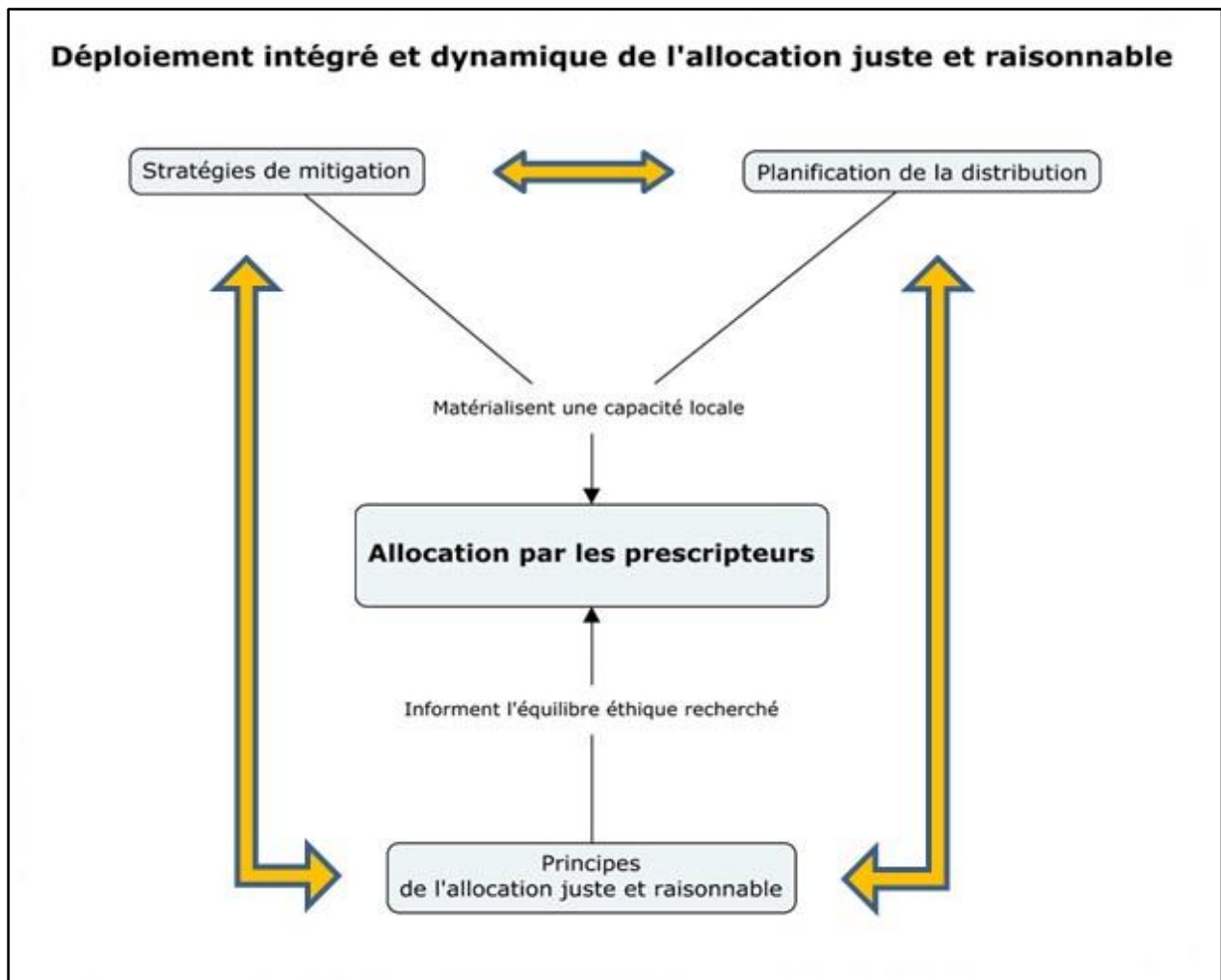
- *Mesures prévenant ou retardant l'application de restrictions supplémentaires dans l'allocation*
 - o Substitution temporaire du traitement de référence par des alternatives thérapeutiques dans certaines indications en vue de préserver les usages destinés aux indications les plus critiques;
 - o Mesures anti-gaspillage, récupération sécuritaire des fonds de fioles, usage exceptionnel de produits à expiration proche ou récemment passée (appuyé sur des données probantes de stabilité);
 - o Communication en temps réel de l'information liée à la disponibilité du médicament, notamment afin d'éviter des niveaux de restrictions sur le terrain qui ne reflètent pas l'évolution réelle ou anticipée des inventaires.
- *Mesures visant un réassort le plus rapide :*
 - o Coordination des mesures de mitigation et solidarité entre établissements
 - o Contacts et mise en place de communications transparentes avec les partenaires industriels

La planification de la distribution

Les stratégies de distribution s'appuient sur un ensemble de mesures opérationnalisant l'accessibilité du médicament au patient et visant à soutenir les stratégies de mitigation et d'allocation déployées. Lors de tensions d'approvisionnement voire de pénuries, ces mesures peuvent aller de l'intensification de la communication entre acteurs (fabricants, groupes

d'approvisionnement en commun, établissements, grossistes, pharmacies communautaires, etc.) à la modification de modes de distribution des ressources médicamenteuses déjà en place. Pour favoriser l'équité entre établissements et régions, la planification de la distribution des stocks devrait être l'occasion de supporter les partenaires locaux dans la mise en place de restrictions d'allocation comparables. L'algorithme décisionnel présenté dans ce document peut offrir un langage partagé pour communiquer au sujet de niveaux de restrictions qui sont applicables localement, et ainsi promouvoir l'équité d'accès entre différents établissements d'un territoire.

- **Mesures en lien avec une intensification de la communication**
 - o Centralisation de l'information en lien avec la disponibilité des médicaments
 - En vue de permettre des mouvements de stocks entre établissements de soins ou entre établissements/grossistes basés sur ces informations.
 - o Centralisation de l'information sur les niveaux de restrictions applicables localement
- **Mesures reposant sur une modification des modes de distribution**
 - o Centralisation d'un stock de médicaments à un niveau local (hôpital vs communautaire), régional, ou provincial.



ANNEXE 3 : PROCESSUS DE PRODUCTION DU DOCUMENT

Initiative du Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public

Les questionnements ayant mené à la production de ce document sont une initiative du Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP). Celui-ci s'est adjoint la collaboration et le soutien du Comité éthique COVID-19 pour la conduite du projet.

Réunions préliminaires

Le CEPPP a mis sur pied un comité-conseil et a, assisté des auteurs, organisé trois rencontres. Ce comité, composé d'une douzaine de membres, était constitué de patients partenaires, de pharmaciens (établissement et communautaire), de médecins (généralistes, spécialistes, santé publique), ainsi que de chercheurs en sciences biomédicales et en sciences sociales. Ces rencontres exploratoires ont permis de mieux cerner la problématique et de poser les premiers jalons du projet.

Développement de l'outil

Les auteurs ont ensuite fait une revue de la littérature, ont identifié et décrit les principes éthiques pertinents et ont développé un outil servant à guider la délibération et la prise de décision en matière d'allocation de médicaments en situation de rareté.

Test de l'outil

Il a été décidé de tester l'outil avec la dexaméthasone en oncologie. Pour ce faire, les auteurs se sont adjoints d'une patiente partenaire, d'une hémato-oncologue, d'une pharmacienne en oncologie et d'un pharmacien du sous-comité clinique COVID-19 en pharmacologie du MSSS. Deux rencontres de deux heures ainsi que des communications de suivi ont permis de réaliser le test. Pour la constitution de la liste des indications, les auteurs ont aussi été assisté d'une autre pharmacienne en oncologie.

Rencontre avec deux comités associés à la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du Ministère de la Santé et des Services sociaux

Les auteurs ont présenté le document à deux comités rassemblant des chefs de pharmacies d'établissement, les groupes d'approvisionnement commun, des représentants de pharmacies communautaires ainsi que de grossistes en distribution de médicaments. Les échanges avec ces acteurs ont permis de bonifier le document.

Relectures critiques

Le manuscrit a enfin profité de la relecture critique d'une patiente partenaire, de deux conseillers en éthique du réseau, et de trois pharmaciens.