

SENATE



SÉNAT

CANADA

First Session  
Forty-first Parliament, 2011-12-13

---

*Proceedings of the Standing  
Senate Committee on*

SOCIAL AFFAIRS,  
SCIENCE AND  
TECHNOLOGY

*Chair:*

The Honourable KELVIN KENNETH OGILVIE

---

Wednesday, March 6, 2013  
Thursday, March 7, 2013

---

Issue No. 33

*Twenty-seventh and twenty-eighth meetings on:*

Study on prescription pharmaceuticals  
in Canada

---

WITNESSES:  
(See back cover)

Première session de la  
quarante et unième législature, 2011-2012-2013

---

*Délibérations du Comité  
sénatorial permanent des*

AFFAIRES SOCIALES,  
DES SCIENCES ET DE  
LA TECHNOLOGIE

*Président :*

L'honorable KELVIN KENNETH OGILVIE

---

Le mercredi 6 mars 2013  
Le jeudi 7 mars 2013

---

Fascicule n° 33

*Vingt-septième et vingt-huitième réunions concernant :*

L'étude sur les produits pharmaceutiques sur  
ordonnance au Canada

---

TÉMOINS :  
(Voir à l'endos)

STANDING SENATE COMMITTEE ON  
SOCIAL AFFAIRS, SCIENCE AND  
TECHNOLOGY

The Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, *Chair*

The Honourable Art Eggleton, P.C., *Deputy Chair*  
and

The Honourable Senators:

Campbell	Martin
Cordy	Merchant
* Cowan	Munson
(or Tardif)	Raine
Enverga	Seidman
* LeBreton, P.C.	Seth
(or Carignan)	Verner, P.C.

\* Ex officio members

(Quorum 4)

*Changes in membership of the committee:*

Pursuant to rule 12-5, membership of the committee was amended as follows:

The Honourable Senator Raine replaced the Honourable Senator Demers (*March 7, 2013*).

The Honourable Senator Campbell replaced the Honourable Senator Dick (*March 6, 2013*).

The Honourable Senator Demers replaced the Honourable Senator Eaton (*March 6, 2013*).

COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT DES  
AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES ET  
DE LA TECHNOLOGIE

*Président* : L'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie

*Vice-président* : L'honorable Art Eggleton, C.P.  
et

Les honorables sénateurs :

Campbell	Martin
Cordy	Merchant
* Cowan	Munson
(ou Tardif)	Raine
Enverga	Seidman
* LeBreton, C.P.	Seth
(ou Carignan)	Verner, C.P.

\* Membres d'office

(Quorum 4)

*Modifications de la composition du comité :*

Conformément à l'article 12-5 du Règlement, la liste des membres du comité est modifiée, ainsi qu'il suit :

L'honorable sénatrice Raine a remplacé l'honorable sénateur Demers (*le 7 mars 2013*).

L'honorable sénateur Campbell a remplacé l'honorable sénatrice Dyck (*le 6 mars 2013*).

L'honorable sénateur Demers a remplacé l'honorable sénatrice Eaton (*le 6 mars 2013*).

**MINUTES OF PROCEEDINGS**

OTTAWA, Wednesday, March 6, 2013  
(74)

[*English*]

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 4:16 p.m., in room 2, Victoria Building, the chair, the Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, presiding.

*Members of the committee present:* The Honourable Senators Cordy, Demers, Dyck, Eggleton, P.C., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth and Verner, P.C. (11).

*In attendance:* Havi Echenberg and Sonya Norris, Analysts, Parliamentary Information and Research Service, Library of Parliament.

*Also in attendance:* The official reporters of the Senate.

Pursuant to the order of reference adopted by the Senate on Tuesday, November 22, 2011, the committee continued its study on prescription pharmaceuticals in Canada. (*For complete text of the order of reference, see proceedings of the committee, Issue No. 12.*)

**WITNESSES:**

*As individuals:*

Dr. Joel Lexchin, Professor, School of Health Policy and Management, York University;

Dr. Tewodros Eguale, Clinical and Health Informatics Research Group McGill University Health Centre;

Robyn Tamblyn, Scientific Director, Research Institute, McGill University Health Centre.

The chair made a statement.

Dr. Lexchin, Dr. Eguale and Ms. Tamblyn each made a statement and, together, answered questions.

At 5:58 p.m., the committee adjourned to the call of the chair.

**ATTEST:**

OTTAWA, Thursday, March 7, 2013  
(75)

[*English*]

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 10:30 a.m., in room 2, Victoria Building, the chair, the Honourable Kelvin Kenneth Ogilvie, presiding.

*Members of the committee present:* The Honourable Senators Campbell, Cordy, Eggleton, P.C., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Raine, Seidman, Seth and Verner, P.C. (11).

**PROCÈS-VERBAUX**

OTTAWA, le mercredi 6 mars 2013  
(74)

[*Traduction*]

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 16 h 16, dans la pièce 2 de l'édifice Victoria, sous la présidence de l'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*).

*Membres du comité présents :* Les honorables sénateurs Cordy, Demers, Dyck, Eggleton, C.P., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Seidman, Seth et Verner, C.P. (11).

*Également présentes :* Havi Echenberg et Sonya Norris, analystes, Service d'information et de recherche parlementaires, Bibliothèque du Parlement.

*Aussi présents :* Les sténographes officiels du Sénat.

Conformément à l'ordre de renvoi adopté par le Sénat le mardi 22 novembre 2011, le comité poursuit son étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada. (*Le texte intégral de l'ordre de renvoi figure au fascicule n° 12 des délibérations du comité.*)

**TÉMOINS :**

*À titre personnel :*

Dr. Joel Lexchin, professeur, École de politique et de gestion de la santé, Université York;

Dr. Tewodros Eguale, Groupe de recherche en informatique clinique et de santé, Centre universitaire de santé McGill;

Robyn Tamblyn, directrice scientifique, Institut de recherche, Centre universitaire de santé McGill.

Le président prend la parole.

Dr. Lexchin, Dr. Eguale et Mme Tamblyn font une déclaration préliminaire, puis, ensemble, répondent aux questions.

À 17 h 58, le comité s'ajourne jusqu'à nouvelle convocation de la présidence.

**ATTESTÉ :**

OTTAWA, le jeudi 7 mars 2013  
(75)

[*Traduction*]

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 10 h 30, dans la pièce 2 de l'édifice Victoria, sous la présidence de l'honorable Kelvin Kenneth Ogilvie (*président*).

*Membres du comité présents :* Les honorables sénateurs Campbell, Cordy, Eggleton, C.P., Enverga, Martin, Munson, Ogilvie, Raine, Seidman, Seth et Verner, C.P. (11).

*In attendance:* Sonya Norris, Analyst, Parliamentary Information and Research Service, Library of Parliament.

*Also in attendance:* The official reporters of the Senate.

Pursuant to the order of reference adopted by the Senate on Tuesday, November 22, 2011, the committee continued its study on prescription pharmaceuticals in Canada. (*For complete text of the order of reference, see proceedings of the committee, Issue No. 12.*)

*WITNESSES:*

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:*

Dr. Brian O'Rourke, President and Chief Executive Officer.

*Institute for Clinical Evaluative Sciences:*

Dr. Paula Rochon, Senior Scientist.

*As an individual:*

Dr. Stuart MacLeod, Professor, Child and Family Institute, University of British Columbia.

The chair made a statement.

Dr. O'Rourke, Dr. Rochon and Dr. MacLeod each made a statement and, together, answered questions.

At 12:09 p.m., the committee adjourned to the call of the chair.

*ATTEST:*

*Également présente :* Sonya Norris, analyste, Service d'information et de recherche parlementaires, Bibliothèque du Parlement.

*Aussi présents :* Les sténographes officiels du Sénat.

Conformément à l'ordre de renvoi adopté par le Sénat le mardi 22 novembre 2011, le comité poursuit son étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada. (*Le texte intégral de l'ordre de renvoi figure au fascicule n° 12 des délibérations du comité.*)

*TÉMOINS :*

*Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé :*

Dr Brian O'Rourke, président et directeur général.

*Institut pour les sciences cliniques évaluatives :*

Dre Paula Rochon, scientifique principale.

*À titre personnel :*

Dr Stuart MacLeod, professeur, Institut de recherche sur l'enfant et la famille, Université de la Colombie-Britannique.

Le président prend la parole.

Dr O'Rourke, Dre Rochon et Dr MacLeod font une déclaration préliminaire, puis, ensemble, répondent aux questions.

À 12 h 9, le comité s'ajourne jusqu'à nouvelle convocation de la présidence.

*ATTESTÉ :*

*La greffière du comité,*

Jessica Richardson

*Clerk of the Committee*

**EVIDENCE**

OTTAWA, Wednesday, March 6, 2013

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 4:16 p.m. to study prescription pharmaceuticals in Canada (subject: Off-label use).

**Senator Kelvin Kenneth Ogilvie** (*Chair*) in the chair.

[*Translation*]

**The Chair:** Welcome to the Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology.

[*English*]

My name is Kelvin Ogilvie, and I am a senator from Nova Scotia. I will ask my colleagues to introduce themselves, starting on my left.

**Senator Eggleton:** I am Art Eggleton, a senator from Toronto and deputy chair of this committee.

**Senator Munson:** I am Senator Munson from Ottawa, a senator from Ontario.

**Senator Enverga:** I am Tobias Enverga from Ontario.

**Senator Demers:** I am Jacques Demers from Quebec.

[*Translation*]

**Senator Verner:** Hello, my name is Josée Verner, and I am a senator from Quebec.

[*English*]

**Senator Seidman:** I am Judith Seidman from Montreal, Quebec.

**The Chair:** We welcome our witnesses to this meeting, which is a continuation of the third phase of our study on prescription pharmaceuticals specifically dealing with off-label use. We have three guests today. By agreement we will start with Dr Joel Lexchin, Professor at the School of Health Policy and Management of York University.

**Dr. Joel Lexchin, Professor, School of Health Policy and Management, York University, as an individual:** Thank you for the opportunity to appear here. Besides teaching health policy, I still work in an emergency department as a doctor, so we have sometimes seen the results of off-label prescribing. I will go through my recommendations for how to deal with this issue and try to minimize the problems that result.

The first thing is to recognize that if Health Canada does not approve an application for an indication for either an existing drug or a new drug, that information never reaches anyone, such as public health care practitioners. That means that if it is an

**TÉMOIGNAGES**

OTTAWA, le mercredi 6 mars 2013

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 16 h 16, pour faire une étude sur les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada (sujet : l'emploi non conforme).

**Le sénateur Kelvin Kenneth Ogilvie** (*président*) occupe le fauteuil.

[*Français*]

**Le président :** Bienvenue au Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie.

[*Traduction*]

Je m'appelle Kelvin Ogilvie, et je suis un sénateur de la Nouvelle-Écosse. Je demanderai à mes collègues de se présenter, en commençant à ma gauche.

**Le sénateur Eggleton :** Je suis Art Eggleton, sénateur de Toronto et vice-président du comité.

**Le sénateur Munson :** Je suis le sénateur Munson, d'Ottawa, un sénateur de l'Ontario.

**Le sénateur Enverga :** Je m'appelle Tobias Enverga, de l'Ontario.

**Le sénateur Demers :** Je m'appelle Jacques Demers, du Québec.

[*Français*]

**La sénatrice Verner :** Bonjour, je m'appelle Josée Verner, sénatrice du Québec.

[*Traduction*]

**La sénatrice Seidman :** Je suis Judith Seidman, de Montréal, au Québec.

**Le président :** Nous accueillons nos témoins à cette réunion, qui continue la troisième étape de notre étude portant sur l'emploi non conforme de produits pharmaceutiques sur ordonnance. Aujourd'hui, nous avons trois invités. D'un commun accord, nous commencerons par le Dr Joel Lexchin, professeur à l'École de politique et de gestion de la santé, de l'Université York.

**Dr Joel Lexchin, professeur, École de politique et de gestion de la santé, Université York, à titre personnel :** Merci pour l'occasion de comparaître devant vous. En plus d'enseigner la politique de la santé, je travaille toujours à l'urgence en tant que médecin, donc j'ai parfois eu l'occasion d'observer les résultats de la délivrance d'ordonnances pour emploi non conforme. J'expliquerai mes recommandations portant sur le moyen d'aborder cette question afin de tenter de réduire au minimum les problèmes qui en résultent.

Il faut reconnaître d'emblée que si Santé Canada n'approuve pas une demande d'indication d'un médicament existant ou d'un nouveau médicament, personne n'en est informé, notamment les praticiens en santé publique. Donc, si les médecins prescrivent

existing drug and doctors are prescribing it off-label, they will not know that Health Canada did not find evidence that this drug was effective. They will continue to prescribe it, basically not knowing that it does not work or that it is unsafe for that indication.

In the European Union, the European Medicines Agency has since 2005 been publicizing when it denies approval for new indications. We could do the same.

Second, there is no good source of information for doctors to consult about prescription medications. The *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, or CPS, which is the blue book that you will find in every doctor's office, is out of date.

Drugs in the same class do not necessarily have the same information in their product monographs, and this could be changed. Australia has something called the *Australian Medicines Handbook*. The U.K. has the *British National Formulary*. A similar publication could be set up in Canada, either run by medical organizations, which is what happens in Australia, or run indirectly through government funding, which I believe is how the British National Formulary gets its money.

Third, in France, as a result of recent scandals around prescription drugs, the French have adopted a new system for drugs that are still on patent but are being prescribed off-label. Essentially the French regulatory authority is issuing what is called a Temporary Recommendation for Use. This is granted for three years. If you prescribe the drug for that indication for three years, then you are prescribing it on-label. This gives the manufacturer enough time to assemble information to submit to try to get that indication formally approved.

Fourth, when drugs go off-patent, no manufacturer will investigate off-label uses of those products, simply because you cannot know for sure whose version of the drug will be dispensed. You may spend all the money and someone else will get all the profits out of it. This means that the only way to gather conclusive evidence about whether off-label uses for off-patent drugs actually are beneficial is probably through public funding. Therefore, I believe that CIHR should be funding clinical trials to specifically look at common off-label uses for drugs whose patents have expired.

Fifth, when drugs are being used off-label, under our current system, it has to be the manufacturer who applies to add that indication to the product monograph; in other words, to put it on-label. Sometimes there is no incentive for manufacturers to do this, even if drugs are on-patent; the use would be relatively small, the drug is getting near to the end of its patent life, and for some other reasons. Therefore, I think Health Canada should have the authority on its own to examine the evidence around whether an

l'emploi non conforme d'un médicament existant, ils ne sauront pas que Santé Canada n'a trouvé aucune preuve de l'efficacité de cet usage du médicament. Ils continueront à le prescrire, essentiellement en ne sachant pas qu'il n'est pas efficace ou que cette indication n'est pas sécuritaire.

Dans l'Union européenne, l'Agence européenne des médicaments annonce depuis 2005 les refus d'approbation de nouvelles indications. Nous pourrions faire la même chose.

Deuxièmement, les médecins ne peuvent consulter aucune bonne source d'information sur les médicaments sur ordonnance. Le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou CPSP, soit le livre bleu qui se trouve dans tous les cabinets de médecin, est désuet.

Les médicaments de la même catégorie ne disposent pas nécessairement de la même information dans leur monographie de produits, mais on pourrait y apporter des changements. L'Australie dispose d'un manuel intitulé l'*Australian Medicines Handbook*. Le Royaume-Uni a le *British National Formulary*. On pourrait rédiger un document semblable au Canada, géré par les organisations médicales, comme en Australie, ou gérer indirectement, au moyen de fonds gouvernementaux, et si je ne m'abuse, c'est ainsi qu'est financé le *British National Formulary*.

Troisièmement, en France, en raison des scandales récents liés aux médicaments sur ordonnance, les Français ont adopté un nouveau système s'appliquant aux médicaments toujours couverts par un brevet dont l'emploi prescrit est non conforme. Essentially, l'autorité réglementaire française émet ce qu'on appelle une recommandation temporaire d'utilisation. Elle est accordée pendant trois ans. Si le médicament est prescrit conformément à cette indication pour trois ans, l'emploi prescrit est conforme. Ainsi, on accorde au fabricant le temps nécessaire de recueillir l'information qu'il présentera dans le cadre d'une demande d'approbation officielle de cette indication.

Quatrièmement, lorsque les brevets de médicaments viennent à échéance, aucun fabricant n'enquête sur leur emploi non conforme, tout simplement parce qu'on ne peut pas savoir exactement quelle version du médicament est délivrée. On peut déboursier des sommes énormes, et quelqu'un d'autre en retirera tous les bénéfices. Cela veut dire que le seul moyen de recueillir des preuves convaincantes du bien-fondé de l'emploi non conforme des médicaments qui sont passés dans le domaine public consiste probablement à obtenir un financement public. Ainsi, je crois que l'IRSC devrait financer des essais cliniques qui se penchent notamment sur les emplois non conformes les plus répandus de médicaments dont le brevet est expiré.

Cinquièmement, lorsqu'on fait usage de l'emploi non conforme d'un médicament, dans le cadre de notre système actuel, c'est le fabricant qui doit demander l'ajout de cette indication à la monographie du produit; en d'autres mots, de l'ajouter à l'étiquette. Des fois, rien n'encourage les fabricants à le faire, même si les médicaments sont toujours brevetés; l'utilisation en serait relativement restreinte, ou le brevet du médicament arrive à échéance, et pour d'autres raisons. Je pense donc que Santé

off-label indication is appropriate and then be able to add that to the indications for the drug without having to wait for the manufacturer to apply.

Sixth, a number of drugs are approved on the basis of what are called either intermediate end points or surrogate end points. These are things like the drug lowers blood pressure, blood sugar or cholesterol, or that the drug improves bone density, but none of these things count for doctors or patients. What counts for doctors or patients is whether the drug reduces morbidity or mortality. However, because this is the indication for the drug — in other words, that it reduces blood sugar — that is what the manufacturers advertise it for and that is all they can legally do. At the same time, doctors will often translate “this lowers blood sugar” into meaning “this will prevent kidney disease.” Therefore, I would advocate that whenever Health Canada approves a drug on the basis of surrogate end points — in other words, biochemical or physiological changes — all promotional material for that drug should have to carry a statement such as, “This product was approved on the basis of only surrogate end points and not on the grounds that it affects morbidity and mortality.” This will send a message, possibly, to doctors that they should not expect that it will prevent kidney disease just because the drug lowers blood sugar.

Seventh, evidence has been gathered. This is based on a study done by myself and my colleague in British Columbia, Barbara Mintzes. It looks at interactions between drug company sales representatives and general practitioners in Montreal and Vancouver. Drug company reps only give doctors adequate safety information about one time in every twenty.

Therefore, as an ongoing measure, I think that we should be looking at what information sales reps give to doctors. This could be done by having a panel of doctors that rotates, say, every year. After these doctors see sales reps, they would fill out a short survey form that would then be sent to the body coordinating this to see what kind of information sales reps are giving to doctors. For instance, are they advocating off-label use? By the way, sales reps are the most effective form of promotion. That is why I think this particular measure is extremely important.

My final point is related to what happens at the provincial level, not with Health Canada. If doctors write a prescription for off-label use, on that prescription they should have to write that it

Canada devrait avoir l'autorité d'examiner les preuves montrant si une indication non conforme à la monographie est appropriée et de l'ajouter ensuite aux indications du médicament sans avoir à attendre la demande du fabricant.

Sixièmement, un certain nombre de médicaments sont approuvés en fonction de ce qu'on appelle les paramètres intermédiaires ou marqueurs de substitution. Il s'agit de paramètres indiquant que le médicament fait baisser la pression artérielle, le taux de sucre dans le sang, le cholestérol, ou qu'il améliore la densité osseuse, mais rien de tout cela ne compte pour les médecins ou les patients. Ce qui compte pour les médecins ou les patients, c'est si le médicament réduit ou non l'incidence de la morbidité ou de la mortalité. Il en était ainsi parce que l'indication du médicament — en d'autres mots, qu'il réduit le taux de sucre dans le sang — encadre la publicité que les fabricants peuvent faire pour ce médicament, et c'est la limite de ce qu'ils peuvent faire en vertu de la loi. En même temps, les médecins traduisent souvent « ce produit fait baisser le taux de sucre dans le sang » par « ce produit permet d'éviter la maladie du rein ». Donc, je préconise que lorsque Santé Canada approuve un médicament en fonction des marqueurs de substitution — en d'autres mots, des changements biochimiques ou physiologiques — tout le matériel publicitaire du médicament devrait comporter un énoncé comme, « ce produit a été approuvé uniquement en fonction des marqueurs de substitution et non en fonction de son efficacité contre la morbidité et la mortalité ». On enverrait ainsi un message, probablement, aux médecins, qui indique qu'ils ne devraient pas s'attendre à ce que le médicament prévienne la maladie du rein tout simplement parce qu'il réduit le taux de sucre dans le sang.

Septièmement, des preuves ont été recueillies. Je m'appuie sur l'étude que j'ai effectuée avec ma collègue de Colombie-Britannique, Barbara Mintzes. L'étude porte sur l'interaction entre les agents commerciaux des sociétés pharmaceutiques et les médecins généralistes à Montréal et à Vancouver. Les agents commerciaux des sociétés pharmaceutiques ne donnent les consignes de sécurité adéquates aux médecins qu'une fois sur vingt.

Ainsi, à titre de mesure permanente, je pense que nous devrions examiner l'information que les agents commerciaux fournissent aux médecins. On pourrait le faire en choisissant un groupe de médecins qui change tous les ans, disons. Après la visite des agents commerciaux, les médecins rempliraient un formulaire abrégé et l'enverraient à l'organe de coordination afin de prendre connaissance du type d'information que les agents commerciaux fournissent aux médecins. Par exemple, préconisent-ils un emploi non conforme? Soit dit en passant, les agents commerciaux assurent la meilleure des promotions. Voilà pourquoi je pense que cette mesure en particulier est extrêmement importante.

Mon dernier point porte sur ce qui se produit au niveau provincial, et non à Santé Canada. Si les médecins prescrivent un emploi non conforme, ils devraient l'indiquer sur l'ordonnance

is for off-label use so that the patients know that they are getting something for a use not approved by Health Canada.

**The Chair:** Thank you.

Now we have two guests from McGill University who I understand are quasi-sharing a presentation but who will each make a contribution. I will start with Dr. Eguale from the Clinical and Health Informatics Research Group at the McGill University Health Centre.

**Dr. Tewodros Eguale, Clinical and Health Informatics Research Group, McGill University Health Centre, as an individual:** Thank you for giving me this opportunity to present part of my PhD to this committee. My PhD is involved with the study of prescription drugs, specifically off-label prescribing and its outcomes, including adverse drug reactions.

The main problem with off-label prescribing is that physicians do not write the treatment indication on prescriptions or in any other way. There is a need to study off-label prescribing. We do not have the treatment indication to measure this problem. For example, there was a review done by Dr. Dal Pan, Director of the Office of Surveillance and Epidemiology at the United States' FDA. He identified that there is a lack of data; therefore, drug regulatory authorities are unable to measure the prevalence of off-label prescribing.

There is a need, for example, to assess and monitor adverse drug events, which occur in off-label prescribing settings, but we do not have a way of measuring this. One hurdle identified is the link between the drug and the treatment indication. In McGill, the Clinical and Health Informatics Research Group has an electronic health record. It is called the "Medical Office of the 21st Century," and by using this electronic health record, we have managed to link the prescribed drug to its indication. By using this data, we were able to measure the off-label prescribing rate in primary care physicians, and this is done for the first time in Canada. This data on treatment indication was first validated in another publication.

To give you the highlights of this publication, one in nine drug prescriptions are off-label, and we also looked at the whether there is any evidence for prescribing off-label, and 79 per cent of the time, or 4 in 5, there is no strong scientific evidence to use the drug for that specific indication.

We also looked at different drug groups. For example, with central nervous system drugs, 26 per cent of the time, or 1 in 4, the drugs were prescribed off-label. In the case of anticonvulsant

afin que les patients sachent qu'ils obtiennent un médicament dont l'utilisation recommandée n'est pas approuvée par Santé Canada.

**Le président :** Merci.

Maintenant, nous avons deux invités de l'Université McGill qui, si j'ai bien compris, partagent leur déclaration en quelque sorte, mais chacun interviendra. Je commencerai par le Dr Eguale du Groupe de recherche clinique en informatique de la santé du Centre universitaire de santé McGill.

**Dr Tewodros Eguale, Groupe de recherche en informatique clinique et de santé, Centre universitaire de santé McGill, à titre personnel :** Merci de m'offrir cette occasion de vous présenter une partie de ma thèse de doctorat. Ma thèse porte sur l'étude des médicaments sur ordonnance, plus précisément l'ordonnance à des fins non indiquées sur l'étiquette et leurs résultats, y compris les effets indésirables des médicaments.

Le principal problème lié à l'ordonnance à des fins non indiquées, c'est que les médecins ne notent pas l'indication thérapeutique sur l'ordonnance, ni ailleurs. Nous devons absolument étudier l'ordonnance à des fins non indiquées sur l'étiquette. Nous ne disposons pas de l'indication thérapeutique qui nous permettrait de mesurer ce problème. Par exemple, le Dr Dal Pan, directeur du Bureau de la surveillance et de l'épidémiologie de la FDA aux États-Unis, s'est penché sur la question. Il a déterminé qu'on manque de données; ainsi, les autorités de réglementation des médicaments ne peuvent pas mesurer la fréquence des ordonnances à des fins non indiquées.

Par exemple, nous devons évaluer et surveiller les effets indésirables des médicaments dans les cas de médicaments prescrits à des fins non indiquées, mais nous n'avons aucun moyen de les mesurer. L'un des obstacles qu'on a rencontrés, c'est le lien entre le médicament et l'indication thérapeutique. À McGill, le groupe de recherche en informatique clinique et de santé a établi un dossier de santé électronique. On l'appelle le « cabinet médical du XXI<sup>e</sup> siècle ». En utilisant ce dossier de santé électronique, nous avons réussi à établir un lien entre le médicament prescrit et son indication. À l'aide de ces données, nous avons mesuré le taux d'ordonnances de médicaments à des fins non indiquées parmi les médecins de premier recours pour la première fois au Canada. Ces données sur les indications thérapeutiques ont été validées tout d'abord dans une autre publication.

Cette publication a notamment mis en relief le fait que l'on prescrit un médicament à des fins non indiquées une fois sur neuf. De plus, nous avons cherché des preuves à l'appui de ces ordonnances à des fins non indiquées, et dans 79 p. 100 des cas, ou quatre fois sur cinq, il n'existe aucune preuve scientifique convaincante pour justifier l'utilisation du médicament pour cette indication.

Nous avons examiné différents groupes de médicaments. Par exemple, on prescrit un médicament pour le système nerveux central à des fins non indiquées dans 26 p. 100 des cas, ou une fois



drugs, 67 per cent of the time these drugs are prescribed off-label. For antipsychotics it is 44 per cent, and for antidépresseurs it is 33 per cent, or 1 in 3.

For example, in our study we also identified quinine, a drug which was originally approved to treat severe malaria, and it was prescribed 99.5 per cent of the time for nocturnal leg pain. That same drug was identified to be a cause of adverse drug reactions, and, in 41 cases, resulted in a life-threatening adverse drug reaction. When you look at why this drug was prescribed in these adverse drug reactions, it was prescribed for malaria in only four cases.

In the United States, there were 665 serious adverse drug reaction reports, and there were 93 deaths. As a result of this spontaneous reporting of adverse drug reactions, both Health Canada and FDA had issued warnings for this dangerous off-label practice.

The other drug I cited, which we included in our study, was gabapentin. In our study, it was prescribed 99.2 per cent of the time for off-label indications. We identified that there was strong evidence to prescribe it off-label in 4 per cent of the uses. For this same drug, in the U.S.A., the drug company was fined close to half a billion dollars for illegal promotion of this drug, but in the same year, the sales of this drug were close to \$2.7 billion.

The third drug I included in this discussion is quetiapine. In two out of three cases it was prescribed for off-label indications. For this drug, there is a black box warning not to prescribe it for elderly patients because it increases the risk of death, and for children it also increases the risk of suicide.

We also reported the association between off-label prescribing and adverse drug reactions in a pharmaco-epidemiology conference, and we reported a 43 per cent increase in adverse drug reactions compared to on-label prescribing.

I would also like to make the point that the comprehensive nature of our data allowed us to identify medical conditions with high prevalence of off-label drug use that would benefit from new drug development or from new randomized control trials.

We also identified that generic and older drugs and drugs that have one or two approved indications have a high rate of off-label prescribing. We also identified that physicians with more evidence-based orientation have a low rate of prescribing off-label.

sur quatre. Dans le cas des anticonvulsifs, 67 p. 100 des ordonnances sont à des fins non indiquées. Pour les antipsychotiques, c'est 44 p. 100, et pour les antidépresseurs, c'est 33 p. 100, ou une fois sur trois.

Par exemple, dans le cadre de notre étude, nous avons examiné la quinine, un médicament qui avait été approuvé d'abord pour traiter les cas graves de malaria. Il avait été prescrit 99,5 p. 100 du temps pour soulager la douleur nocturne dans les jambes. On avait signalé que ce médicament causait des effets indésirables, et dans 41 cas, l'effet indésirable a mis en danger la vie du patient. Lorsqu'on se penche sur la raison pour laquelle ce médicament avait été prescrit, dans les cas d'effets indésirables, le médicament n'avait été prescrit pour traiter la malaria que dans quatre cas.

Aux États-Unis, 665 cas d'effets indésirables graves ont été signalés, et 93 décès ont eu lieu. En raison de cette déclaration spontanée d'effets indésirables, Santé Canada et la FDA ont émis une mise en garde contre cet emploi non conforme dangereux.

L'autre médicament que j'ai cité, qui a fait partie de notre étude, est la gabapentine. Dans notre étude, il avait été prescrit 99,2 p. 100 du temps à des fins non indiquées sur l'étiquette. Nous avons déterminé qu'il existait des preuves convaincantes pour justifier la prescription de ce médicament à des fins non indiquées dans 4 p. 100 des cas. Aux États-Unis, la société pharmaceutique qui fabrique ce médicament s'est vu imposer une amende de près d'un demi-milliard de dollars pour la promotion illégale de ce médicament. Cependant, au cours de la même année, les ventes de ce médicament ont atteint près de 2,7 milliards de dollars.

Le troisième médicament, la quetiapine, est prescrit à des fins non indiquées dans les deux tiers des cas. L'encadré met en garde contre la prescription de ce médicament pour les patients âgés en raison du risque accru de décès, et pour les enfants, en raison du risque plus élevé de suicide.

Nous avons également présenté le lien entre les ordonnances à des fins non indiquées et les effets indésirables à une conférence sur la pharmaco-épidémiologie. Nous avons signalé une hausse de 43 p. 100 des effets indésirables par rapport aux ordonnances à des fins indiquées.

Je tiens également à souligner que la nature exhaustive de nos données nous permet de déterminer les états pathologiques pour lesquels la prévalence de l'ordonnance de médicaments à des fins non indiquées est élevée, et donc pour lesquels il serait avantageux de procéder à la mise au point de nouveaux médicaments ou de nouveaux essais cliniques randomisés.

Nous avons également pu constater que les médicaments génériques ou moins récents et ceux qui sont approuvés pour une ou deux indications sont plus susceptibles d'être prescrits à des fins non indiquées. Nos travaux montrent en outre que les médecins qui se fient davantage aux données probantes prescrivent moins souvent des médicaments à des fins non indiquées.

In this publication, we identified a number of determinants of off-label prescribing as well.

I will pass the implications part to Dr. Tamblyn.

**The Chair:** I will now welcome Dr. Tamblyn to make her presentation.

**Robyn Tamblyn, Scientific Director, Research Institute, McGill University Health Centre, as an individual:** Thank you, senators, for allowing me to come back to speak to you about this particular topic.

To stand back a little, I want to put this in context of when drugs are approved because we have a rigorous approach to approving drugs in Canada, as in all Western countries. They are approved for certain indications and populations.

When a drug is prescribed for circumstances in which it has not shown scientific evidence of benefit, it is considered off-label. A drug can be approved for certain indications in Canada and for others in another country, so it does not mean there is not any scientific evidence. It means that the company, for whatever reason, has not chosen to apply for it.

The last time I was here, we talked about children and very old people who were typically on multiple drugs. Those people tend to be excluded, as are pregnant women, from drug trials, which is a rigorous approach to look at the safety and benefits of drugs. Therefore, by definition, we consider that drugs prescribed in those populations are off-label because they do not have scientific evidence. They were never included in the studies.

Extra care needs to be taken to set up a very proactive system of monitoring drugs in those populations, otherwise they would not have any drugs to use, and we do not want that, but we do not know what the effect will be because they have not been studied in those populations.

The much harder thing, which Dr. Eguale talked about, is when a drug is prescribed for a treatment indication for which it was never studied. We have some great examples of that happening where bad things happen. For example, an anticonvulsant that was supposed to be for seizures was used to treat chronic pain with very sad effects. In that particular piece — meaning the indication — why the drug was prescribed to begin with is not a required part of a legal prescription, so you do not know it. You do not know what it is, especially if it is off-label. If it is for some wild thing like night sweats for a drug that is supposed to be for lowering lipids, you would never know. One of

Dans cette publication, nous avons également cerné un certain nombre de facteurs déterminants de l'ordonnance de médicaments à des fins non indiquées.

Je laisse la parole à Mme Tamblyn, qui vous parlera des conséquences.

**Le président :** J'invite donc Mme Tamblyn à faire son exposé.

**Robyn Tamblyn, directrice scientifique, Institut de recherche, Centre universitaire de santé McGill, à titre personnel :** Merci, mesdames et messieurs les sénateurs, de me permettre de comparaître à nouveau devant vous pour discuter de ce sujet précis.

J'aimerais prendre un peu de recul et remettre la discussion dans le contexte de l'homologation des médicaments, parce que nous avons une approche rigoureuse à cet égard au Canada, comme dans tous les pays occidentaux. Les médicaments sont homologués pour certaines indications et certaines populations.

Lorsqu'un médicament est prescrit dans des circonstances pour lesquelles son efficacité n'a pas été prouvée scientifiquement, on considère qu'il s'agit d'un usage non conforme. Un médicament peut avoir été approuvé pour certaines indications au Canada et pour d'autres dans un autre pays, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y a aucune preuve scientifique. Cela veut tout simplement dire que l'entreprise, pour une raison quelconque, a choisi de ne pas demander d'approbation.

La dernière fois que je me suis présentée devant vous, nous avons parlé des enfants et des personnes très âgées, qui prennent en général plusieurs médicaments. Ces personnes, tout comme les femmes enceintes, sont souvent exclues des essais cliniques, qui constituent une approche rigoureuse permettant de déterminer l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Donc, par définition, nous considérons que les médicaments prescrits à ces populations le sont à des fins non indiquées, parce que ces décisions ne reposent sur aucune preuve scientifique, étant donné que ces segments de la population n'ont pas été inclus dans les études.

Il faut être extrêmement prudent dans la mise en place d'un système très proactif pour la surveillance des effets des médicaments pour ces populations, qui autrement n'auraient accès à aucun médicament. Ce n'est pas ce que nous souhaitons, mais nous ne savons pas quels seront les effets de ces substances parce qu'il n'y a eu aucune étude pour ces populations.

Ce qui est beaucoup plus problématique, et le Dr Eguale en a parlé, c'est lorsqu'un médicament est prescrit pour une indication pour laquelle aucune étude n'a été effectuée. Nous avons d'ailleurs d'excellents exemples où les choses ont mal tourné. Par exemple, un anticonvulsif pour le traitement des crises épileptiques a été utilisé pour traiter la douleur chronique, avec des résultats très attristants. Comme il n'est pas nécessaire d'indiquer la raison pour laquelle le médicament a été prescrit pour cette indication, on n'en sait rien. On n'en connaît pas les raisons, surtout si c'est pour un usage non conforme. Même si c'est pour une indication sans rapport, comme les sueurs

the greatest difficulties and a worldwide challenge is to say: How do we figure out what the indication was or the reason the drug was prescribed so we can monitor off-label use?

That is a big challenge, and it is a little of what Dr. Eguale has tackled in his studies, namely, developing a new method altogether, the first in the world, of monitoring off-label use so it could be studied in a systematic way.

Why do we want to know that? It is for three or four reasons. First, these now become social experiments. You are prescribing a drug. You do not know what the risk will be in that population or for that indication, and you do not know what the benefit will be. You do need to follow how much of this is happening and conduct proper surveillance to determine the risk and the benefit of that drug in that population.

One of the most famous drugs we have ever had is Aspirin. Aspirin was for fever, but it has become a miracle drug for protecting against cardiovascular disease. It is not to say that drugs, when they are prescribed off-label, do bad things for a particular problem. It is wonderful to be able to both monitor the risk and the potential benefits that you may not know.

The second issue is that when they pay for a drug, the payer is expecting — and in Canada, about half of our population is covered by provincial taxes that are raised for our health insurance plan — that they will get this benefit. If the drug is prescribed 99 per cent of the time for things for which it has never been tested and you do not know what the benefit is, then you could say you are either getting some benefit you do not even know or you are completely wasting your money and you may be increasing your risk of something. A payer really wants to know. There have been examples of payers demanding reimbursement for drugs that were clearly promoted and prescribed off-label for what turned out to be later indications where the drug had no benefit whatsoever. I think the payer really wants to know.

The third area is really the research agencies or the funders, like the place I belong to part of my time. They want to know because you need to know two things. First, when a drug is prescribed where you do not have scientific evidence, you need to be able to identify the gaps and say we need to put scientific evidence into those gaps. That is a priority for research.

Second — and I think this was discovered in Dr. Eguale's study — there are conditions for which we have no treatment. People are attempting to treat to the best of their ability, but we have no means of saying, "Is that working or not?" I think that is very important.

For all of those reasons, it is probably very important for us to monitor off-label use.

nocturnes, alors que le médicament est censé abaisser les taux de lipides, on ne le saura jamais. L'une des plus grandes difficultés à l'échelle mondiale, c'est de déterminer quelle était l'indication ou la raison pour laquelle le médicament a été prescrit, afin de pouvoir faire un suivi des utilisations non conformes.

C'est tout un défi, et c'est un peu ce sur quoi le Dr Eguale s'est penché dans ses études, soit l'élaboration d'une toute nouvelle méthode, une première dans le monde, pour faire le suivi des utilisations non indiquées sur l'étiquette afin d'en faire l'étude systématique.

Pourquoi voulons-nous être informés? Pour trois ou quatre raisons. Tout d'abord, parce qu'il s'agit maintenant d'expériences sociales. On prescrit un médicament sans connaître les risques pour cette population ou pour cette indication, et sans connaître non plus son efficacité. Il faut connaître la prévalence de cette pratique et mener une surveillance adéquate pour déterminer les risques et l'efficacité de ce médicament pour cette population.

L'un des médicaments les plus connus est l'aspirine. L'aspirine avait été conçue pour la fièvre, mais est devenue un traitement miracle qui protège contre les maladies cardiovasculaires. Il ne faut donc pas penser que les médicaments prescrits à des fins non indiquées sont nécessairement mauvais. C'est extraordinaire de pouvoir faire le suivi tant des risques que des avantages possibles qu'on ne connaissait pas.

Deuxièmement, ceux qui paient pour un médicament — et au Canada, à peu près la moitié de la population est couverte par un régime provincial d'assurance-maladie financé par les impôts —, s'attendent à ce qu'il soit efficace. Si le médicament est prescrit 99 p. 100 du temps pour des indications qui n'ont jamais fait l'objet d'essais et pour lesquelles on ne connaît pas son efficacité, on pourrait soit en tirer des avantages inconnus, soit gaspiller son argent et accroître ses risques. Les payeurs veulent savoir. On peut citer des exemples de payeurs qui ont demandé un remboursement pour des médicaments prônés et prescrits pour des indications non conformes, pour lesquelles les médicaments se sont révélés tout à fait inefficaces. Je pense que les payeurs veulent véritablement savoir ce qu'il en est.

Troisièmement, il ne faut pas oublier les organismes de recherche ou les bailleurs de fonds, comme le centre où je travaille à temps partiel. Ils veulent être informés de deux choses. Tout d'abord, lorsqu'un médicament est prescrit sans preuve scientifique, il faut pouvoir cerner les lacunes afin de les combler. C'est une priorité en matière de recherche.

Ensuite — et je pense que cela a été mis en lumière par l'étude du Dr Eguale —, il existe des états pathologiques pour lesquels nous n'avons aucun traitement. On essaie de les traiter du mieux possible, mais on n'a aucun moyen de savoir si c'est efficace. Je crois que c'est extrêmement important.

C'est pour toutes ces raisons qu'il est probablement crucial que nous fassions le suivi des utilisations non indiquées.

I think that Canada could take the leadership internationally to provide that off-label monitoring and investigation for three reasons. First, we have spent a fair bit of money, about \$2.5 billion, on putting in place complete repositories of all drugs that are dispensed and eventually all electronic prescriptions. That is through Canada Health Infoway's investment along with the provinces. We now have the capacity to add these additional features, which is to say that we want to know why it is prescribed, and then you have a perfect monitoring system. Nowhere else in the world do they have that complete suite of infrastructure that will allow you to do that; this is a huge plus for Canada.

Second, we have researchers who have shown that they can produce a very successful prototype to collect and monitor this information. We have a proof of concept.

Third, we have the Drug Safety and Effectiveness Network, which has the capacity, the people power, to do this kind of monitoring, and we have already set up the mechanism for that to happen. We are about to introduce the strategy for patient-oriented research, which will not only allow monitoring to occur but also set up intervention that could change how things are done on the ground today to improve outcomes for Canadians. That is what that strategy is about. It is a partnership with the provinces and the CIHR.

In terms of how to do it, we could make it a legal requirement, just like other things that are legal requirements for a prescription. Documenting the treatment indication could be a legal requirement and it could be one way of doing that.

Another way that may be less abrasive would be to put in place carrots and sticks. For example, a stick could be that if you do not put in a treatment indication, the drug cannot be monitored and it will be more expensive for the provider who is actually prescribing the medication. We could also ask patients why the drug was prescribed and empower them to be more involved and engaged in both why drugs are prescribed and then monitoring for adverse effects. I think we should be doing that anyway, but it is another avenue we can pursue.

I will end there. Thank you very much for asking me to be here today.

**The Chair:** Thank you very much.

I will now open the meeting up to questions from my colleagues. We will start with Senator Eggleton, to be followed by Senator Seidman and then Senator Munson.

Je pense que le Canada pourrait faire preuve de leadership sur la scène internationale en instaurant ce système de surveillance et d'enquête des utilisations non indiquées, et ce pour trois raisons. Tout d'abord, nous avons déjà dépensé beaucoup d'argent, soit environ 2,5 milliards de dollars, pour mettre en place un système exhaustif de dossiers sur tous les médicaments qui sont utilisés et, ultimement, toutes les ordonnances électroniques. C'est grâce aux investissements dans l'Inforoute Santé du Canada et ceux des provinces. Nous pouvons maintenant ajouter ces nouvelles fonctionnalités, pour savoir par exemple pourquoi un médicament est prescrit, afin d'obtenir un système de suivi parfait. Nulle part ailleurs dans le monde ne trouve-t-on une infrastructure aussi complète permettant d'y arriver; c'est un gros avantage pour le Canada.

Deuxièmement, nous avons des chercheurs qui ont démontré qu'ils peuvent produire un prototype très efficace pour recueillir cette information et en faire le suivi. Nous avons pu valider le concept.

Troisièmement, il y a le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, qui a la capacité et les ressources humaines nécessaires pour assurer ce genre de suivi, et nous avons déjà créé un mécanisme à cette fin. Nous sommes sur le point de mettre en œuvre la stratégie de recherches axées sur les patients, qui non seulement permettra de faire un suivi, mais définira aussi des modes d'intervention qui pourraient modifier la façon actuelle de procéder sur le terrain, dans le but d'améliorer les résultats pour les Canadiens. C'est l'objet de cette stratégie, qui est le fruit d'un partenariat avec les provinces et les IRSC.

Pour ce qui est de la manière de procéder, nous pourrions établir une exigence législative, comme nous l'avons fait pour d'autres éléments entourant les ordonnances. Nous pourrions notamment exiger en vertu de la loi que les traitements thérapeutiques soient documentés.

Un autre moyen, peut-être moins abrasif, pourrait être d'instaurer le principe de la carotte et du bâton. Pour donner un exemple où le bâton serait utilisé, si quelqu'un ne donne pas d'indications thérapeutiques, le médicament ne peut pas faire l'objet de suivi et sera plus coûteux pour le fournisseur qui prescrit le médicament. On pourrait demander aux patients pourquoi le médicament a été prescrit et leur donner les moyens de se mobiliser et de s'intéresser aux raisons pour lesquelles les médicaments sont prescrits, et puis de surveiller les effets indésirables. Je pense qu'on devrait le faire de toute façon, mais c'est une autre possibilité.

Je vais m'arrêter ici. Je vous remercie de m'avoir invitée à comparaître devant vous aujourd'hui.

**Le président :** Merci beaucoup.

Je vais maintenant laisser mes collègues poser leurs questions. Nous commencerons par le sénateur Eggleton, qui sera suivi des sénateurs Seidman et Munson.

**Senator Eggleton:** Let me start with Dr. Lexchin. You gave eight recommendations. In your second one, you talk about the sources of information. Doctors have these books. You talked about the CPS blue book in our context, and you also talked about Australia and the British.

I sensed that the problem with the blue book that doctors have is that it is not kept up to date. Is it quite adequate if it is kept up to date?

**Dr. Lexchin:** No, not really. Besides not being up to date, it has a number of other problems, such as different drugs in the same class. Let us take anti-inflammatories. Advil and the other drugs in that same group were all introduced at varying periods of time. The earlier ones will have one set of information about them. For drugs that come along later, the information will be different. Drugs that are more recent will again be different. Although these drugs all belong to the same class, they will have different levels of information about them.

The third thing is that the CPS is not a source of comparative information, so it does not tell you how drug X compares to drug Y in the treatment of a particular condition.

Finally, the CPS does not necessarily list all the drugs. It only lists the drugs that the manufacturers want to have included.

**Senator Eggleton:** Do you think the Australian or the British models are far better for us to follow?

**Dr. Lexchin:** I do. I have lived and worked as a doctor in Australia and used the *Australian Medicines Handbook*. As a source of information about medications, it is far superior. It is not just based on the product monograph. They take other information into account and they also provide comparative information.

**Senator Eggleton:** You mentioned that France has put in place a Temporary Recommendation for Use document, a TRU, for up to three years. I am trying to understand exactly how that works. That means for a drug that is approved for a certain indication, if it comes to the attention of the French authorities that in fact it is being used for off-label purposes, they will provide this TRU for up to three years. Is that it?

**Dr. Lexchin:** Yes.

**Senator Eggleton:** Who initiates that? Does the manufacturer?

**Dr. Lexchin:** No. I believe that is the regulatory authority that can issue it.

**Senator Eggleton:** Where do they get the information?

**Dr. Lexchin:** I do not know. This is all very new. This has all taken place within the past six to nine months, when this started, so no one has evaluated this system to know how well it will work.

**Le sénateur Eggleton :** Commençons donc par le Dr Lexchin. Vous avez fait huit recommandations. Vous parlez dans la deuxième des sources d'information. Les médecins ont ces livres. Vous avez parlé du CPS ou du livre bleu dans notre contexte, et vous avez aussi parlé de l'Australie et de la Grande-Bretagne.

J'ai eu l'impression que le problème que pose le livre bleu dont disposent les médecins, c'est qu'il n'est pas tenu à jour. Suffirait-il de le tenir à jour?

**Dr Lexchin :** Non, pas vraiment. En plus de ne pas être à jour, il pose divers autres problèmes, comme celui que posent des médicaments différents de la même catégorie. Prenons les anti-inflammatoires. L'Advil et les autres médicaments du même groupe sont tous arrivés sur le marché à des moments différents. Certains renseignements sont fournis sur les plus anciens. Pour les médicaments qui sont arrivés plus tard, les renseignements sont différents. Et c'est encore différent pour les médicaments plus récents. Bien que tous ces médicaments appartiennent à la même catégorie, le degré d'information sur chacun d'eux varie.

La troisième chose, c'est que le CPS n'est pas une source de renseignements comparatifs, alors il ne dit rien des avantages du médicament par rapport à un autre pour le traitement d'un état particulier.

Pour terminer, le CPS ne donne pas forcément une liste exhaustive de tous les médicaments. Il ne comporte que les médicaments que les fabricants veulent y voir inscrits.

**Le sénateur Eggleton :** Pensez-vous que les modèles de l'Australie ou de la Grande-Bretagne sont bien meilleurs, et que nous devrions les suivre?

**Dr Lexchin :** Oui, je le pense. J'ai vécu en Australie, j'y ai pratiqué la médecine, et j'ai eu recours à l'*Australian Medicines Handbook*. C'est une source nettement supérieure de renseignements sur les médicaments. Il n'est pas fondé que sur la monographie du produit. Il tient compte d'autres renseignements, et il fournit aussi des données de comparaison.

**Le sénateur Eggleton :** Vous avez parlé de la France et de ses recommandations temporaires d'utilisation, les RTU, qui peuvent être accordées pour une période maximale de trois ans. J'essaie de comprendre ce mécanisme. Cela signifie que lorsqu'un médicament est approuvé pour une indication particulière, si les autorités françaises apprennent qu'il fait l'objet d'un emploi non conforme, elles délivreront cette RTU pour une période maximale de trois ans. Est-ce bien cela?

**Dr Lexchin :** C'est exact.

**Le sénateur Eggleton :** Qui entreprend cette démarche? Est-ce le fabricant?

**Dr Lexchin :** Non je pense que c'est l'autorité réglementaire qui peut la délivrer.

**Le sénateur Eggleton :** D'où leur provient l'information?

**Dr Lexchin :** Je ne sais pas. Tout ça, c'est très nouveau. Cela n'a commencé qu'il y a six à neuf mois, alors personne n'a encore évalué le système et déterminé son efficacité véritable.

**Senator Eggleton:** Let me ask you about recommendation 7. This is where you are concerned about sales representatives, as mentioned, from the drug companies.

**Dr. Lexchin:** Yes.

**Senator Eggleton:** You are saying there should be monitoring by doctors as to the kind of information these sales representatives provide, that is, a self-regulatory thing with doctors heading it up. Is that the idea, or who appoints the doctors?

**Dr. Lexchin:** The doctors would not be monitoring it. All the doctors would be doing is filling out a brief questionnaire. For example, “What did the drug company tell you the drug was used for? Did the drug company representative mention side effects? Which ones?” Things like that. This would then be fed into the agency regulating the activities of the sales representatives, which could be Health Canada or another independent agency. That agency would then review the data to see whether or not what the sales representatives were telling doctors was appropriate. The doctors would be randomly selected and asked if they would be willing to do it.

**Senator Eggleton:** Let me go to Dr. Eguale, if I might, and the statement you made today — and I saw it in this *Maclean's* article last year as well — about 79 per cent lacking scientific evidence, as you have said. I put your quote to a couple of other people who have been here at our previous sessions, and it seems to be greeted with some astonishment. How do you validate this 79 per cent figure? Are you saying that a lot of this lacks total evidence or just insufficient evidence?

**Dr. Eguale:** We are saying with this publication that it lacks strong scientific evidence to use them. There is a lack of strong scientific evidence to prescribe the particular drug for the particular indication. To take you back to the methods, we used a method that was developed in 2001 in the U.S. We used a compendium which divides these off-label uses into available strong evidence and lack of strong evidence.

For example, in the U.S., what they reported is 73 per cent, but their study included only 160 drugs. Our study included 684 drugs, and that is our report.

**Senator Eggleton:** Other studies seem to indicate that you are on the right track in terms of your numbers on this. Is that what you are saying?

**Dr. Eguale:** Yes, we are on the right track. If you compare the methods used in the U.S. study and the methods we used, it is completely different. We get the treatment indications directly from the physicians at the time of prescribing. This is the same

**Le sénateur Eggleton :** Revenons maintenant à la recommandation 7. Vous y parlez des agents commerciaux des sociétés pharmaceutiques.

**Dr Lexchin :** Oui.

**Le sénateur Eggleton :** Vous dites que les médecins devraient pouvoir surveiller les renseignements que ces agents fournissent, c'est-à-dire une espèce de mécanisme d'autorégulation dirigé par les médecins. Est-ce bien l'idée, ou qui nomme les médecins?

**Dr Lexchin :** Ce ne serait pas les médecins qui feraient la surveillance. Leur rôle se limiterait à remplir un petit questionnaire. Par exemple, « À quel emploi la compagnie pharmaceutique vous a-t-elle dit qu'elle destinait ce médicament? Est-ce que l'agent commercial de la compagnie a parlé d'effets secondaires? Lesquels? » Ce genre de choses. Les réponses seraient transmises à l'organisme qui réglemente les activités des agents commerciaux des compagnies pharmaceutiques, soit Santé Canada ou un autre organisme indépendant. Cet organisme passera en revue les données, pour déterminer si ce que les représentants disaient aux médecins était approprié. Les médecins seraient choisis de façon aléatoire, et leur participation serait volontaire.

**Le sénateur Eggleton :** Si vous permettez, je m'adresserai maintenant au Dr Eguale. Vous avez dit aujourd'hui — et je l'ai vu dans un article de *Maclean's* l'année dernière aussi — dans environ 79 p. 100 des cas, on manque de preuve scientifique. Je vous ai cité auprès d'autres personnes qui ont témoigné ici auparavant, et elles en ont semblé étonnées. Comment pouvez-vous expliquer ce chiffre de 79 p. 100? Est-ce que ce que vous dites, c'est que dans beaucoup de cas, on a absolument aucune preuve, ou simplement pas assez de preuve?

**Dr Eguale :** Dans cette publication, ce que nous disons, c'est qu'il manque de solides données scientifiques pour leur application. Il manque de solides données scientifiques pour prescrire un médicament particulier, pour une indication particulière. Pour revenir aux méthodes, nous avons appliqué une méthode qui a été conçue en 2001 aux États-Unis. Nous avons utilisé un compendium qui divise ces emplois non conformes en deux catégories, c'est-à-dire ceux pour lesquels il y a des données solides et ceux pour lesquels il n'y en a pas.

Par exemple, aux États-Unis, ils ont parlé de 73 p. 100, mais leur étude ne comptait que sur 160 médicaments, alors que la nôtre examinait 684 médicaments, et c'est dans notre rapport.

**Le sénateur Eggleton :** D'autres études semblent confirmer vos chiffres. Est-ce bien ce que vous dites?

**Dr Eguale :** Oui, on le dirait bien. Si on compare les méthodes appliquées dans l'étude américaine et les nôtres, c'est tout à fait différent. Nous obtenons les indications thérapeutiques directement du médecin, au moment de la prescription. C'est le

medical language used by the physicians. However, if you look at the U.S. study, they used ICD-9 codes, which are really difficult to interpret as an indication.

**Senator Eggleton:** Dr. Tamblyn, you mentioned you were here before, and indeed you were, when we were doing the post-approval monitoring phase of this study. You talked about electronic prescribing at the time, as I recall.

In terms of electronic prescribing and off-label use, can it play a role here? Can it help enhance the monitoring or safety and effectiveness using electronic prescribing in terms of off-label use?

**Ms. Tamblyn:** Absolutely. We have an excellent database of all drugs that are approved in Canada over many years that are on the market, and we have vendors in Canada who compile that and keep it up to date. They also keep track of whether or not a drug is approved. Computerized prescribing is a worldwide phenomenon. It is a low-hanging fruit to try to reduce errors related to illegible prescriptions. Many nations are pushing down that pathway, ours being one.

If you ask for the treatment indication at the point of prescribing, you can actually clearly indicate which are on-label and which are off-label. If you attach it to the scientific evidence produced by the Centers for Medicare & Medicaid in the United States — they are the biggest insurer in the United States — they have made the effort to look at whether or not they want to insure a drug as a function of the likely indication. You can provide powerful evidence at the point of prescribing to the physician who is prescribing, the pharmacist who is dispensing and ultimately to the person who is using the drug so they can make their own decision. I think that would be great.

**Senator Seidman:** There is no question that what we have been hearing is how vital off-label use is, as you suggested, Dr. Tamblyn, especially to certain subgroups of the population who are never included in the original trials pre-approval. Therefore, in the name of trying to be pragmatic and trying to figure out how we can make recommendations that will be useful in this area, I will start with a question to Dr. Lexchin.

I will go back to a question that Senator Eggleton asked you at the outset that had to do with your recommendations about the TRU system, which is the French system that indeed was — you are right — just written up in the *New England Journal of Medicine* at the end of 2012, so it is really new.

**Dr. Lexchin:** It is.

**Senator Seidman:** If you look at this article about the system, one of the features of it is that before a TRU can be issued, the quality of the scientific evidence is critical. In other words, assessing the quality of the scientific evidence is critical to a TRU

même jargon médical qu'emploient les médecins. Cependant, si vous regardez l'étude américaine, ils utilisent des codes ICD-9, qui sont très difficiles à interpréter en tant qu'indication.

**Le sénateur Eggleton :** Madame Tamblyn, vous avez dit être déjà venue ici, et c'est vrai, durant la phase de surveillance post-approbation de cette étude. Vous avez parlé à ce moment-là d'ordonnance électronique, si je me souviens bien.

Est-ce qu'un système d'ordonnance électronique pourrait jouer un rôle en ce qui concerne les utilisations non conformes? Est-ce qu'un tel système pourrait contribuer à améliorer le suivi, la sécurité et l'efficacité des médicaments, pour l'emploi non conforme?

**Mme Tamblyn :** Absolument. Nous avons une excellente base de données de tous les médicaments qui ont été approuvés au Canada depuis de nombreuses années, et qui sont sur le marché, et nous avons des vendeurs au Canada qui rassemblent les renseignements et tiennent ce système à jour. Ils font aussi un suivi de l'approbation ou non des médicaments. L'ordonnance électronique se fait à l'échelon mondial. C'est une solution facile pour tenter de réduire les erreurs découlant d'ordonnances illisibles. Bien des pays vont dans ce sens, le nôtre compris.

Si on demande l'indication thérapeutique au point de prescription, on peut clairement indiquer quels emplois sont conformes et lesquels ne le sont pas. Si on relie cela avec les données scientifiques produites par les Centers for Medicare & Medicaid des États-Unis — c'est la plus grande société d'assurance aux États-Unis —, on peut voir qu'ils ont étudié la question visant à savoir s'ils veulent assurer un médicament en tant que fonction de l'indication probable. On peut fournir des renseignements probants au point de prescription, que ce soit au médecin qui rédige l'ordonnance, au pharmacien qui la remplit, ou, au bout du compte, à la personne qui prend le médicament, pour que ces gens puissent prendre des décisions éclairées. Ce serait fantastique.

**La sénatrice Seidman :** Nous avons entendu à maintes reprises l'importance critique de l'emploi non conforme, comme vous disiez, madame Tamblyn, particulièrement pour certains sous-groupes de la population qui ne participent jamais aux essais cliniques préalables à l'approbation. Par conséquent, par souci de pragmatisme et pour tenter de déterminer quelles recommandations utiles nous pourrions faire, je commencerai par une question au Dr Lexchin.

Je reviens à une question que vous a posée le sénateur Eggleton au sujet du système des RTU, le système français qui, c'est vrai — vous aviez raison — vient seulement de faire l'objet d'un article dans le *New England Journal of Medicine* à la fin de 2012. C'est donc très récent.

**Dr Lexchin :** C'est exact.

**La sénatrice Seidman :** D'après cet article, l'une des caractéristiques du système est que la qualité des données scientifiques revêt une importance fondamentale pour la délivrance d'une RTU. Autrement dit, la délivrance de la RTU

being issued. As we know, in the population subgroups, scientific evidence is lacking. I would like to understand some of the pieces here and how we can put them together in terms of trying to make a difference for these population subgroups and allow them to have the medications they need but also ensure there is a safety mechanism built in somehow in monitoring it.

**Dr. Lexchin:** Whether or not there is scientific evidence would at least partly depend on where in the life cycle the drug is. Early on, you are right; there would not be scientific evidence for elderly people or children. However, if we went along with what Dr. Tamblyn is suggesting in terms of linking the drug to the indication and having the ability to also look for side effects, you could get a reasonable idea after a number of years. These drugs will get used in old people or in children, and you could get an idea of whether or not there is significant off-label use and if it appears that the drug, at least, is safe in those indications. Then you could go ahead and issue this kind of Temporary Recommendation for Use document to allow the companies to get more information about what is going on so that they could then ask for a formal indication.

**Senator Seidman:** That is one piece of the puzzle we could look at in the French system and see exactly how it is operationalized.

**Dr. Lexchin:** I think you would probably have to get someone from the French regulatory system to talk about this. Aside from that *New England Journal of Medicine* article, I have seen nothing else about this.

**Senator Seidman:** Interesting.

Dr. Tamblyn, you talked about how vital off-label use is. The big question is: How do we operationalize the system? One of the issues that has come up is who would do this? Who would be responsible for a functional electronic system, for example, which is obviously one way to do it? Who would collect the information, and how would it be disseminated and shared, given jurisdictional issues, the provincial federal responsibilities and all that?

**Ms. Tamblyn:** That is why I mentioned the Drug Safety and Effectiveness Network. It is started by leveraging the fact that we have a health care system, so everyone gets a health number in each of the provinces. A variety of services are captured on what is done for individuals, what drugs they get, what services they have, what hospitalizations they have. We are data rich in Canada. It does not mean we have access to that data, but we have rich data.

A couple of provinces — British Columbia, Manitoba and Ontario — have provided enormous leadership in how you can use that data for the purpose of initially monitoring the safety of

dépend fondamentalement de l'évaluation de la qualité des données scientifiques. Nous savons pourtant qu'il manque de données scientifiques dans des sous-groupes de la population. J'aimerais tenter de comprendre certains éléments et comment nous pouvons les rassembler pour essayer de faire une différence pour ces sous-groupes de la population et leur permettre d'avoir accès aux médicaments dont ils ont besoin, tout en nous assurant qu'il y ait un mécanisme de sûreté et de surveillance intégré.

**Dr Lexchin :** L'existence ou non de données scientifiques dépendrait, du moins en partie du stade où se trouve le médicament dans son cycle de vie. Au début, vous avez raison; il n'y aurait pas de données scientifiques pour les personnes âgées ou les enfants. Cependant, si on faisait ce que suggère Mme Tamblyn, c'est-à-dire établir un lien entre le médicament et l'indication thérapeutique, tout en pouvant aussi surveiller les effets secondaires, on pourrait avoir une bonne idée au bout de quelques années. Ces médicaments seront prescrits à des personnes âgées ou des enfants, et on peut savoir si on en fait un emploi non conforme généralisé ou non et si le médicament semble sûr, du moins pour ces indications. À ce moment-là, on pourrait délivrer la recommandation d'utilisation temporaire pour permettre aux compagnies d'obtenir plus d'informations et déposer ensuite une demande d'indication formelle.

**La sénatrice Seidman :** C'est un des éléments du casse-tête que nous pourrions examiner dans le système français pour voir exactement comment cela est mis en œuvre.

**Dr Lexchin :** Je crois que vous devriez en parler à quelqu'un du système réglementaire français. Mis à part l'article du *New England Journal of Medicine*, je n'ai rien vu d'autre là-dessus.

**La sénatrice Seidman :** Intéressant.

Madame Tamblyn, vous nous avez dit combien l'emploi non conforme était vital. La grande question est la suivante : Comment pouvons-nous mettre en œuvre le système? On s'est notamment demandé qui serait chargé de le faire? Qui serait responsable d'un système électronique fonctionnel, par exemple, ce qui serait bien évidemment une des façons de procéder? Qui recueillerait l'information et comment serait-elle diffusée et partagée, étant donné les questions de compétence, les responsabilités provinciales et fédérales, entre autres?

**Mme Tamblyn :** C'est pour cela que j'ai mentionné le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Il a commencé en se fondant sur le fait que nous avons un système de soins de santé, de manière à ce que tout le monde reçoive un numéro de santé dans chacune des provinces. On inscrit toute une série de services qui sont offerts aux personnes, les médicaments qu'elles reçoivent, les services dont elles bénéficient ainsi que le bilan de leur hospitalisation. Nous disposons d'une mine de données au Canada. Cela ne signifie pas que nous avons accès à ces données, mais nous avons une mine de données à notre portée.

Quelques provinces — la Colombie-Britannique, le Manitoba et l'Ontario — ont fait preuve d'un énorme leadership quant à l'utilisation de ces données dans le but de surveiller, initialement,



medications and then monitoring their effectiveness. The first databases to be used were in Saskatchewan and they are purchased by the United States all the time. In fact, the FDA purchases those databases, and they discovered the huge benefits of inhaled steroids for reducing asthma attacks and asthma deaths in kids. That was an incredible benefit. We just need to push that up.

We have international leadership capacity, but we do not have equitable access across the nation. We now have a mechanism of sharing those results through this Drug Safety and Effectiveness Network. We really have all the pieces. We just need to push it a little further over the edge. We should be monitoring systematically in children, older people, people on multiple medications, in pregnant women. We could do that. We are like Finland, Sweden and Denmark. We are like that.

**Senator Seidman:** What you are saying is we do have all the pieces; it is just a question of finding a way to put them all together?

**Ms. Tamblin:** Exactly. Now we are bringing on board these other pieces, which are very rich clinical data — lab data, diagnostic imaging data, actual electronic prescribing data. Now we have this data. If we have the right envelope in terms of assuring the public that they are secure, that they can even monitor the trials and that they have access to all the results that come out of that, we have a win-win situation.

**Senator Munson:** Life is a journey and sometimes the journey, even in the Senate, takes you to a place where you do not completely understand all the issues at hand. While it may be simple to the three doctors and to some senators here, I think it is a complex issue for Canadians to understand.

Dr. Lexchin, you said that off-label prescribing also occurs because doctors prescribe on the basis of surrogate end points rather than hard clinical end points. I do not think a lot of us really understand that. Why should the general public be paying strong attention to off-label usage? We are trying to grab the attention of people who are being treated and we are trying to grab the attention of Health Canada, so if you could provide a better understanding, in a language that we can all understand, I would appreciate that.

**Dr. Lexchin:** I do not know if you have in front of you the report that I prepared, but if you go to page 6, there is a list of drugs that were approved on the basis of surrogate end points, meaning that they had an effect on some biochemical or

l'innocuité des médicaments, puis de surveiller leur efficacité. Les premières bases de données se trouvaient en Saskatchewan et ont, à chaque fois, été achetées par les États-Unis. En fait, la FDA a acheté ces bases de données et s'est rendu compte de l'énorme efficacité des stéroïdes inhalés pour réduire les crises d'asthme et les décès liés à l'asthme chez les enfants. C'était un incroyable avantage. Il nous suffit simplement de faire ressortir tout cela.

Nous sommes en mesure d'être des leaders sur la scène internationale, mais nous ne jouissons pas d'un accès équitable partout au pays. Nous disposons désormais d'un mécanisme pour partager ces résultats par le biais du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Nous avons vraiment tous les éléments. Il nous suffit simplement de pousser un petit peu plus loin. Nous devrions faire de la surveillance systématique auprès des enfants, des personnes âgées, des personnes prenant plusieurs médicaments et des femmes enceintes. Nous pourrions le faire. Nous sommes comme la Finlande, la Suède et le Danemark. Nous sommes pareils.

**La sénatrice Seidman :** Ce que vous êtes en train de dire, c'est que nous avons tous les éléments; il s'agit maintenant de trouver une façon de les imbriquer les uns dans les autres, n'est-ce pas?

**Mme Tamblin :** Exactement. Maintenant, nous ajoutons ces autres éléments, à savoir ces mines de données cliniques — les données de laboratoire, les données d'imagerie diagnostique et des données réelles d'ordonnance électronique. Nous avons désormais toutes ces données. Si nous arrivons à avoir le bon format pour rassurer le public quant à la sécurité de ces données, pour lui faire comprendre qu'il peut même surveiller les essais et qu'il a accès à tous les résultats qui en découlent, à ce moment-là nous aurions une situation avantageuse pour tout le monde.

**Le sénateur Munson :** La vie est un cheminement, un voyage, et parfois ce voyage, même au Sénat, vous fait vivre des situations où vous ne comprenez pas complètement tous les enjeux. Même si le dossier peut paraître simple pour les trois témoins et pour certains des sénateurs ici présents, je crois qu'il s'agit d'une question complexe pour les Canadiens.

Docteur Lexchin, selon vous, il y a des prescriptions à des fins non indiquées, car les médecins prescrivent en se basant sur des marqueurs de substitution plutôt que sur de solides critères cliniques. Je crois que nous sommes nombreux à ne pas vraiment comprendre ce que cela signifie. Pourquoi le grand public devrait-il faire très attention à cet emploi non conforme de médicaments? Nous sommes en train d'essayer d'attirer l'attention des personnes qui sont en cours de traitement et nous essayons d'attirer l'attention de Santé Canada et je vous demanderais donc de nous aider à mieux comprendre, en des termes que nous pouvons tous comprendre, s'il vous plaît.

**Dr Lexchin :** Je ne sais pas si vous avez sous les yeux le rapport que j'ai préparé, mais si vous allez à la page 6, vous y trouverez une liste de médicaments qui ont été approuvés en se basant sur des marqueurs de substitution, ce qui veut dire qu'ils avaient des

physiological measure. For example, if they lowered blood pressure, that is a physiological measure; if they lowered cholesterol, that is a biochemical measure.

The drugs on this list were all approved not on the basis that they actually reduced disease or increased lifespan but simply that they affected some biochemical or physiological parameter. If you look at the far right column, you see what happened when they were actually tested to see whether or not they improved health. If you go down the list, you will see that virtually every one of those drugs killed more people than they helped. That is why people should be concerned about prescribing based on surrogate end points.

Sometimes surrogate end points are quite useful. We know that if a new drug for HIV/AIDS comes on the market and reduces the viral load or increases what is called the CD4 count — do not worry about what that means — those surrogate end points are valid. That means that the drug will actually help people. However, often we do not know that.

**Senator Munson:** It takes a long time around here to have new laws, new rules and new guidelines. You talked about your recommendations, but I would like to hear them again. What can change here? When you look at your list, the “True outcome” column reads “Increased mortality.” Increased mortality is scary stuff.

**Dr. Lexchin:** Yes.

**Senator Munson:** Why would I want to take any of these drugs if they were off-label?

**Dr. Lexchin:** Most of them are off the market because they killed too many people. However, there are some things that could be done, that Health Canada could do. For instance, first, if it approves drugs on the basis of surrogate end points and if those surrogate end points have not been validated, then Health Canada could mandate that the companies undertake long-term trials. The drug would still come on the market, but there would be ongoing studies to see whether or not the fact that it lowered cholesterol means that it actually helped people's health.

The second thing that Health Canada should do, in my view, is that when it approves drugs on the basis of surrogate end points, it should require manufacturers, in all their promotional material, to put a statement something like the one I mentioned, which is, “This product was approved on the basis of only surrogate end points and not on the grounds that it affects morbidity or mortality.” That simple statement, if doctors read it, would then send a message to them to say, “Be careful; the drug may or may not actually be beneficial to patients.”

effets sur des marqueurs biochimiques ou physiologiques. Par exemple, s'ils permettent de réduire la tension artérielle, il s'agit d'un marqueur physiologique; s'ils permettent de réduire le taux de cholestérol, il s'agit d'un marqueur biochimique.

Les médicaments sur cette liste ont été approuvés non pas parce qu'ils permettraient de réduire les symptômes d'une maladie ou aux gens de vivre plus longtemps, mais uniquement en raison de leur effet sur des paramètres biochimiques physiologiques. Si vous regardez la colonne de droite, vous verrez les résultats des tests visant à déterminer s'ils améliorent ou non la santé. Si vous descendez dans la liste, vous vous apercevrez que quasiment tous ces médicaments ont tué plus de personnes qu'ils n'ont aidé. C'est pourquoi les gens devraient se méfier des prescriptions basées sur des marqueurs de substitution.

Parfois, ces marqueurs de substitution sont très utiles. Nous savons que si un nouveau médicament pour le VIH-sida arrive sur le marché et réduit la charge virale ou augmente ce que l'on appelle le taux de CD4 — ne vous préoccupez pas de ce que cela signifie — les marqueurs de substitution sont valides. Cela signifie que le médicament va en réalité aider les gens. Toutefois, nous ne le savons souvent pas.

**Le sénateur Munson :** L'adoption de nouvelles lois, de nouvelles règles et de nouvelles lignes directrices demande beaucoup de temps ici. Vous avez parlé de vos recommandations, mais j'aimerais que vous nous les répétiez. Qu'est-ce qui peut changer ici? Si vous regardez votre liste, la colonne intitulée « véritable résultat » indique « mortalité accrue ». Une mortalité accrue, ça fait peur.

**Dr Lexchin :** Oui.

**Le sénateur Munson :** Pourquoi voudrais-je prendre un de ces médicaments s'il m'était prescrit à des fins non indiquées?

**Dr Lexchin :** La plupart ont été retirés du marché, car ils avaient tué un trop grand nombre de personnes. Toutefois, il y a certaines choses qui pourraient être faites, que Santé Canada pourrait faire. Par exemple, d'abord, si Santé Canada approuve les médicaments se basant sur des marqueurs de substitution et si ces mêmes marqueurs de substitution n'ont pas été validés, à ce moment-là Santé Canada pourrait ordonner que les compagnies effectuent des essais à long terme. Le médicament se retrouverait tout de même sur le marché, mais il y aurait des études en cours pour voir si le fait qu'il permette de réduire le cholestérol signifie qu'il a un effet positif sur la santé des gens.

La seconde chose que Santé Canada pourrait faire, à mon avis, serait qu'en approuvant des médicaments en se basant sur des marqueurs de substitution, on exige de la part des fabricants, dans leur matériel de promotion, d'inclure un avis semblable à celui que j'ai mentionné, à savoir « Ce produit a été approuvé uniquement sur la base de marqueurs de substitution et non pas parce qu'il a un effet sur la morbidité ou la mortalité ». Ce simple énoncé, aux yeux des médecins, constituerait le message suivant : « Attention; ce médicament n'est pas nécessairement bon pour le patient ».

**Senator Munson:** You do not seem to be too happy with Health Canada. With regard to the letters you have written, they seem to have ignored you.

**Dr. Lexchin:** Yes, but that is all right. I do not think they have to listen to me to make changes, although I would be happy if they made them.

**Senator Munson:** To follow up on Senator Eggleton's chat with you about recommending stricter regulation of the activities of drug company reps, you talked about random monitoring. Are doctors under any guidelines right now to verify off-label usage?

**Dr. Lexchin:** No.

**Senator Munson:** Why not?

**Dr. Lexchin:** Because those guidelines would be virtually impossible to enforce. You are not going to have someone in a doctor's office saying, "Did you look it up to see whether that is an approved indication?" You have to rely on doctors to do the right thing. What I am asking is to provide help for doctors to be able to do that.

**Senator Cordy:** I would like to go back to the drug reps question also. You said that you believe that when they are meeting with medical personnel, the doctor mainly, they are only giving safety information about a drug one time in twenty; is that correct?

**Dr. Lexchin:** In the study we did, we recruited general practitioners in the Montreal and Vancouver areas. After they were recruited, for the next eight times that a sales rep visited them to talk about a prescription medication, we asked them to fill out a survey form. We then collected the survey form and analyzed it.

One of the things we defined beforehand was what we regarded as adequate safety information that the sales rep should give to the doctor. We had a number of things. If the drug had a serious adverse effect, you had to give that. If the drug had warnings attached to it, you had to give at least one warning. We had a list of things.

If you look at how often the sales reps provided that list of items, it was one time in twenty. Also, as I said here, if you look at how often they recommended an off-label use of the drug, it was about one time in eight.

**Senator Cordy:** That was my next question. Is it against the law for the drug companies to advertise off-label usage?

**Dr. Lexchin:** It is.

**Le sénateur Munson :** Vous ne semblez pas très satisfait de Santé Canada. En ce qui concerne les lettres que vous avez envoyées, il semble qu'ils vous ont ignoré.

**Dr Lexchin :** Oui, mais ce n'est pas grave. Je ne pense pas qu'ils doivent m'écouter pour apporter des changements, même si je serais content qu'il les apporte.

**Le sénateur Munson :** Pour revenir à la conversation que vous avez eue avec le sénateur Eggleton au sujet de la recommandation d'adopter une réglementation plus rigoureuse concernant les activités des agents commerciaux des compagnies pharmaceutiques, vous avez parlé de surveillance aléatoire. À l'heure actuelle, les médecins doivent-ils suivre des lignes directrices pour vérifier l'emploi non conforme de certains médicaments?

**Dr Lexchin :** Non.

**Le sénateur Munson :** Pourquoi pas?

**Dr Lexchin :** Parce que ces lignes directrices seraient quasiment impossibles à appliquer. Vous n'allez pas envoyer quelqu'un dans le bureau d'un médecin pour leur demander : « Avez-vous vérifié si l'indication a été approuvée? » Vous devez supposer que les médecins font ce qu'il faut. Ce que je demande, c'est d'aider les médecins à pouvoir faire cela.

**La sénatrice Cordy :** J'aimerais revenir aux agents commerciaux des compagnies pharmaceutiques, moi aussi. Vous avez dit qu'à votre avis lorsqu'ils rencontrent le personnel médical, les médecins principalement, ils ne leur parlent d'innocuité qu'une fois sur vingt; est-ce bien cela?

**Dr Lexchin :** Dans l'étude que nous avons réalisée, nous avons recruté des omnipraticiens à Montréal et à Vancouver. Après les avoir recrutés, nous leur avons demandé de remplir un questionnaire sur les huit visites ultérieures d'un agent commercial d'une compagnie pharmaceutique venu leur parler de médicaments sur ordonnance. Nous avons ensuite recueilli et analysé les questionnaires.

Parmi les choses que nous avons définies au préalable était que ce que nous considérons comme de l'information adéquate sur la sécurité du produit que l'agent commercial devrait communiquer au médecin. Nous avons un certain nombre de choses. Si le médicament avait de graves effets indésirables, il fallait le signaler. Si le médicament était accompagné de mises en garde, il fallait au moins en signaler une. Nous avons donc une liste de choses à couvrir.

Il a été constaté que les agents commerciaux fournissaient une fois sur vingt cette liste de renseignements. De plus, comme je l'ai dit ici, ils recommandaient une fois sur huit l'emploi non conforme d'un médicament.

**La sénatrice Cordy :** Voici ma prochaine question. Est-ce que la promotion par les compagnies pharmaceutiques de l'emploi non conforme de certains médicaments est illégale?

**Dr Lexchin :** Oui.

**Senator Cordy:** However, the drug reps can actually discuss that.

**Dr. Lexchin:** No.

**Senator Cordy:** That is what I would have guessed.

**Dr. Lexchin:** That would be violating the Food and Drugs Act, in addition. However, the point is that no one knows what goes on, because these visits between doctors and sales reps are in doctors' offices and there are only two parties.

**Senator Cordy:** Should we advocate having a sunshine law in Canada, as they do in the U.S.?

**Dr. Lexchin:** A sunshine law is where the companies have to disclose payment to the doctors. That still would not get around this issue of what the drug rep is saying to the doctor. That is why I think we need an ongoing surveillance mechanism.

The brand name companies have a code of marketing practices, but they rely strictly on a complaint basis for enforcing that. Someone has to complain.

**Senator Cordy:** We heard witnesses who told us that they use off-label drugs, and for groups as were mentioned earlier, like seniors, children and pregnant women. They get their knowledge of off-label usage by word of mouth from other doctors who tell them how to use it.

I am quite concerned that we do not have a record of off-label usage, and we do not have accurate information. We have heard today that 79 per cent of drugs used off-label do not have strong scientific evidence. All drugs have benefits and risks, and it is up to the patient, in coordination with the doctor, to determine whether the benefit outweighs the risk.

What should the federal government do? We are looking at this from that perspective. In Canada it is always tricky because we have provincial, territorial and federal jurisdictions. What should we be looking at from the federal perspective in order to ensure that people are aware that they are being given an off-label drug and to start accumulating the data?

Dr. Tamblyn said that we have a mechanism in place to record all the drugs that have been dispensed. However, should we not be saying why these drugs are being dispensed, whether it is for the clinical trial determination or for off-label use? Patients should be aware that it is off-label. What should we be doing from a federal perspective?

**La sénatrice Cordy :** Malgré tout, les agents commerciaux peuvent en discuter.

**Dr Lexchin :** Non.

**La sénatrice Cordy :** C'est ce que j'aurais pensé.

**Dr Lexchin :** Cela constituerait également une violation à la Loi sur les aliments et drogues. Toutefois, ce que je veux faire ressortir, c'est que personne ne sait ce qui se passe, car ces visites entre médecins et agents commerciaux ont lieu dans les cabinets des médecins et il n'y a qu'eux qui y assistent.

**La sénatrice Cordy :** Devrions-nous adopter une loi sur la transparence, au Canada, comme l'ont fait les États-Unis avec la Sunshine Act?

**Dr Lexchin :** Une loi sur la transparence exige des compagnies qu'elles divulguent ce qu'elles versent aux médecins. Cela ne nous permettrait toujours pas de résoudre le problème de ce que l'agent commercial communique au médecin. C'est pour cela qu'à mon avis nous avons besoin d'un mécanisme de surveillance continue.

Les fabricants de médicaments de marque ont un code des pratiques de commercialisation, mais ils dépendent uniquement d'un système de plaintes pour l'appliquer. Il faut donc que quelqu'un porte plainte.

**La sénatrice Cordy :** Des témoins nous ont dit qu'ils faisaient un emploi non conforme de certains médicaments et pour des groupes comme ceux mentionnés plus tôt, comme les personnes âgées, les enfants et les femmes enceintes, ils entendent parler de l'emploi non conforme par le bouche-à-oreille et par d'autres médecins qui leur disent comment s'en servir.

Je m'inquiète du fait que nous n'ayons pas de données sur l'emploi non conforme et que nous ne disposons pas de renseignements précis. Nous avons entendu aujourd'hui que 79 p. 100 des médicaments qui font l'objet d'un emploi non conforme ne se basent pas sur de bonnes données scientifiques probantes. Tous les médicaments présentent des avantages et des risques et c'est au patient, de concert avec le médecin, de décider s'il y a plus d'avantages que de risques.

Que devrait faire le gouvernement fédéral? C'est sous cet angle que nous étudions la question. Au Canada, c'est toujours un peu épineux, car nous avons les compétences provinciales, territoriales et fédérales. Que devrions-nous envisager de faire du point de vue fédéral pour veiller à ce que les gens sachent qu'on leur prescrit des médicaments pour un emploi non conforme et pour commencer à compiler des données?

Mme Tamblyn a dit que nous avons un mécanisme en place pour consigner tous les médicaments qui ont été prescrits. Toutefois, ne devrions-nous pas indiquer pourquoi ces médicaments sont prescrits, que ce soit dans le cadre d'essais cliniques ou d'un emploi non conforme? Les patients devraient être au courant s'il s'agit d'un emploi non conforme. Que devrions-nous faire du point de vue fédéral?

**Dr. Lexchin:** You say “from a federal perspective.” With that, you are in a bit of a bind because anything that doctors or pharmacists do is regarded by Health Canada as either the practice of pharmacy or the practice of medicine. If you want doctors to write on a prescription that a drug is an off-label use, that is the practice of medicine; and Health Canada will say, “Not us.” Similarly, if you want pharmacists to be required to give out a patient information leaflet, that is the practice of pharmacy; and Health Canada will say, “Not us.”

Giving patients the information about what is on- or off-label would be very difficult to do, in my view, from a federal point of view. It would require action by the provincial colleges, either pharmacy or medicine.

**Senator Cordy:** When should Health Canada say, “Maybe us”?

**Ms. Tamblin:** Health Canada has an obligation to monitor the safety of drugs and to the extent that off-label use represents an unknown risk and maybe an unknown benefit. They have the regulatory framework to monitor and to be required to monitor because they are responsible for taking a drug off the market or issuing warnings should there be safety issues.

To the extent that the safety problems are arising because you are using a drug in situations where it was never tested, so you do not know, you have to monitor it. All regulatory agencies realize they have to monitor because it is within their purview to monitor it.

**Senator Cordy:** I agree with you.

**Ms. Tamblin:** The mechanism by which they monitor it is to partner with the provinces and use provincial data. The provinces have a huge interest in doing that because they spend a combined \$200 billion per year on health care, and about 18 per cent of that is for drugs. They want to know whether they are getting a bang for their buck. Are they paying for a drug that has no likelihood of ever doing any good and just throwing money down the drain?

**Senator Cordy:** How difficult would it be to use the mechanism already in place to look at drugs that have been dispensed? How difficult would it be to add the off-label use of drugs to that?

**Ms. Tamblin:** You have set up an infrastructure that is, I would say, one of the premier infrastructures in the world. The FDA has set up a similar infrastructure, the FDA’s Sentinel Initiative. Canada has leading stars in this area in terms of the capacity to use this information in an effective way to monitor the risk, so you have two things going for you.

The third thing that has to be addressed, which is now on the table for both CIHI and Canada Health Infoway, is to look at the health system’s use of new electronic clinical data that did not

**Dr Lexchin :** Vous avez dit « du point de vue fédéral ». Déjà là, vous êtes un peu en porte-à-faux, car tout ce que font les médecins ou les pharmaciens relève, aux yeux de Santé Canada, de la pratique de la pharmacie ou de la pratique de la médecine. Si vous voulez que les médecins indiquent sur une ordonnance qu’un médicament fait l’objet d’un emploi non conforme, cela relève de la pratique de la médecine; et Santé Canada vous dira « Pas nous ». Parallèlement, si vous voulez que les pharmaciens soient forcés de remettre un feuillet d’information au patient, cela relève de la pratique de la pharmacie; et Santé Canada vous dira « Pas nous ».

À mon avis, il serait très difficile, du point de vue fédéral, d’informer les patients sur ce qui constitue un emploi conforme ou non conforme. Cela nécessiterait l’intervention des collèges provinciaux, en pharmacie ou en médecine.

**La sénatrice Cordy :** Quand est-ce que Santé Canada devrait dire « Peut-être nous »?

**Mme Tamblin :** Santé Canada est tenu de surveiller l’innocuité des médicaments et de voir dans quelle mesure l’emploi non conforme d’un médicament présente un risque inconnu et peut-être un avantage inconnu. Le ministère dispose d’un cadre réglementaire pour faire cette surveillance et est tenu de faire cette surveillance, car il est responsable de retirer un médicament du marché ou d’émettre une mise en garde en cas de risque.

En ce qui concerne les problèmes qui découlent du fait qu’on se serve d’un médicament dans une situation où il n’a pas été testé, donc quand on ne le sait pas, il faut le surveiller. Toutes les agences de réglementation savent qu’elles doivent le surveiller, car cela relève de leur mandat.

**La sénatrice Cordy :** Je suis d’accord avec vous.

**Mme Tamblin :** Le mécanisme de surveillance se fait en partenariat avec les provinces et à partir des données provinciales. Les provinces ont énormément intérêt à faire cela, car elles dépensent la somme combinée de 200 milliards de dollars par an dans les soins de santé, dont environ 18 p. 100 concernent les médicaments. Elles veulent savoir si elles en ont pour leur argent. Est-ce qu’elles payent pour un médicament qui n’a aucune chance de faire du bien, auquel cas est-ce qu’elles sont en train de jeter leur argent par les fenêtres?

**La sénatrice Cordy :** Serait-il difficile d’utiliser le mécanisme qui est déjà en place pour examiner les médicaments qui ont été prescrits? Est-ce que ce serait difficile d’ajouter l’emploi non conforme des médicaments à tout cela?

**Mme Tamblin :** Vous avez mis sur pied une infrastructure qui est, à mon avis l’une des meilleures au monde. La FDA a mis sur pied une infrastructure semblable, la Sentinel Initiative de la FDA. Le Canada est un leader dans ce domaine car il a la capacité d’utiliser cette information de manière efficace pour surveiller les risques; vous avez donc deux atouts en votre faveur.

La troisième chose qu’il vous reste à faire, et c’est ce à quoi sont en train de s’atteler l’ICIS et Inforoute Santé du Canada, consiste à examiner l’utilisation que fait le système de santé des nouvelles

exist before we started digitizing health care. The regulatory framework around that needs to be sorted out, which is in process, and integrated and linked with the administrative data; then you are good to go. However, you need to institute this requirement that indication be excluded in electronic prescription so that you can monitor it and give feedback back to people using the same mechanism.

**Senator Enverga:** Thank you for all the great comments and presentations. On page 6 are the drugs that are gone. Hopefully they never change the names and put them back on the market. We have you been talking to different doctors, and I have asked this of other presenters. Given that 79 per cent of drugs lack scientific evidence for use in the adult population, how comfortable are doctors in prescribing all of these off-label medicines?

**Dr. Eguale:** We do not measure whether physicians know whether a drug for a certain indication is on- or off-label. In one study in the United States in 2006, physicians were given a drug and indication, and 55 per cent of the time, they identified whether it was on-label or off-label. Even from the physician side, there is a clear lack of knowledge. That is something that could be addressed using an electronic prescribing system.

**Senator Enverga:** I heard that Australia has a better system. Is there a quick recommendation that you can say we should adopt to make this better for us?

**Dr. Lexchin:** We could develop better information systems for doctors to use to look at how effective and safe drugs are. The current *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* is grossly inadequate for this purpose.

It does not take that long to do. The *Australian Medicines Handbook* started out as an idea at a conference in 1995. Within four or five years, the first edition of the book was out. It is a commercial product for sale, which is how they generate revenue. There is a group of 25 to 30 medical and pharmacy associations or societies on the board of the organization. It is run independently of government so doctors do not have to worry that they are being told by some politician what or how to prescribe, and it is regarded as highly authoritative. If we got behind this and encouraged groups like the Canadian Medical Association, the Canadian Pharmacists Association and other organizations to develop a similar thing, it could be done.

**Senator Enverga:** Would you say that we should adopt the idea as soon as possible as a quick fix for our system?

données électroniques cliniques qui n'existait pas avant la numérisation des soins de santé. Il faut faire le ménage dans le cadre réglementaire, ce qui est en cours, intégrer tout cela et établir des liens avec les données administratives; et ensuite l'affaire est jouée. Toutefois, il vous faut exiger qu'on exclue l'indication des ordonnances électroniques, afin de pouvoir surveiller la situation et donner de la rétroaction aux personnes qui se servent du même mécanisme.

**Le sénateur Enverga :** Je vous remercie de vos excellents commentaires et exposés. À la page 6 se trouvent les médicaments qui ont été retirés. J'espère qu'ils ne changeront jamais leurs noms et qu'ils ne seront pas ensuite remis sur le marché. Nous avons rencontré plusieurs médecins et j'ai déjà posé cette question à d'autres témoins. Étant donné que 79 p. 100 des médicaments manquent de preuves scientifiques pour appuyer leur utilisation dans une population adulte, les médecins sont-ils à l'aise à l'idée de prescrire tous ces médicaments à des fins non indiqués?

**Dr Eguale :** Nous n'avons pas évalué si les médecins savaient que le médicament qu'ils prescrivaient aurait un emploi conforme ou non. Dans une étude effectuée aux États-Unis en 2006, les médecins avaient reçu un médicament et son indication. Dans 55 p. 100 des cas, ils arrivaient à identifier si l'emploi de ce médicament était conforme ou non. Il faut souligner que même du côté des médecins, il y a un réel manque de connaissances dans ce domaine. On pourrait pallier à ce problème si l'on utilisait un système de prescriptions électroniques.

**Le sénateur Enverga :** J'ai entendu dire que l'Australie était dotée d'un meilleur système. Pouvez-vous nous faire une brève recommandation qui nous permettrait d'améliorer notre système?

**Dr Lexchin :** On pourrait élaborer de meilleurs systèmes informatiques pour que les médecins puissent voir à quel point les médicaments sont efficaces et sûrs. Le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, que nous utilisons à l'heure actuelle, est tout à fait inadéquat à cette fin.

Ça ne prendrait pas trop de temps pour le faire. Le *Australian Medicines Handbook* a vu le jour suite à une idée lancée lors d'une conférence en 1995. Quatre ou cinq ans plus tard, la première édition du manuel est parue. Il s'agit d'un produit commercial destiné à la vente. Cela leur permet de générer du revenu. Un groupe de 25 ou 30 associations et sociétés médicales et pharmacologiques siège au conseil de l'organisation. Le manuel est géré de manière indépendante du gouvernement afin que les médecins n'aient pas à se préoccuper du fait qu'un politicien leur dirait ce qu'ils doivent ou non prescrire. Le manuel fait autorité. Je pense qu'on pourrait tout à fait se doter d'un tel système si nous encourageons des groupes tels que l'Association médicale du Canada et l'Association des pharmaciens du Canada à rédiger un manuel similaire.

**Le sénateur Enverga :** Recommanderiez-vous que nous adoptions cette idée le plus vite possible afin d'améliorer rapidement notre système?

**Dr. Lexchin:** Having objective, up-to-date information is essential to being able to practise proper medicine, whether a paper book or something to run on an iPad. This is something that we need to develop as quickly as we can.

**Senator Seth:** Dr. Egualé, you mentioned gabapentin off-label prevalence, which is 99.2 per cent used and 4 per cent scientific evidence that, yes, it will work for a particular indication. You say the company was fined half a billion dollars, but in the same year it had \$2.5 billion in sales. Do you think it is because of the effectiveness and it measures also the off-label drug use? Why is it so?

**Dr. Egualé:** Concerning this drug, a number of studies clearly showed that the company advertised illegally for these off-label indications. That is why the company pleaded guilty and paid this money. Therefore, this drug is approved only to treat epilepsy, but it was pushed for at least 10 different off-label indications, and there is no evidence we need to use it for those indications.

**Senator Seth:** What is it about the off-label drug use? What is there? Are there more side effects than there should be compared to other drugs that are on-label?

**Dr. Egualé:** We did a study that tries to tie off-label prescribing to adverse drug reactions. We reported last year in Barcelona that there is 43 per cent increase in adverse drug reactions if a drug is used off-label compared to if a drug is used on-label. We clearly showed that.

**Senator Seth:** Why are we allowed to use it? Why do we get into that?

**Ms. Tamblyn:** You do not know why it is being prescribed, so you cannot police it.

**The Chair:** I think I will cut this off. This cannot go anywhere directly. This is what we are reviewing to try and get the background information on.

**Dr. Lexchin:** Can I say something quickly on that point?

**The Chair:** Yes.

**Dr. Lexchin:** If a drug does not work, or does not have any evidence that it works, it still can cause harm. Therefore, the less effective a drug is, the greater the harm-to-benefit ratio is. If you

**Dr Lexchin :** Pour exercer la médecine adéquatement, il est essentiel d'avoir des renseignements à jour et de se fixer des objectifs. Cela peut se faire en ayant recours à un manuel ou encore en utilisant une application sur son iPad. Il est impératif d'élaborer un système le plus rapidement possible.

**La sénatrice Seth :** Docteur Egualé, vous avez parlé de la prévalence de la prescription de la gabapentine à d'autres fins que celles indiquées, qui se chiffraient à 99,2 p. 100 de son utilisation. Vous avez indiqué que les preuves scientifiques avaient indiqué que, dans 4 p. 100 des cas, ce médicament fonctionnerait pour une indication bien précise. Vous avez indiqué que la société a reçu une amende de 500 millions de dollars mais que, au cours de la même année, elle avait généré 2,5 milliards de dollars en ventes. Pensez-vous que cela est dû à son efficacité? Est-ce que cela permet également de quantifier la prévalence de l'emploi non conforme du médicament? Qu'est-ce qui explique ce chiffre?

**Dr Egualé :** En ce qui concerne ce médicament, plusieurs études ont indiqué clairement que cette société fait illégalement de la publicité pour des emplois non conformes. C'est pour cela que la société a plaidé coupable et a payé l'amende. Ce médicament est approuvé uniquement pour traiter l'épilepsie, mais on a insisté pour qu'il soit prescrit pour au moins 10 fins non indiquées sur l'étiquette, sans avoir de preuve qu'il devait être utilisé pour ces indications.

**La sénatrice Seth :** Qu'est-ce que l'emploi non conforme aux médicaments a de si spécial? Qu'est-ce qui pose problème? Est-ce que cela engendre plus d'effets secondaires que lorsqu'on utilise des médicaments dont l'emploi est conforme?

**Dr Egualé :** Nous avons fait une étude qui faisait le pont entre l'utilisation des prescriptions à des fins non indiquées et les réactions indésirables aux médicaments. Nous avons indiqué l'année dernière à Barcelone que les chances d'avoir une réaction indésirable à un médicament augmentent de 43 p. 100 si le médicament est utilisé à des fins non indiquées. Nous l'avons démontré clairement.

**La sénatrice Seth :** Pourquoi avons-nous le droit de l'utiliser? Pourquoi est-ce qu'on s'aventure dans ce terrain?

**Mme Tamblyn :** Puisqu'on ne sait pas pourquoi le médicament a été prescrit, on ne peut pas le surveiller.

**Le président :** Je pense que je vais vous interrompre. Ces questions sont trop directes. Nous sommes en train d'examiner ce sujet et essayons de récolter des renseignements généraux.

**Dr Lexchin :** Puis-je intervenir rapidement sur ce point?

**Le président :** Oui.

**Dr Lexchin :** Même si un médicament ne fonctionne pas, ou que nous n'avons pas de preuve pour indiquer qu'il fonctionne, il peut quand même causer du dommage. Ainsi, moins un

have no evidence that the drug works and someone takes it, they are still subject to the same side effects. It becomes more and more dangerous to take that drug; the less and less benefit you get.

**The Chair:** Again, I think we are going down an area here. You have to get into the issue of what it is being prescribed for off-label; it may well be it is being prescribed in a more vulnerable population, and on and on. It is a very complex area. I will pull this part back. Senator, do you have a further question?

**Senator Seth:** No.

**The Chair:** Dr. Lexchin, you clarified in your verbal presentation of your recommendations an issue that struck me. It was your first recommendation that Health Canada does not approve an indication for a drug; that information should be made public and placed on Health Canada's website. My first reaction is: How could they possibly say all the things it might possibly do? However, you clarified that by saying there has been a study that showed that there was an application presumably applied for or presented to Health Canada, and Health Canada rejected that specific request for approval. Is that correct?

**Dr. Lexchin:** That is correct. If Merck has a new drug on the market and they want to get it approved to raise people from the dead, and Health Canada does not find any evidence that it does that, the knowledge that Health Canada rejected that indication would never be made public.

**The Chair:** Thank you. That was a very important clarification. I wanted to get it clearly on the record, namely, that such a case is what you were referring to.

Dr. Tamblyn and Dr. Eguale made comments with regard to the issues and the business of information and how this is available. I do not want to get into jurisdictional issues. Our objective is to try to identify mechanisms that might really be effective in both the collection and dissemination of the evaluation of the evidence in the end.

**Ms. Tamblyn:** Yes.

**The Chair:** We can figure out where we can direct the recommendations later. Let us look at that information-gathering piece and information-use piece.

I want to start with the information-use piece first. One of the examples given to us in previous testimony as to what should be really easy today with the electronic capabilities is to use a drop-down menu. I will not get into this, because we want to do adverse reactions in the next phase. However, we know that one

médicament est efficace et plus le rapport entre les dommages qu'il peut causer et les biens qu'il peut prodiguer augmente. Si vous n'avez aucune preuve pour indiquer qu'un médicament fonctionne et que quelqu'un le prend, cette personne est quand même assujettie à ses effets secondaires. Il devient alors de plus en plus dangereux de prendre ce médicament et cela fait décroître les avantages que cela aurait pu vous procurer.

**Le président :** De nouveau, j'aimerais vous rappeler que je pense que l'on s'écarte un peu du sujet. Il faut parler de ce qui est prescrit à des fins non indiquées. Cela pourrait très bien, par exemple, être prescrit pour une population plus vulnérable. Cette question est fort complexe. J'aimerais qu'on revienne au sujet. Madame la sénatrice, avez-vous une autre question?

**La sénatrice Seth :** Non.

**Le président :** Docteur Lexchin, lorsque vous avez fourni vos recommandations dans votre exposé, vous avez clarifié une question qui m'interpellait. Vous avez notamment indiqué dans votre première recommandation que lorsque Santé Canada rejette une demande d'approbation pour l'ajout d'une indication pour un médicament, ces renseignements devraient être rendus publics et publiés sur son site Internet. Ma première réaction en entendant cela était : Comment pourraient-ils même indiquer toutes les choses que le médicament pourrait faire? Ensuite, vous avez clarifié le tout en indiquant qu'il y avait une étude qui avait révélé que l'on avait fait une demande ou présenté une demande à Santé Canada et que le ministère avait rejeté cette demande d'approbation. Est-ce exact?

**Dr Lexchin :** C'est exact. Si le laboratoire Merck a un nouveau médicament sur le marché et qu'il voudrait qu'il soit approuvé comme médicament qui est capable de faire revivre les morts et que Santé Canada ne trouve aucune preuve que cela soit possible, alors le fait que Santé Canada ait rejeté cette indication ne serait jamais rendu public.

**Le président :** Merci. Cette clarification est fort importante. Je voulais que ce soit clairement inscrit au compte rendu afin que l'on comprenne bien que c'était un cas dont vous parliez.

Mme Tamblyn et le Dr Eguale ont parlé des enjeux portant sur l'administration des renseignements et de comment tout cela était rendu disponible. Je ne voudrais pas que l'on commence à discuter d'enjeux qui touchent les domaines de compétence. Notre objectif est de tenter de cibler des mécanismes qui pourraient être véritablement efficaces pour recueillir et propager les données portant sur l'évaluation de toutes ces preuves.

**Mme Tamblyn :** Oui.

**Le président :** Nous pourrions déterminer ultérieurement à qui nous adresserons ces recommandations. Examinons maintenant cette question de collecte et d'utilisation des renseignements.

J'aimerais d'abord parler de l'utilisation des renseignements. Dans un autre témoignage, on nous a dit que, avec les capacités électroniques dont nous sommes dotés de nos jours, il serait relativement facile d'utiliser un menu déroulant. Je ne veux pas rentrer dans les détails maintenant, car nous voulons aborder les



of the problems is that physicians often choose the wrong drug to prescribe for a given situation. There is even some evidence in the current electronic prescriptions that the number problems have not decreased in certain areas, but that is partly because of the way those are structured, it appears.

Why would it not be possible in terms of the prescription that is written to require — let us not worry about jurisdiction — that the particular drug is being prescribed for a specific disease characteristic? The physician pulls down the drug on the list, and then there is a separate drop-down list of what that drug has been prescribed for — its indications. Why would it not be really easy if it was an electronic prescription being written to have off-label appear on that script?

Second, as part of the evidence gathering we had in the earlier phase, we know of the off-label use of drugs for underrepresented populations, specifically children, pregnant women and the elderly. Why would it not be possible also for the prescribing physician to simply indicate the category of patient for whom this is being prescribed?

I do not want to go further. My point to you all here is — and I think in the example that Dr. Lexchin gave clarifying for me the answer he gave — that it would be equally possible to indicate in that drop-down list. If the physician sees that and it says, as Dr. Lexchin has recommended, that this is not allowed to be prescribed or Health Canada says it has not been approved this particular application, the physician would immediately see that.

You all represent academic areas and therefore you are using electronic capabilities probably at a much greater rate than the physician population in general. As a result of that, you also have a greater understanding of its potential. Do you think as we move in this direction that drop-down lists and electronic prescribing combined have the potential to move us forward, if at the other end we subsequently do follow-ups in some way with how the drug actually works? I will come to that as the second part of the question.

Give me another example of how the electronic world could speed up the transfer of knowledge between physician, patient and the pharmacist.

**Ms. Tamblin:** I am glad you mentioned that, because that is exactly the successful prototype that has been in place in Quebec since 2003. The study Dr. Eguale did was based on the data generated through that exact model. You got it exactly in your mind what was there, which is a structured, electronic prescription with a drop-down menu with a mandatory field for why you prescribed it if it is not in the menu. You could easily at that point

effets indésirables lors de la prochaine phase. En revanche, nous savons qu'un des problèmes revient souvent du fait que les médecins choisissent souvent le mauvais médicament pour un cas particulier. Il semblerait que, même avec les prescriptions électroniques actuelles, le nombre de problèmes n'a pas chuté dans certains domaines, mais il paraît que c'est partiellement attribuable à la structure du système.

Pourquoi ne serait-il donc pas possible de faire une prescription exigeant que — et nous ne nous soucions pas pour l'instant des domaines de compétence — le médicament soit prescrit pour une maladie bien précise? Le médecin pourrait trouver le médicament en question sur la liste et ensuite se référer au menu déroulant pour voir pour quelles indications ledit médicament a été prescrit. Pourquoi est-ce que cela ne serait pas vraiment facile à faire s'il s'agissait d'une prescription électronique dans laquelle on pourrait retrouver dans un menu les emplois non conformes?

Deuxièmement, en ce qui concerne la collecte de renseignements que nous avons dans la première phase, et nous savons que l'on utilise des médicaments à des fins non indiquées pour les populations sous-représentées, dont, notamment, les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. Est-ce que le médecin prescripteur ne pourrait pas alors tout simplement indiquer la catégorie de patients pour laquelle il a prescrit le médicament en question?

Je ne veux pas entrer davantage dans les détails. J'aimerais vous dire — et je pense que l'exemple du Dr Lexchin dans sa réponse a permis de clarifier les choses — qu'il serait également possible d'indiquer tout cela dans le menu déroulant. Si le médecin voit cette liste qui indique que, tel que l'a recommandé le Dr Lexchin, l'on n'a pas le droit de le prescrire ou encore que Santé Canada a indiqué que la prescription n'était pas approuvée pour une telle indication, alors le médecin en question pourrait tout de suite voir ces faits.

Vous représentez tous des milieux universitaires et utilisez donc des moyens électroniques d'une façon beaucoup plus excessive qu'un médecin qui travaille uniquement avec le public. Par conséquent, vous comprenez encore mieux tout le potentiel qui se trouve dans de tels systèmes. Pensez-vous que les listes déroulantes et la possibilité de faire des prescriptions électroniques nous permettraient d'améliorer les choses si l'on s'assure de l'autre côté qu'il y a un certain suivi au sujet de l'efficacité et des effets du médicament? Je vais vous en parler lorsque j'aborderai la deuxième partie de ma question.

Pouvez-vous me fournir un autre exemple de la façon dont le monde électronique permettrait d'accélérer le transfert des connaissances entre les médecins, les pharmaciens et les patients?

**Mme Tamblin :** Je suis ravie que vous ayez mentionné ce point, car vous soulevez précisément le prototype couronné de succès qui existe au Québec depuis 2003. L'étude effectuée par le Dr Eguale était basée sur des données générées par ce modèle. Vous avez exactement compris ce qu'il en était. Il s'agit d'une prescription électronique structurée qui comprend un menu déroulant avec un champ obligatoire dans lequel il faut

indicate it is on-label or off-label, with or without good scientific evidence. You know the age of the person and you know what other drugs they are on, so you will know at least two parts of the vulnerable population. You will not necessarily know if they are pregnant, but you can remove that possibility for men, so you are stuck with women potentially being pregnant. You really have a lot of pieces of information that you can actually make it mandatory at that point to complete.

The beauty of that successful prototype, and it is the first time in the world that has been done, is that it actually takes that indication, puts it on the person's problem list and starts adding all the drugs you have tried for that already and what happened as a result of that. Did they work; did they have adverse effects? You can keep track of the whole treatment history behind that. There are huge value-added clinical features for people who are prescribing to having that information and to taking the extra second for documenting the reason for prescribing that medication.

**The Chair:** Let us go to the other end. The drug is now in the hands of the patient. We know from previous testimony and from what we have read on these issues that, in actual fact, a number of problems arise post-prescription. Part of that is that patients simply do not take the drugs in the appropriate manner or they do not take them. However, that is another issue.

Let us take the issue of collecting data on how well it behaved. We had specific examples in our previous study, and so I will not go back to those. I want to introduce another thing on the record with regard to the collection of the data, because in the end it is really the collection of data that is critical to determining how these things work. We know that well under 5 per cent of adverse reactions are likely coming forward. We also know from our previous study that our witnesses have strongly recommended that those adverse reports that do come forward must be electronic and must be capable of being analyzed, as you have indicated, by a wider group of interested practitioners.

One thing that has appeared in some reports is about patient groups. Let us take Crohn's disease as an example, because that is one where I know this has occurred. Patients got frustrated with trying to find information to help understand the medications and what they are being told, so they formed kind of an online association. I understand all the risks of this. Nevertheless, out of some of these, it appears information has been collected strongly suggesting both positive benefits of off-label use and adverse

expliquer pour quelle indication on l'a prescrit si l'indication ne se trouve pas dans le menu. À ce moment-là, il serait facile d'indiquer en même temps s'il s'agit d'un emploi conforme ou non au médicament, que l'on soit doté ou non de bonnes preuves scientifiques. Vous connaissez l'âge de la personne et vous savez si elle prend d'autres médicaments, alors cela vous permettra de connaître au moins deux parties de la population vulnérable. Vous n'allez pas nécessairement savoir si les femmes sont enceintes, mais vous pouvez soustraire cette possibilité dans le cas où il s'agit d'hommes. Cela fait en sorte que vous vous retrouverez avec la possibilité que les femmes soient enceintes. L'on est doté de bon nombre de renseignements que l'on pourrait rendre obligatoires.

La beauté de ce prototype couronné de succès, et je souligne que c'est la première fois que cela a été fait au monde, c'est qu'il prend l'indication, la met sur la liste de problèmes de la personne puis rajoute tous les médicaments déjà essayés pour ces problèmes et affiche les résultats. Est-ce que le médicament a été efficace? Y avait-il des effets indésirables? On peut donc faire le suivi et voir le bilan de tout le traitement qui a eu lieu. Le fait que les gens qui prescrivent des médicaments aient accès à ces renseignements et prennent quelques secondes pour expliquer les motifs de leurs prescriptions ajoute beaucoup de valeur aux renseignements cliniques.

**Le président :** Passons maintenant à l'autre bout du spectre. Le médicament se trouve maintenant entre les mains du patient. D'autres témoins nous ont indiqué que, et nous l'avons d'ailleurs lu en examinant ces enjeux, dans les faits, un certain nombre de problèmes surviennent après la prescription. Une partie de ce problème est attribuable au fait que les patients ne prennent pas les médicaments tel qu'indiqué ou ne les prennent tout simplement pas. Mais ce dernier point porte sur un autre enjeu.

Parlons donc de la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité. Nous avons reçu des exemples précis là-dessus dans notre étude préalable, alors je ne vais pas rentrer dans les détails. J'aimerais inscrire un autre point au compte rendu en ce qui concerne la collecte de données car, au bout du compte, c'est véritablement la collecte des données qui nous permettra de déterminer comment tout cela fonctionne. Nous savons que moins de 5 p. 100 des effets indésirables sont rapportés. Dans notre étude préalable, nos témoins ont fortement recommandé que ces rapports sur les effets indésirables soient présentés sous forme électronique, afin qu'ils puissent être analysés, comme vous l'avez indiqué, par un plus vaste groupe de praticiens intéressés.

Il y a quelque chose qui est apparu dans certains rapports au sujet des groupes de patients. Parlons, par exemple, du cas de la maladie de Crohn car il s'agit d'un des cas où cela s'est produit. Les patients se sentaient frustrés quand ils essayaient d'obtenir des renseignements afin de comprendre les médicaments. Ils ont donc décidé de créer une association en ligne. Je comprends que cela peut comporter des risques. En revanche, grâce à cela, il semblerait que des renseignements aient été recueillis et qu'ils

kinds of things. Lithium is another example in which a patient group has collected together. They find one another online, and there is a spontaneous, patient-generated sort of thing.

Is there a possibility of using that more deliberately and having patient groups get involved themselves in putting in the information that they develop for some body, perhaps DSEN or some other organization or some collection centre, but centred around the disease symptoms? You have patients with a particular disease who tend to be interested in managing their own disease to some degree. I am not going to go on. Is there something in that aspect where we can stimulate the patient groups to be more proactive in collecting and providing data rather than filling out forms of any length?

**Ms. Tamblin:** I think we are absolutely going down that pathway. We absolutely have to go down that pathway. I think it is necessary from the get-go. We have personal health records now. We do not have them well-linked to the provider. We could easily do that. Your medication list should be updated for you. We want to hear monitoring results from you. You could call them on their phone and get monitoring results. You know when they have been prescribed something, and you know when they have been dispensed something. You can call them on their phone, and they can enter it. They are starting creative ways of using mobile technologies or personal health records to try to collect that, even using social networking, people with Crohn's disease or asthma or whatever, so you are sharing information about that.

The capability is all there now. I think the technology is all there. Now it is just knitting it together in a way that you can systematically monitor it. It is very powerful. I think we could see a huge leap in terms of what will be possible. That is a very exciting thing.

Kaiser Permanente has started monitoring primary non-adherence because they have all electronic prescriptions, all dispensed prescriptions. They are starting to monitor the experience because they have a patient portal where they can actually monitor what has been going on. They have e-visits about your thing, and so on. It is all there.

**The Chair:** My final question is in regard to your opinion of how rapidly we are moving forward in the electronic area from a practical point of view. We know from one of our previous studies that one of the limiting factors has been that even though a computer apparently exists on the desks of most practitioners, the operating systems often do not communicate even within a given

suggéraient fortement qu'il y avait des avantages liés à l'emploi non conforme d'un médicament et parlaient des effets indésirables. Le lithium est un autre exemple de médicament où un groupe de patients s'est rassemblé. Ils se sont retrouvés en ligne puis, de manière spontanée, cela a créé une initiative qui émanait des patients.

Est-ce que l'on pourrait utiliser ce phénomène de manière plus délibérée? Pourrait-on demander à des groupes de patients de s'impliquer en envoyant à une organisation les renseignements qu'ils ont glanés? Je songe notamment au RIEM ou encore à un autre centre de collecte de données? Ces renseignements pourraient être centrés sur les symptômes liés à la maladie. Des patients atteints d'une certaine maladie seraient intéressés à la gérer, dans une certaine mesure, leur maladie. Je ne vais pas vous en parler davantage. Est-ce que l'on pourrait stimuler les groupes de patients à être plus proactifs pour recueillir des données et nous les fournir plutôt que de tout simplement remplir des formulaires?

**Mme Tamblin :** Je pense que nous empruntons absolument cette voie. Et nous devons d'ailleurs absolument l'emprunter. C'est essentiel de le faire dès le départ. Nous avons des dossiers de santé personnels à l'heure actuelle. Ils ne sont pas bien reliés aux fournisseurs. Nous pourrions le faire facilement. On devrait mettre à jour la liste des médicaments pour les patients. On aimerait qu'ils nous fassent part des résultats. On pourrait les appeler par téléphone et leur demander le suivi des résultats. Nous pourrions savoir quand on leur a prescrit quelque chose quand on leur a distribué quelque chose. On pourrait les appeler pour leur demander par téléphone ou eux-mêmes pourraient entrer les données. On a commencé à utiliser des manières créatives d'utiliser les technologies mobiles ou encore les dossiers de santé personnels pour recueillir ces données. On le fait notamment même en utilisant les réseaux sociaux, comme c'était notamment le cas pour les gens qui avaient la maladie de Crohn ou encore de l'asthme, par exemple. Cela permet de partager des renseignements sur ces sujets.

Nous sommes dotés de toutes les capacités nécessaires pour le faire en ce moment. Je pense que nous avons toute la technologie également pour y arriver. Il s'agit tout simplement de resserrer le tout afin qu'on puisse en assurer un suivi systématique. Tout cela repose sur des bases très solides et offrirait beaucoup de possibilités. C'est très emballant.

Kaiser Permanente s'est mis à faire un suivi de la non-conformité primaire parce que toutes leurs ordonnances sont délivrées par voie électronique. Ils ont pu commencer à faire un suivi parce qu'ils ont créé un portail pour leurs patients qui leur permet vraiment de savoir ce qui se passe. Ils offrent la possibilité de visites électroniques sur ce qui vous touche, et cetera. Tout est là.

**Le président :** Pour terminer, j'aimerais savoir ce que vous pensez de la rapidité de nos progrès dans le domaine électronique, sur un plan pratique. Nous savons, d'après des études que nous avons faites antérieurement, que l'un des facteurs limitatifs a été que même si la plupart des praticiens sont munis d'ordinateurs, les systèmes d'exploitation ne communiquent pas, très souvent,

clinic, let alone within a given hospital floor, let us say, and obviously that is a limitation in terms of distribution. Again, you people are really at the front end of the use of electronic capability in academic settings. In your interface with the practice of medicine, are you getting a sense that the intercommunication capability of the practitioners is increasing? If so, is it increasing at a rate that you are pleased with, or are you still frustrated by it? I will not ask you if you are frustrated. Do you feel it could go faster?

**Dr. Lexchin:** I will talk about two things. Downtown Toronto has multiple teaching hospitals. Right now, Toronto General and Toronto Western can communicate with Mount Sinai but cannot communicate electronically with Women's College, Hospital for Sick Children, St. Michael's or Sunnybrook.

**The Chair:** The three largest off-label subsets.

**Dr. Lexchin:** The other observation I will make is based on what my wife has told me. She is a general practitioner in a community health centre in Toronto. They are now on their fifth electronic medical record in 20 years, which still does not work properly, and they cannot communicate with any hospital.

**Ms. Tamblyn:** Canada went a certain way. We focused on building big repositories of data. We got into a snag there because putting everyone's data in a big repository scared people, understandably so. I think we have not taken a strategy that says let us put some quick wins on the ground first. Let us put in some value-added features right from the get-go.

If you look at places that have been far more successful than we are, which is not to say that eventually we will not be successful, but more successful at rolling it out faster, one of the best examples was Group Health, which said, "It is patients first." They get to have access first to all that digital data, and then suddenly the providers wanted to have access: "If you have it in your mobile phone, I want to see it."

We just had an experience at the McGill University Health Centre, which you may know for other reasons, where they put a little thing on your mobile phone, and you could have a view of that person's record no matter where you were. We have to bring in some quick wins such as value-added features. Everyone wants to book their appointments online to their health care providers. No one wants to get on the phone and try to do that. There are some quick wins we could do that would really take this faster down the pathway.

même au sein d'une même clinique, alors encore moins au sein d'un service hospitalier, disons, et évidemment, cela restreint la diffusion. Je le dis à nouveau, vous êtes vraiment à l'avant-garde de la capacité électronique dans le milieu universitaire. Dans vos échanges avec le milieu de la médecine, avez-vous l'impression que la capacité d'intercommunication des médecins se renforçait? Dans l'affirmative, est-ce que la rapidité des progrès vous semble satisfaisante ou bien suscite-t-elle encore des frustrations? Je ne vous demanderai pas si vous êtes frustré. Avez-vous l'impression que cela pourrait aller plus vite?

**Dr Lexchin :** Je veux dire deux choses. Il se trouve au centre-ville de Toronto plusieurs hôpitaux universitaires. En ce moment, l'hôpital général de Toronto et le Toronto Western peuvent communiquer avec l'hôpital Mount Sinai, mais ils ne peuvent avoir de communications électroniques avec le Women's College, avec l'Hospital for Sick Children, avec St. Michael's ou avec Sunnybrook.

**Le président :** Les trois plus grands sous-ensembles d'emploi non conforme.

**Dr Lexchin :** La deuxième chose que j'ai à dire vient de ce que ma femme m'a dit. Elle est omnipraticienne dans un centre de santé communautaire de Toronto. Ce centre en est à son cinquième système de dossiers de santé électroniques en 20 ans. Il ne fait toujours pas le travail correctement, et le centre ne peut communiquer avec aucun hôpital.

**Mme Tamblyn :** Le Canada a pris une certaine orientation. Nous nous sommes concentrés sur l'établissement de grands dépôts de données. Nous avons eu des embûches, parce que le versement des données sur tout le monde dans un énorme dépôt effrayait les gens, et on peut le comprendre. Il aurait fallu adopter une stratégie consistant à prendre des mesures apportant tout de suite des résultats d'abord sur le terrain. Il faut avoir des caractéristiques à valeur ajoutée dès le départ.

Quand on regarde des démarches qui ont été beaucoup plus fructueuses que les nôtres, et ce n'est pas dire que nous n'y arriverons pas un jour, mais du moins qui ont été exécutées plus rapidement, l'un des meilleurs exemples est celui de Group Health. Ils se sont dits, « Le patient d'abord ». Ils ont été les premiers à avoir accès aux données numériques, et soudainement, les fournisseurs ont eux aussi voulu y avoir accès : « Si vous pouvez les afficher sur votre téléphone mobile, je veux les voir aussi ».

Nous venons justement de voir quelque chose au Centre universitaire de santé McGill, que vous connaissez peut-être pour d'autres raisons. Ils mettent quelque chose sur votre téléphone mobile, qui vous permet de voir le dossier d'une personne, où que vous soyez. Il faut avoir certaines choses qui portent fruit rapidement, comme des caractéristiques à valeur ajoutée. Chacun veut pouvoir prendre rendez-vous en ligne avec son médecin. Personne ne veut devoir le faire par téléphone. Il existe des solutions qui pourraient porter fruit tout de suite, et qui nous permettraient de progresser plus rapidement.

**The Chair:** I think you are absolutely right, and the evidence is overwhelming that you have to start it from the point of view of things that people use. I know of a particular physician who, when required by the clinic to use a computer, was fuming in colourful language but now dispenses prescriptions directly to pharmacies of the patients' choice. That is a quick win because there were examples that clearly showed the benefits in personal time, which is a big thing to practising physicians.

You referred to a certain facility. Do you think if the magnificent facility gets constructed, it will be fully electronically capable within the system? Is that one of the features that is being looked at as a requirement? You do not have to answer that.

**Senator Eggleton:** The eighth recommendation you make, Dr. Lexchin, is that provincial colleges of physicians should require doctors to write "off-label" on all prescriptions, obviously where they are off-label. Are you just saying the word "off-label," or are you saying off-label with more detail? How much more detail would you put?

**Dr. Lexchin:** It is hard to put a lot of detail on a prescription. Theoretically you could put the indication and say that the indication is off-label, but you are limited, at least the way we currently do prescriptions, by space. If you transmitted prescriptions electronically, and most people now have smartphones, or at least many people do, you could give the patient their prescription on their smartphone, which they would then take to the pharmacy, and the amount of data you could transmit onto a smartphone is virtually unlimited.

**Senator Eggleton:** Dr. Eguale, you said at the end of your statement that physicians with more evidence-based orientation were less likely to prescribe off-label. This was in this study of the Evidence Practicality Conformity Scale. Do you have anything particular in mind as a mechanism for disseminating that more evidence-based orientation? Do you have any particular thoughts about how that might be done?

**Dr. Eguale:** Evidence-based is more of a characteristic of the physician. We administer a questionnaire when physicians enroll in the MOXXI system, when they start to use the system, and the evidence scale measures how evidence-based the physician is. We associate this particular measure with off-label prescribing, and found out that if they are more evidence-based, they tend to prescribe less off-label. It is more of the characteristic of the physician. However, at the same time, to be more evidence-based,

**Le président :** Vous avez tout à fait raison, à mon avis, et il a été amplement démontré qu'il faut commencer par ce que les gens utilisent. Je connais un médecin qui, quand la clinique lui a demandé d'utiliser un ordinateur, a éclaté en invectives de toutes sortes, mais maintenant il transmet directement ses ordonnances aux pharmacies que choisissent ses patients. La solution était simple, parce qu'il existait des exemples qui démontraient très clairement les gains de temps possibles, ce qui est précieux pour les médecins praticiens.

Vous avez parlé d'une certaine installation. Pensez-vous que si cette magnifique installation est construite, elle sera pleinement intégrée, sur le plan électronique, dans le système. Est-ce que c'est l'une des caractéristiques qu'il est envisagé d'exiger? Vous n'avez pas besoin de répondre.

**Le sénateur Eggleton :** Votre huitième recommandation, docteur Lexchin, est que les collèges de médecins provinciaux devraient exiger que les médecins indiquent « utilisation non indiquée » sur chacune de leurs ordonnances quand, évidemment, un médicament est prescrit pour une utilisation qui n'est pas approuvée. Est-ce que vous proposez ici seulement « utilisation non indiquée », ou faudrait-il y ajouter des détails? Quels types de détails faudrait-il à votre avis?

**Dr Lexchin :** Il est difficile de donner beaucoup de détails sur une ordonnance. En principe, on pourrait mettre une indication et dire que c'est un emploi non conforme, mais on est limité, du moins avec le modèle actuel d'ordonnance, par les contraintes d'espace. Si les ordonnances étaient transmises par voie électronique, et la plupart des gens ont maintenant des téléphones intelligents, ou du moins beaucoup en ont, on pourrait transmettre l'ordonnance au patient sur son téléphone intelligent, et il pourrait ainsi la présenter à la pharmacie. La quantité de données qu'on peut transmettre à un téléphone intelligent est quasiment illimitée.

**Le sénateur Eggleton :** Docteur Eguale, vous avez dit à la fin de votre déclaration que les médecins qui sont plus portés à se fier sur les preuves sont moins susceptibles de prescrire des médicaments pour un emploi non conforme. C'est un constat de l'étude sur une échelle de conformité aux preuves concrètes, la Evidence Practicality Conformity Scale. Avez-vous une idée précise d'un mécanisme de dissémination de cette orientation fondée sur les preuves? Avez-vous des idées de la manière dont cela pourrait se faire?

**Dr Eguale :** La pratique fondée sur les preuves, c'est plus une caractéristique du médecin. Nous faisons remplir un questionnaire aux médecins qui s'inscrivent au système MOXXI, quand ils commencent à utiliser le système, et il s'y trouve une espèce d'échelle qui mesure à quel point le médecin ne se fie qu'aux preuves concrètes. Nous associons cette mesure à une tendance à prescrire des médicaments à emploi non conforme, et nous avons constaté que les médecins qui se fient plus aux preuves

for example, they need to look at randomized control trials as one measure of using to prescribe drugs. That makes them more evidence-based, if they tend to follow randomized control trials.

**Dr. Lexchin:** I would say, though, that if you want to make doctors more evidence-based, you have to make evidence easier to get. One way to do that, which would be to use an existing service, is to set up a system that allows all doctors in Canada to access the Cochrane database for free. The Cochrane database is a database of systematic reviews. It is housed more or less in Britain. However, if you do not go through an academic library, all you get is the abstract.

**Senator Eggleton:** There has been reference made in this meeting and previous meetings to fines that have been levelled against drug manufacturers. For example, I have a *New York Times* article here. It says the British drug maker GlaxoSmithKline agreed to pay \$3 billion in fines in part for promoting antidepressants. Johnson & Johnson, on another matter, agreed to \$181 million. One witness we had said that that is easy. It is a drop in the bucket. They make a lot more money than that, so they pay these fines. This is advertising when they are not supposed to, or promoting, I suppose.

What about Canada? Is this happening here as well? Do you know of any cases where this is happening? The Food and Drugs Act has a maximum fine of \$5,000, which is pretty small compared to these ones I just mentioned, I am not sure whether for advertising or promoting or whether they are interchangeable. What is the situation in Canada? Is it similar or different?

**Dr. Lexchin:** It is completely different. I do not think there have been any cases taken by governments against drug companies for illegal promotion. It is possible that it could happen. For instance, if a company was illegally promoting a drug in Canada that was being paid for through a provincial drug plan, the province could take the company to court for that, but that kind of thing has not happened in Canada. One of the reasons for it, although not the only one, is that Canada does not have whistle-blower legislation. In the U.S., they have this, whereby if you blow the whistle on your company and then there is a subsequent court case and the court case is successful, you get a percentage of whatever the fine is.

**Senator Eggleton:** It is because we do not have a mechanism for dealing with these matters as opposed to whether they occur or not. These companies exist here. Could they not be doing the same kind of thing here that they do in the United States that they get fined for?

tendent à prescrire moins souvent des médicaments à emploi non conforme. C'est vraiment plus une caractéristique du médecin. Cependant, en même temps, pour davantage se fonder sur des données probantes, ils doivent par exemple examiner les résultats d'essais contrôlés aléatoires qui peuvent servir pour prescrire des médicaments. En suivant les essais contrôlés aléatoires, ils se fient plus aux données probantes.

**Dr Lexchin :** Je pense toutefois que si on veut que les médecins se fondent plus sur les preuves, il faut que ces preuves soient plus faciles à obtenir. Un moyen pour cela, et qui recourrait à un service qui existe déjà, serait de créer un système qui permet à tous les médecins du Canada d'accéder gratuitement à la base de données Cochrane. Cette base comporte les données d'examen systématiques. Elle se trouve plus ou moins en Grande-Bretagne. Cependant, à moins d'aller dans une bibliothèque universitaire, tout ce qu'on peut obtenir, c'est un résumé.

**Le sénateur Eggleton :** Il a été question, à cette réunion et à d'autres, d'amendes dont ont été frappés certains fabricants de médicaments. Par exemple, j'ai ici un article du *New York Times*. On y lit que la compagnie britannique GlaxoSmithKline a accepté de payer 3 milliards de dollars en amendes, en partie pour avoir fait la promotion d'antidépresseurs. Johnson & Johnson, dans un autre dossier, a convenu de verser 181 millions de dollars. L'un des témoins que l'on a entendus a dit que c'était facile. Ce n'est qu'une goutte d'eau dans un océan. Ces compagnies font beaucoup plus d'argent que cela, alors elles veulent bien payer ces amendes. C'est pour de la publicité qu'elles ne sont pas censées faire, ou de la promotion, je suppose.

Qu'en est-il du Canada? Est-ce que cela se fait ici aussi? Connaissez-vous de ces cas? La Loi sur les aliments et drogues prévoit une amende maximale de 5 000 \$, ce qui est vraiment peu comparativement à celles dont je viens de parler. Je ne sais pas si c'est pour de la publicité, de la promotion, ou si c'est interchangeable. Qu'en est-il au Canada, est-ce que c'est pareil ou différent?

**Dr Lexchin :** C'est tout à fait différent. Je ne pense pas qu'il y ait eu de cas de gouvernements qui poursuivent des compagnies pharmaceutiques pour avoir fait une promotion illégale. Il est possible que cela arrive. Par exemple, si une compagnie faisait au Canada la promotion illégale d'un médicament payé par un régime provincial d'assurances-médicaments, la province pourrait intenter un procès à la compagnie pour cela, mais ce n'est jamais arrivé au Canada. Une des raisons à cela, bien que pas la seule, c'est que le Canada n'a pas de loi concernant les dénonciateurs. Aux États-Unis, il en existe. Quand quelqu'un dénonce sa compagnie et qu'un procès s'ensuit, si le procès est gagné, le dénonciateur reçoit un pourcentage de l'amende imposée.

**Le sénateur Eggleton :** C'est parce que nous n'avons pas de mécanisme pour composer avec ces situations, qu'elles surviennent ou non. Ces compagnies existent, ici. Ne pourraient-elles pas faire ici la même chose qu'elles font aux États-Unis, et pour laquelle elles se font pénaliser?

**Dr. Lexchin:** It would be reasonable to think that they are, but no one has shown they do.

**Senator Eggleton:** What do you suggest? I think you were starting on to some of that.

**Dr. Lexchin:** You have to encourage people who have inside knowledge to speak up, and that requires protecting them. You also have to be more aggressive about finding out what are the promotional practices of the companies, but we do not do that.

**Senator Eggleton:** If we did that, the \$5,000 fine would seem rather inadequate.

**Dr. Lexchin:** That is under the Food and Drugs Act. For instance, if the provinces think they spent \$500 million on a product that was being illegally promoted, they could go after the company for whatever amount of money they wanted. The Food and Drugs Act only affects how much Health Canada could fine a company. In fact, most of these fines were not as a result of anything that the Food and Drug Administration did. These were Department of Justice going after the companies.

**Senator Cordy:** I was looking at the *New York Times* and there is an article today, ironically enough, about finding hidden side effects with web search data. It is based on a study published in the *Journal of the American Medical Informatics Association*. It has been done by Microsoft, Stanford and Columbia together. They are collecting data from queries made to Google, Yahoo! and Microsoft about side effects and are actually in touch with over 6 million Internet users. The Internet does not have borders, so we are talking about people from around the world. Are we doing enough, particularly since we are talking about off-label usage, particularly for areas for people like children, pregnant women and seniors, where we do not have that big a population? Are we doing enough internationally in terms of off-label use of collecting data?

**Ms. Tamblin:** We have now the digital age. We are in a different land now. We have a lot of countries that have invested heavily. Israel, for example, has 100 per cent electronic health records; the United Kingdom has almost 100 per cent electronic health records. There is a capacity now to create international cohorts of people who are, for example, diabetics and are prescribed new drugs and you could start monitoring the risks and benefits worldwide. That would be great because that means you have a small fraction of people who are over the age of 90 who have this complex array of drugs. However, worldwide it could be happening that one person every hour will get a drug like that. You could actually monitor it.

I think the potential is definitely there, and we are currently funding research to support the investigation and development of international prototypes for pharmaco-surveillance.

**Dr Lexchin :** On pourrait raisonnablement le penser, mais personne ne l'a démontré.

**Le sénateur Eggleton :** Que proposez-vous? Je crois que vous aviez commencé à en parler.

**Dr Lexchin :** Il faut encourager les gens qui ont ces renseignements d'initiés à s'exprimer, et pour cela, il faut les protéger. Il faudrait aussi chercher plus énergiquement à savoir ce que sont les pratiques promotionnelles des compagnies, mais nous ne faisons pas cela.

**Le sénateur Eggleton :** Si nous le faisons, une amende de 5 000 \$ semblerait assez ridicule.

**Dr Lexchin :** Ça, c'est en vertu de la Loi sur les aliments et drogues. Par exemple, si les provinces pensent avoir dépensé 500 millions de dollars sur un produit dont la promotion est faite illégalement, elles pourraient poursuivre la compagnie pour en obtenir le montant qu'elles voudraient. La Loi sur les aliments et drogues n'indique que le montant de l'amende que Santé Canada peut imposer à une compagnie. En fait, la plupart de ces amendes n'étaient pas la conséquence de quelque chose qu'avait fait la Food and Drug Administration, mais de poursuites intentées par le ministère de la Justice contre les compagnies.

**La sénatrice Cordy :** J'ai vu aujourd'hui un article dans le *New York Times*. C'est ironique, mais il y était question de trouver dans le Web les effets secondaires cachés de médicaments. Il était fondé sur une étude publiée dans le *Journal of the American Medical Informatics Association*, laquelle a été menée par Microsoft, Stanford et Columbia. Ils font la collecte de données de recherches dans Google, Yahoo! et Microsoft sur les effets secondaires, et ils sont en contact avec plus de six millions d'utilisateurs d'Internet. Internet n'a pas de frontières, alors il s'agit d'utilisateurs du monde entier. Est-ce que nous faisons assez, puisque nous parlons d'emploi non conforme, particulièrement pour les gens comme des enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées, dans les régions pas tellement peuplées? Est-ce que nous faisons assez à l'échelle internationale, pour recueillir les données sur l'emploi non conforme?

**Mme Tamblin :** Nous sommes à l'ère numérique. Les frontières s'estompent. Beaucoup de pays ont lourdement investi. En Israël, par exemple, tous les dossiers de santé sont sur support électronique; au Royaume-Uni, ils sont près de 100 p. 100. Il y a moyen, maintenant, de créer des cohortes internationales de gens qui, par exemple, souffrent de diabète et prennent de nouveaux médicaments, et il y aurait moyen de faire un suivi des risques et des avantages à l'échelle mondiale. Ce serait fantastique, parce que cela signifie qu'un petit pourcentage de personnes âgées de plus de 90 ans prend une gamme complète de médicaments. Par contre, à l'échelle mondiale, il se pourrait qu'une personne par heure prenne un certain médicament. On pourrait vraiment faire un suivi.

Il y a, je pense, un véritable potentiel, et nous finançons actuellement de la recherche dans le domaine de l'investigation et du développement de prototypes internationaux de pharmacovigilance.

**Senator Cordy:** This study is pretty amazing. I have not seen the study, just the article about it. Do you think you could actually be in touch online with over 6 million people to determine the drugs that they are taking and also, from what I have read, interaction of drugs? If you take this drug with that drug, it does not work. I think sometimes we are missing out on a lot of information that we should be gathering, particularly when we are talking about off-label use here, but especially since this is an area where we do not have a lot of scientific evidence. There is a lot of word of mouth prescribing going on.

**Ms. Tamblin:** You are absolutely right. One of our scientists that we lost to the United States, hopefully to return, actually used the same methodology, but now he is monitoring infectious disease outbreaks that way. We could do the same thing for drugs.

**Senator Martin:** I hope I can ask the right questions. You have given us so much to consider and add to the study.

Ms. Tamblin, you said that we are actually data rich in Canada, but the question is regarding the access of that data.

**Ms. Tamblin:** Exactly.

**Senator Martin:** Dr. Lexchin, you were talking about accessing such data as the Cochrane database. Even having the ability to access whatever data is available within their practice, is there time for doctors to decipher it? I guess depending on the drug they are using, if they had that access and it was readily available, that information will be there at the time of prescribing a drug. That is one key. Is there also an issue of organizing this data? You talked about our infrastructure. Is it about designing the mechanism and organizing this data in a way that is user-friendly, so to speak, or are there other issues you can point to?

It seems like we have the big pieces, but who will put it together and how can we connect these pieces? You have pointed to some key areas or gaps, and I am just trying to get at a few more points.

**Ms. Tamblin:** I want to separate two chunks that you just talked about. One is information that you can use to monitor in real time how well a drug is working in the population that is receiving it. That is kind of pharmaco-monitoring information. That is one chunk of information where you need experts who actually can turn that into the comparative risk and benefit of those medications, now that they are being used in pregnant women and young children, for indications they were never tested.

**La sénatrice Cordy :** Cette étude est fascinante. Je ne l'ai pas lue, seulement l'article écrit à son sujet. Pensez-vous vraiment pouvoir être en contact, en ligne, avec plus de six millions de personnes, et déterminer quels médicaments elles prennent et, d'après ce que j'ai lu, aussi l'interaction des médicaments? Ainsi, si on prend le médicament avec un autre, rien ne se passe. Je pense parfois que nous manquons beaucoup de choses, à ne pas recueillir certains renseignements, surtout quand on parle d'emploi non conforme, mais tout particulièrement parce que c'est un domaine dans lequel nous n'avons pas beaucoup de preuves scientifiques. Beaucoup d'ordonnances sont le fruit du bouche à oreille.

**Mme Tamblin :** Vous avez tout à fait raison. L'un de nos scientifiques, qui est parti aux États-Unis mais, nous l'espérons, nous reviendra, applique la même méthodologie, or, maintenant, c'est pour faire le suivi d'épidémies de maladies infectieuses. Nous pourrions en faire autant pour les médicaments.

**Le sénateur Martin :** J'espère poser les bonnes questions. Vous avez donné beaucoup d'éléments de réflexion, qui s'ajoutent à l'étude.

Madame Tamblin, vous avez dit qu'au Canada, nous avons un trésor de données, mais les questions qui se posent concernent l'accès à ces données.

**Mme Tamblin :** C'est exact.

**Le sénateur Martin :** Docteur Lexchin, vous parliez d'accès à des données telles que celles de la base de données Cochrane. Même si les médecins pouvaient avoir accès à ces données à leur cabinet, est-ce qu'ils auraient le temps de les déchiffrer? Je suppose que cela dépend du médicament qu'ils prescrivent, s'ils pouvaient accéder rapidement à cette base de données, ces renseignements seraient à leur portée au moment de prescrire un médicament. C'est une solution. Y a-t-il aussi un problème en ce qui concerne l'organisation de ces données? Vous avez parlé de notre infrastructure. Est-ce que ce qu'il faut, c'est concevoir un mécanisme et organiser les données de façon à ce qu'elles soient conviviales, pour ainsi dire, ou y a-t-il d'autres problèmes que vous pouvez nous signaler?

Il semble que nous ayons les éléments importants, mais qui les rassemblera et comment les imbriquer les uns aux autres? Vous avez parlé d'aspects ou de lacunes importantes, et j'aimerais bien qu'on en aborde d'autres.

**Mme Tamblin :** J'aimerais faire la distinction entre deux choses dont vous venez de parler. L'une est l'information qui peut être utilisée pour faire un suivi en temps réel de l'efficacité d'un médicament pour les personnes auxquelles il est administré. C'est, disons, de l'information de suivi pharmaceutique. C'est le genre de données pour lequel il faut des experts qui en interpréteront les risques et avantages comparatifs entre médicaments, maintenant qu'ils sont administrés aux femmes enceintes et aux jeunes enfants, à des fins thérapeutiques pour lesquelles ils n'ont jamais été testés.



We have access issues that can be cleared up with leadership. However, we are data rich and we could surely take the lead internationally in this area.

The second chunk is this: Given that we have that information, how do we return that and the information that Dr. Lexchin talked about — the Cochrane reviews and other such pertinent information — back to the point of care? There is a win-win situation because you have a digital platform. The person is using it to make clinical decisions. Instead of giving them a 100-page guideline on how to use narcotics — like the recent one out of Quebec — you could say, “It is this narcotic, in this population, for this reason. I can give you the thing for it today.”

In fact, McMaster University is one of the pioneers in bringing the right evidence just at the right moment, at the right time, to the person at the point of care to make the best decision. They are international leaders in that area. There are many others as well, but I have to say we are rich with the huge capacity that we have in this country to get it right. That is why I think we should take the lead.

**Senator Martin:** To harness that capacity, to create that exchange, you say we need leadership, but is it also something that should be legislated? Is it that there is no mandate for, say, the physicians themselves? Would they buy into this on their own? I am going back to Dr. Egale talking about a certain characteristic, an evidence-based orientation. How do we get the profession to engage and do this exchange? What is needed there? You talk about leadership, but how do we make that happen?

**Ms. Tamblin:** Can I go back and say it will be a little bit like how we tackle smoking? Smoking is bad. You need to say that we want to have a monitoring system for actually monitoring the safety and effectiveness of drugs post-market. We want to be able to monitor off-label. We want to be able to provide information back to patients, prescribers and dispensing pharmacists at the point of care, at the time they are making decisions, on the safety and effectiveness of those medications that are happening.

If we set that out as our goal, we will be funding some programs, maybe framing policy framework. There may be some regulatory aspects to it that we want to add on, especially mandating timely access to data for the purposes of monitoring, just like we do for mandatory disease monitoring. We do that, but we do not do that in any other area. We could do that. We could. I would say it will be a basketful.

Nous avons des problèmes d'accès, qui peuvent être réglés par le leadership. Cependant, nous avons un trésor de données, et nous pouvons certainement devenir des chefs de file, sur la scène internationale, dans ce domaine.

La deuxième chose, c'est que puisque nous avons cette information, comment réacheminer cette information et celle dont a parlé le Dr Lexchin — les examens Cochrane, et d'autres renseignements pertinents — là où les soins sont prodigués? Tout le monde y gagnerait, parce qu'il y aurait une plateforme numérique. La personne l'utilise pour prendre des décisions d'ordre clinique. Au lieu de lui donner une directive qui fait des centaines de pages sur l'utilisation de narcotics — comme la directive qu'a récemment publiée le Québec — on pourrait dire : « C'est tel narcotique, pour tel segment de la population, pour telle raison. Je peux vous donner l'information aujourd'hui. »

En fait, l'Université McMaster a été l'un des pionniers en matière de fournitures de données pertinentes au moment approprié, à la personne devant prodiguer les soins, afin qu'elle puisse prendre la meilleure décision qui soit. Ce sont des leaders mondiaux dans le domaine. Il y en a encore bien d'autres, mais je peux vous dire que nous avons un trésor, avec l'énorme potentiel dont nous disposons au Canada de bien faire les choses. C'est pourquoi je pense que nous devrions devenir des chefs de file.

**Le sénateur Martin :** Pour exploiter ce potentiel, créer cet échange, vous dites qu'il faut du leadership, mais faudrait-il aussi légiférer? N'est-il pas vrai qu'il n'y a pas de mandat, par exemple, pour les médecins eux-mêmes? Est-ce qu'ils adopteraient ce système de leur propre chef? Je vais revenir au Dr Egale qui parlait d'une certaine caractéristique, une orientation, une tendance à se fonder sur les faits. Comment peut-on mobiliser la profession, l'amener à faire cet échange? Qu'est-ce qu'il faut, pour cela? Vous parlez de leadership, mais comment faut-il procéder?

**Mme Tamblin :** Est-ce que je pourrais revenir sur mes pas, pour dire que c'est un peu comme la lutte qu'on mène contre le tabac? Le tabagisme fait du mal. Il faut dire que nous voulons avoir un système pour faire un suivi véritable de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments après leur mise en marché. Nous voulons pouvoir faire le suivi de l'emploi non conforme. Nous voulons pouvoir fournir de l'information aux patients, aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens au lieu même des soins, au moment où ils prennent des décisions, relativement à l'innocuité et l'efficacité des médicaments qui entrent sur le marché.

Si nous nous fixons cet objectif, nous allons financer des programmes, et peut-être établir un cadre stratégique. Il se peut que nous voulions y ajouter des éléments de réglementation, particulièrement pour exiger l'accès en temps opportun aux données aux fins de suivi, comme nous le faisons pour le suivi obligatoire des maladies. Nous faisons ce genre de suivi, mais dans aucun autre domaine. Ce serait possible. Je pense qu'il y aurait plein de choses à faire.

I would be pleased to summarize what I think are some of the basketful of things and provide back to you, with my colleagues, some of the key levers we think we should pull and put it in that basket. If that is our goal, we can do it.

**Senator Martin:** That is very helpful. I feel really satisfied because I felt, like you were saying, that we have the infrastructure, we are data rich and there are all these great models, so how do we make that happen? It would be great to have the list.

**Ms. Tamblyn:** I would be pleased to follow up.

**Dr. Lexchin:** The other thing I would say is if you show doctors that it will help with the care they deliver, that is likely to get the best lever for getting buy-in from physicians. You need to not just collect data from doctors, but you need to feed it back to them, and feed it back to them in a clinically relevant way to show them that by providing this data in aggregate, they are helping their patients in terms of better therapy.

**The Chair:** Thank you very much. As we have heard from the two of you before, you continue to be very clear and forthright with regard to your answers.

Dr. Egale, we thank you for joining us here today and for your contributions to this discussion. I want to thank my colleagues again for focusing in on the important aspects of this issue.

I am formally, on behalf of the committee, asking that when you leave here and you think about the issues we have talked about, if there are succinct ways or suggestions you can make to us, we would most welcome those. If you could get those to us in a timely fashion, we would most appreciate it. You have certainly been extremely helpful to us today.

(The committee adjourned.)

---

OTTAWA, Thursday, March 7, 2013

The Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology met this day at 10:30 a.m. to study prescription pharmaceuticals in Canada (topic: Off-label use).

**Senator Kelvin Kenneth Ogilvie** (*Chair*) in the chair.

[*Translation*]

**The Chair:** Welcome to the Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology.

Je résumerais volontiers certaines des nombreuses choses qu'on pourrait faire, et, avec mes collègues, vous communiquer les principaux leviers qu'on pourrait actionner et intégrer à ces mesures. Si c'est notre objectif, nous pouvons l'atteindre.

**Le sénateur Martin :** Je suis heureux de l'entendre. Je suis ravie, parce que comme vous, je pensais que nous avons l'infrastructure, nous avons un trésor de données, et il existe tous ces merveilleux modèles, alors que faire pour y arriver? Cette liste que vous proposez serait très utile.

**Mme Tamblyn :** Je vous la transmettrai avec plaisir.

**Dr Lexchin :** J'ajouterai que si on peut démontrer aux médecins que ce genre de système les aiderait à prodiguer de meilleurs soins, ce serait probablement le meilleur moyen de le leur faire adopter. Il suffit non seulement de recueillir des données des médecins, mais de leur renvoyer ces données sous une forme pertinente sur le plan clinique pour leur démontrer qu'en leur fournissant des ensembles de données, ils aident leurs patients à recevoir de meilleurs soins.

**Le président :** Merci beaucoup. Nous l'avions déjà constaté, vous êtes tous deux très directs et très clairs dans vos réponses.

Docteur Egale, nous vous remercions de vous être joint à nous aujourd'hui et de votre apport à ce débat. Je tiens à remercier à nouveau mes collègues pour s'être concentrés sur ces importants aspects de la question.

Au nom du comité, je vous invite formellement, une fois que vous nous aurez quittés et vous aurez réfléchi aux questions dont nous avons discuté, à nous communiquer toutes solutions succinctes ou suggestions auxquelles vous pouvez penser. Nous vous en serions reconnaissants d'autant plus si vous pouvez le faire assez rapidement. Vous nous avez beaucoup éclairés aujourd'hui.

(La séance est levée.)

---

OTTAWA, le jeudi 7 mars 2013

Le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie se réunit aujourd'hui, à 10 h 30, pour étudier les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada (sujet : L'emploi non conforme).

**Le sénateur Kelvin Kenneth Ogilvie** (*président*) occupe le fauteuil.

[*Français*]

**Le président :** Je vous souhaite la bienvenue au Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie.

[English]

My name is Kelvin Ogilvie. I am a senator from Nova Scotia and the chair of the committee. I will invite my colleagues to introduce themselves, starting on my right.

**Senator Seidman:** Judith Seidman, from Montreal, Quebec.

[Translation]

**Senator Verner:** Josée Verner from Quebec.

[English]

**Senator Martin:** Yonah Martin from British Columbia.

**Senator Enverga:** Tobias Enverga from Ontario.

**Senator Campbell:** Larry Campbell British Columbia.

**The Chair:** Just before I welcome our guests this morning, I want to remind everyone that we are in our study on off-label use of prescription pharmaceuticals, the third phase of a four-part study on prescription pharmaceuticals in Canada. We have some distinguished visitors with us this morning, and I will introduce them as I invite them to make their presentations. By earlier agreement, I will start with Dr. Brian O'Rourke, President and Chief Executive Officer of the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

[Translation]

**Dr. Brian O'Rourke, President and Chief Executive Officer, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:** Mr. Chair, thank you for inviting me to appear before the committee.

[English]

Let me begin by telling you a bit about the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH. We are an independent, not-for-profit technology assessment organization that was established in 1989. We provide federal, provincial and territorial health care decision makers with evidence-based assessments of the clinical and cost effectiveness of pharmaceuticals, diagnostics and medical, dental and surgical devices and procedures.

The members or owners of CADTH are the federal, provincial and territorial deputy ministers of health who fund the agency, that being Health Canada and all of the provinces and territories, with the exception of Quebec, which runs its own agency called INESSS. Mr. Chair, CADTH operates with a dual value proposition. First, we are a producer of evidence, advice, tools and recommendations that promote the optimal use of drugs and

[Traduction]

Je m'appelle Kelvin Ogilvie. Je suis un sénateur de la Nouvelle-Écosse et je préside le comité. J'invite mes collègues à se présenter à tour de rôle, à commencer par la personne à ma droite.

**Le sénateur Seidman :** Judith Seidman, de Montréal, au Québec.

[Français]

**La sénatrice Verner :** Josée Verner, du Québec.

[Traduction]

**Le sénateur Martin :** Yonah Martin, de la Colombie-Britannique.

**Le sénateur Enverga :** Tobias Enverga; je viens de l'Ontario.

**Le sénateur Campbell :** Larry Campbell, de la Colombie-Britannique.

**Le président :** Avant d'accueillir nos témoins de ce matin, je souhaite rappeler à tous que nous sommes ici pour étudier l'emploi non conforme des produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada; c'est le troisième volet sur quatre de notre étude sur les produits pharmaceutiques au Canada. Nous recevons ce matin des témoins chevronnés, que je vais vous présenter au fur et à mesure que je les invite à prononcer leur allocution. Comme convenu, je vais commencer par Brian O'Rourke, président-directeur général de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

[Français]

**Dr Brian O'Rourke, président et directeur général, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé :** Monsieur le président, je vous remercie de m'offrir la possibilité de m'adresser au comité.

[Traduction]

J'aimerais commencer par vous parler un peu de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, l'ACMTS. Il s'agit d'une organisation indépendante et à but non lucratif dont le mandat est d'évaluer les technologies et qui a été établie en 1989. Nous fournissons aux décideurs fédéraux, provinciaux et territoriaux du secteur de la santé des évaluations probantes sur l'efficacité clinique et la rentabilité des produits pharmaceutiques, des outils de diagnostic, des appareils et des procédures médicales, dentaires et chirurgicales.

Les membres ou administrateurs de l'ACMTS sont les sous-ministres de la Santé fédéraux, provinciaux et territoriaux qui financent l'Agence, c'est-à-dire de Santé Canada et des ministères de toutes les provinces et tous les territoires, à l'exception du Québec, qui a sa propre agence : l'INESSS. Monsieur le président, les activités de l'ACMTS ont une double valeur. Premièrement, nous produisons des preuves, des conseils, des

other health technologies. Second, we operate as a broker of Canadian and international health technology assessment initiatives.

As a producer, CADTH provides a range of services to support the effective management of pharmaceuticals and other health technologies in Canada. One of our flagship programs is the Common Drug Review, a federal-provincial-territorial process used to review the clinical effectiveness, cost-effectiveness and patient-group input for new drugs and existing drugs with new indications. The Common Drug Review supports coverage decisions by 18 of the 19 publicly funded drug plans in Canada. Once again, Quebec has its own agency to support its drug review listing system.

We also conduct therapeutic class reviews on pharmaceuticals and conduct optimal-use projects, products that are the result of expert deliberative processes that provide the evidentiary foundation for jurisdictions to promote the appropriate prescribing and utilization of drugs and other health technologies.

Another valuable service provided is quick summaries of the dauntingly large and complex medical literature, our Rapid Response Service. This service is extremely helpful to jurisdictions in that it addresses their urgent needs for clear and balanced information that informs policy and practice decisions about drugs and other health technologies.

We also conduct more comprehensive and complex health technology assessments when warranted. Some examples include robotic surgery, magnetic resonance imaging units, pharmacological based therapies for smoking cessation, and medical isotopes, just to name a few.

*[Translation]*

As I mentioned, in addition to being a major producer of health technology assessments, the agency also operates as a broker, helping to create and nurture an environment for evidence generation and adoption across Canada.

As a pan-Canadian body, we are well positioned to work collaboratively with health technology assessment organizations operating at the provincial level, in academia, and within hospitals.

outils et des recommandations qui favorisent l'utilisation optimale des médicaments et des autres technologies de la santé. Deuxièmement, nous jouons un rôle d'intermédiaire afin de faire connaître les projets d'évaluation de la technologie en santé qui sont menés au Canada ou ailleurs dans le monde.

En tant que producteur, l'ACMTS offre un vaste éventail de services visant à favoriser la gestion efficace des produits pharmaceutiques et des autres technologies de la santé au Canada. L'un des programmes qui fait notre renommée est le Programme commun d'évaluation des médicaments, un programme fédéral-provincial-territorial qui vise à examiner l'efficacité et la rentabilité de nouveaux médicaments et de médicaments existants pour de nouvelles indications ainsi que les observations des patients à leur sujet. Les décisions de 18 des 19 régimes d'assurance-médicaments publics du Canada concernant l'homologation de médicaments s'appuient sur les données issues de ce programme. Encore une fois, le Québec a pour sa part sa propre agence et appuie ses décisions sur l'examen des médicaments de cette agence.

Nous effectuons également des examens thérapeutiques sur les classes de médicaments et menons des projets sur l'utilisation optimale. Ces activités prennent la forme de délibérations entre experts, dont les recommandations servent de base aux provinces et aux territoires pour établir la prescription et l'utilisation appropriée des médicaments et des autres technologies de la santé.

Nous offrons également des services d'examen rapide qui nous permettent de fournir rapidement des résumés de la littérature médicale, toujours infiniment volumineuse et complexe, sur différents sujets. Ce service est extrêmement utile, en ce sens qu'il aide les provinces et les territoires à obtenir de toute urgence des informations claires et équilibrées afin d'orienter leurs décisions stratégiques et pratiques sur les médicaments et les autres technologies de la santé.

Nous procédons également à des évaluations plus exhaustives et complexes de la technologie de la santé au besoin. Parmi les sujets que nous traitons, je souligne la chirurgie robotique, les unités d'imagerie par résonance magnétique, les pharmacothérapies destinées à aider les gens à arrêter de fumer et les isotopes médicaux.

*[Français]*

Comme mentionné, en plus d'être producteur clé d'évaluation des technologies de la santé, l'agence agit aussi en tant que courtier de ces évaluations, facilitant ainsi la création et le soutien d'un environnement propice à la diffusion et à la mise en application des données probantes au Canada.

En tant qu'organisme pancanadien, nous sommes bien placés pour le travail collaboratif avec les organisations d'évaluation, des technologies de la santé, aux niveaux provincial, universitaire et hospitalier.

*[English]*

As an organization involved in promoting the optimal use of health technologies, CADTH is on occasion asked to provide evidence and advice on the off-label use of pharmaceuticals. It is not surprising that we receive these requests about off-label drug use given its prevalence in Canada and other countries. A 2012 study by McGill University researchers found that 11 per cent of medications prescribed by primary care physicians in Quebec were for off-label use. The researchers also found that 79 per cent of the off-label prescribing identified in their study was not supported by strong scientific evidence, defined as at least one controlled clinical trial.

While much of the media attention surrounding off-label use is focused on safety, a compelling argument can be made that the quality of health care Canadians receive would actually be diminished if off-label drug use was completely curtailed. Since clinical trials involving children are rare, many drugs are used off-label for pediatric patients based on evidence from trials involving adult populations, with physicians adjusting dosages for children based on anecdotal reports, experience and clinical judgment.

In addition, there are situations where off-label drugs are the only option to address life-threatening or terminal conditions. Drugs are used off-label in psychiatry, in geriatrics, in cardiology and in most other clinical disciplines. Finally, the use of older drugs for new indications, even when they are used off-label, can in some cases reduce costs without impacting patient care.

In many cases, there is a substantial body of evidence supporting the off-label use of a drug. This is particularly true in the case of older drugs, where real world evidence has been generated over time and appropriately documented in medical journals. This evidence rarely includes randomized controlled clinical trials, but it does provide sufficient evidence upon which clinicians can make an informed decision. CADTH has responded to a number of requests for information on off-label drug use from provincial governments and from regional health authorities and individual practitioners.

As an example, we conducted a systematic review of intravitreal bevacizumab, a drug commercially known as Avastin, for the treatment of diabetic macular edema, or DME. DME is a serious complication of diabetes, in which the centre of the retina swells, causing vision loss. A drug called ranibizumab, commercially known as Lucentis, is the drug that is approved for use in treating patients with DME. Avastin was approved, by

*[Traduction]*

En sa qualité d'organisation qui favorise l'utilisation optimale des technologies de la santé, l'ACMTS doit occasionnellement fournir des données et des conseils sur l'emploi non conforme des médicaments. Il n'est pas surprenant que nous recevions des demandes d'information sur l'emploi non conforme des médicaments, compte tenu de leur prévalence au Canada et dans d'autres pays. En 2012, des chercheurs de l'Université McGill ont conclu que 11 p. 100 des médicaments prescrits par les médecins de premier recours au Québec visaient un emploi non conforme. Ils ont également constaté que 79 p. 100 des prescriptions de médicaments examinées pour les emplois non conformes ne s'appuyaient pas sur des données scientifiques probantes et rigoureuses, c'est-à-dire des emplois pour lesquels au moins un essai clinique comparatif doit avoir été réalisé.

Les médias parlent beaucoup du problème de sécurité qui entoure l'emploi non conforme des médicaments, mais la qualité des soins que reçoivent les Canadiens se trouverait de toute évidence diminuée si l'on interdisait tout emploi non conforme des médicaments. Comme les essais cliniques réalisés auprès d'enfants sont rares, beaucoup de médicaments sont d'emploi non conforme chez les patients en pédiatrie, et les ordonnances se fondent sur des données issues d'études réalisées auprès de populations adultes. Les médecins adaptent ensuite le dosage aux enfants en fonction de rapports anecdotiques, de leur expérience et de leur jugement clinique.

Il y a également des cas où l'emploi non conforme de médicaments est la seule option pour lutter contre une maladie potentiellement mortelle ou incurable. Les médecins utilisent les médicaments de façon non conforme en psychiatrie, en gériatrie, en cardiologie et dans la plupart des autres disciplines cliniques. Enfin, le recours à des médicaments connus depuis longtemps, mais pour de nouvelles indications, même lorsqu'il s'agit d'un emploi non conforme, peut parfois permettre de réduire les coûts sans nuire à la qualité des soins prodigués aux patients.

Dans bien des cas, il y a beaucoup de données probantes qui appuient l'emploi non conforme d'un médicament. C'est particulièrement vrai pour les médicaments connus de longue date, pour lesquels on a généré de nombreuses données concrètes avec le temps et qui font abondamment l'objet de documentation dans les revues de médecine. Ces données se fondent rarement sur des essais cliniques comparatifs randomisés, mais suffisent pour que les cliniciens puissent prendre une décision éclairée. L'ACMTS répond à diverses demandes d'information sur l'emploi non conforme des médicaments des gouvernements provinciaux, des organismes de santé régionaux et de professionnels de la santé.

Nous avons ainsi réalisé une étude méthodique du bévacizumab en injection intravitréenne, un médicament dont l'appellation commerciale est Avastin et qui sert au traitement de l'œdème maculaire diabétique, ou OMD. L'OMD est une complication grave du diabète selon laquelle le centre de la rétine s'épaissit, ce qui cause la cécité. Le médicament approuvé pour traiter les patients atteints d'OMD est le ranibizumab, dont

Health Canada, for use as an anti-cancer agent, but because it has a similar mechanism of action to Lucentis, it is also being used to treat DME off-label, primarily because it is available at a much lower cost. We identified a recent indirect comparison, which actually concluded that Avastin may have similar efficacy to Lucentis in treating patients with DME. As you can imagine, the possibility of achieving cost savings without negatively impacting patient care is of significant concern and interest to drug plans across the country.

[Translation]

We stand ready to respond to requests from our customers for evidence on off-label drug use and other topics related to the optimal use of drugs and other health technologies.

[English]

I would like to leave you with two messages. First, off-label drug use is common in Canada, and while there are concerns about safety, it offers some benefits to patients and the overall health system. Some off-label prescribing should be permitted. Second, where data exists, health technology assessment organizations like CADTH and INESSS in Quebec are able to support decision makers by providing evidence-based analysis, information and advice regarding off-label drug use.

Thank you, Mr. Chair, for allowing me to present to you today. I welcome any questions that you might have.

**The Chair:** I will turn now to Dr. Paula Rochon, Senior Scientist with the Institute for Clinical Evaluative Sciences.

**Dr. Paula Rochon, Senior Scientist, Institute for Clinical Evaluative Sciences:** Thank you for asking me to present. I am a health services researcher and a specialist in geriatric medicine, with almost 20 years experience studying and caring for frail older adults. Today I will be talking about off-label prescribing, particularly as it relates to older adults. Some of the research I will discuss comes from CIHR funded research studies.

Off-label prescribing is the prescribing of a drug therapy in a way that has not been approved by a regulatory agency. This can mean prescribing a drug for an unapproved indication or to an

l'appellation commerciale est Lucentis. Avastin a été approuvé par Santé Canada comme agent anticancéreux, mais comme son mécanisme d'action se compare à celui de Lucentis, il est également utilisé dans le traitement non conforme de l'OMD, principalement parce qu'il se vend à un coût bien inférieur. Nous avons trouvé une comparaison indirecte récente des deux médicaments, qui montre qu'Avastin est probablement aussi efficace que Lucentis pour traiter les patients atteints d'OMD. Comme vous pouvez l'imaginer, la possibilité de réduire les coûts sans pour autant compromettre la qualité des soins que reçoit le patient est une préoccupation importante des administrateurs des régimes d'assurance-médicaments du Canada.

[Français]

Nous sommes toujours disposés à examiner les données probantes sur l'utilisation hors indication de médicaments ou sur tout autre sujet ayant trait à l'utilisation optimale des médicaments et d'autres technologies de la santé à la demande de nos clients.

[Traduction]

J'aimerais pour terminer insister sur deux choses. Premièrement, l'emploi non conforme des médicaments est commun au Canada, et bien qu'il soit justifié de s'inquiéter de leur sûreté, il faut savoir que ces utilisations peuvent être bénéfiques pour les patients et le système de santé en général. Il faut permettre la prescription de médicaments d'emploi non conforme dans une certaine mesure. Deuxièmement, lorsque les données nécessaires existent, les organismes d'évaluation des technologies de la santé comme l'ACMTS et l'INESS, au Québec, peuvent fournir aux décideurs des analyses, de l'information et des conseils fondés sur des données probantes pour les orienter dans leurs décisions sur l'emploi non conforme des médicaments.

Monsieur le président, je vous remercie de m'avoir permis de témoigner devant vous aujourd'hui. Je suis prêt à répondre à toutes vos questions.

**Le président :** Je vais maintenant donner la parole à la Dre Paula Rochon, scientifique principale à l'Institut pour les sciences cliniques éducatives.

**Dre Paula Rochon, scientifique principale, Institut des sciences cliniques évaluatives :** Je vous remercie de m'avoir invitée à venir témoigner. Je suis chercheuse dans le domaine des soins de santé et spécialiste de la gériatrie. Cela fait près de 20 ans que je m'occupe des personnes âgées affaiblies et que je mène des recherches sur ces dernières. Je vous parlerai aujourd'hui de la prescription de médicaments pour un usage non conforme, plus particulièrement chez les aînés. Certaines des études dont je parlerai ont été menées par mon équipe de recherche et financées par les IRSC.

La prescription de médicaments pour un usage non conforme consiste à prescrire une pharmacothérapie pour une utilisation qui n'a pas été approuvée par un organisme de réglementation. Il peut

unapproved subpopulation. It can also mean using a dose outside the recommended range.

Federal agencies review clinical trial evidence to identify indications for drug licences. Drugs are often used for other indications. This is “off-label.” Off-label is far more common than people realize. In some circumstances it can be necessary and beneficial, but it should only be done with careful consideration of the risks and benefits.

I would like to make three points about off-label prescribing. First I will explain why off-label prescribing is particularly common and concerning for older adults. Approved drugs and drug doses may not be evaluated in conditions experienced by older adults, yet older adults are often the group most likely to be prescribed these drug therapies in real life. Off-label use is of particular concern when the drug therapy is associated with important adverse events. Ideally, drug therapy should be tested in the population that is most likely to use this therapy.

Second, I will talk about the magnitude of the problem of off-label prescribing, using the example of antipsychotic therapy. Antipsychotics are widely used off-label. These drugs are approved for the treatment of schizophrenia. However, in older adults, this therapy is often used to manage behavioural problems associated with dementia. Of the three widely used atypical antipsychotic therapies in Canada, only one has a labelled indication for this use.

There is substantial evidence from post-marketing surveillance of high rates of off-label antipsychotic use and indications of serious adverse events. This is particularly relevant in long-term care settings where antipsychotic therapy is frequently associated with what have been called “preventable adverse events.” These include falls, Parkinsonism and other events that are serious enough to require hospitalization. Our work has estimated that about a third of long-term care residents are being prescribed one of these therapies.

Third, I will talk about a strategy that could reduce adverse events caused by off-label prescribing in vulnerable older people. The first strategy is to use post-marketing surveillance to build the evidence of the risks and benefits associated with off-label use. In Canada, as a result of our single-payer health care system, we have outstanding administrative data that can be used for

s’agir de prescrire un médicament pour une indication clinique qui n’a pas été approuvée ou de le prescrire à une sous-population qui n’a pas été approuvée. Il peut aussi s’agir d’utiliser une dose qui se situe à l’extérieur de la valeur recommandée.

Les organismes fédéraux examinent les résultats des essais cliniques pour déterminer les indications pour l’homologation d’un médicament. Les médicaments sont souvent utilisés pour d’autres indications, c’est ce que nous appelons « usage non conforme ». Peu de gens se rendent compte à quel point la prescription de médicaments pour un usage non conforme est répandue. Dans certains cas, cette pratique peut être nécessaire et bénéfique, mais il faut l’encadrer de manière à bien évaluer les risques et les avantages.

Je me pencherai sur trois aspects de la prescription de médicaments pour un usage non conforme. Premièrement, je vous expliquerai pourquoi la prescription de médicaments pour un usage non conforme est une pratique particulièrement répandue et préoccupante chez les aînés. Il arrive que les médicaments et les doses de médicaments approuvés ne soient pas évalués dans les conditions auxquelles sont soumis les aînés. Or, les aînés sont souvent le groupe auquel ces pharmacothérapies sont le plus susceptibles d’être prescrites dans la vraie vie. L’utilisation non conforme de médicaments est particulièrement inquiétante lorsque la pharmacothérapie est associée à d’importants effets indésirables. Idéalement, les pharmacothérapies devraient faire l’objet de tests dans les populations les plus susceptibles d’y avoir recours.

Deuxièmement, je vous parlerai de l’étendue du problème de la prescription de médicaments pour un usage non conforme en me basant sur l’exemple des antipsychotiques. Les antipsychotiques sont fréquemment employés selon une utilisation non indiquée sur l’étiquette. Ces médicaments sont approuvés pour le traitement de la schizophrénie. Chez les aînés, cependant, les antipsychotiques sont souvent utilisés pour atténuer les problèmes comportementaux liés à la démence. Au Canada, cette utilisation est indiquée sur l’étiquette de seulement un des trois antipsychotiques atypiques largement utilisés.

La surveillance post-commercialisation fournit des preuves substantielles de l’utilisation fréquente d’antipsychotiques de manière non conforme et des graves effets indésirables qui en résultent. L’information est particulièrement pertinente étant donné que dans les établissements de soins de longue durée, les antipsychotiques sont très souvent associés à des indésirables évitables comme des chutes, le parkinsonisme et d’autres événements assez graves pour nécessiter une hospitalisation. Dans le cadre de nos travaux, nous avons estimé que l’un de ces médicaments est prescrit au tiers environ des résidents des établissements de soins de longue durée.

Troisièmement, je vous parlerai des stratégies qui pourraient permettre de réduire les effets indésirables causés par la prescription de médicaments pour un usage non conforme chez les personnes âgées vulnérables. La première stratégie consiste à utiliser la surveillance post-commercialisation pour recueillir des données sur les risques et avantages associés à l’utilisation non

observational studies. We are in an excellent position to use these data more effectively to monitor off-label prescribing and to inform our prescribing practices. Research can help us to identify high risk off-label prescribing practices. Targeting and reducing these high risk prescriptions can prevent adverse events that are very costly.

The second strategy is to increase doctors' awareness of common off-label prescribing patterns and to enhance the impact of safety warnings where required. Prescribers may not recognize that they are prescribing a drug that is not approved for use in the context. To communicate the risks of important prescribing concerns, federal agencies can issue safety warnings.

In Canada and the United States a series of such warnings have targeted antipsychotic drug use by older adults with dementia. The main message from both of these regulators was consistent: Atypical antipsychotic drugs used by older people with dementia are associated with serious risk, and most of these therapies were not approved for use in dementia.

These messages from regulatory agencies appear to have insufficient effect on prescribing practices. One issue is that these warnings are non-specific, leaving the prescriber with no clear direction.

Finally, we need to make information available to physicians at the point of their prescribing. The increased availability of electronic health records could help in this regard. In an ideal world, a prescriber who selects a therapy like an antipsychotic therapy for dementia would be electronically alerted to potential problems. The system would suggest alternative strategies to inform their decision making.

Another opportunity is to more actively include pharmacists on clinical teams. Pharmacists are the experts on drug therapy and can alert physicians to off-label prescribing and provide guidance.

To close, I will restate a few points. First, off-label use of drug therapy is common, particularly in older adults. Antipsychotic drug therapy illustrates the frequency and the concerns that can be associated with off-label drug use.

conforme de médicaments. Au Canada, grâce à notre système de santé à payeur unique, nous disposons d'une quantité exceptionnelle de données administratives pouvant être utilisées pour mener des études d'observation. Nous sommes très bien placés pour utiliser ces données plus efficacement, pour surveiller la prescription de médicaments pour un usage non conforme et pour éclairer nos pratiques de prescription. Les recherches peuvent nous aider à cerner les pratiques à risque élevé en lien avec la prescription de médicaments pour un usage non conforme. En ciblant et en réduisant ces prescriptions à risque élevé, nous pourrions éviter des effets indésirables très coûteux.

La deuxième stratégie consiste à sensibiliser davantage les médecins aux pratiques courantes de prescription de médicaments pour un usage non conforme, et au besoin, à renforcer l'impact des mises en garde de sécurité. Il arrive que les médecins prescripteurs ne réalisent pas qu'ils prescrivent un médicament qui n'est pas approuvé pour être utilisé dans un contexte donné. Pour faire connaître les risques associés à différentes pratiques de prescription, les organismes fédéraux peuvent émettre des mises en garde de sécurité.

Au Canada et aux États-Unis, une série de mises en garde a ciblé les antipsychotiques utilisés chez les aînés souffrant de démence. Le principal message véhiculé par les deux organismes de réglementation était le même : les antipsychotiques atypiques utilisés chez les aînés souffrant de démence comportent de graves risques, et la plupart de ces traitements ne sont pas approuvés pour les personnes atteintes de démence.

Ces messages des organismes de réglementation ne semblent pas avoir un effet marqué sur les pratiques de prescription. L'un des problèmes est que ces mises en garde sont vagues et qu'elles n'offrent aucune indication claire au médecin prescripteur.

Finalement, nous devons mettre l'information à la disposition des médecins au moment où ils rédigent leurs ordonnances. Une plus grande disponibilité des dossiers de santé électroniques pourrait permettre de transmettre de l'information au médecin au moment où il prescrit un médicament. Dans un monde idéal, un médecin prescripteur qui choisirait un traitement comme un antipsychotique pour un patient souffrant de démence serait avisé, par voie électronique, des problèmes potentiels. Le système proposerait des solutions de remplacement pour faciliter la prise de décision.

Une autre solution : faire jouer un rôle plus actif aux pharmaciens au sein des équipes cliniques. Les pharmaciens sont des experts des pharmacothérapies, ils peuvent alerter les médecins lors de la prescription de médicaments pour un usage non conforme et leur donner des conseils.

Pour terminer, permettez-moi quelques rappels. D'abord, la prescription d'un médicament pour une utilisation non conforme est une pratique courante, particulièrement chez les aînés. L'exemple des antipsychotiques illustre la fréquence de l'utilisation non conforme de médicaments chez les aînés et la problématique de cette pratique.



Post-marketing surveillance can provide important information about drug safety, particularly as it relates to off-label use.

Finally, and perhaps most important, remember that our overall goal is to create strategies to optimize the use of drug therapy. To achieve this goal, we will require the collaborative efforts of groups including researchers, regulators and professional organizations.

**The Chair:** I will now turn to Dr. Stuart MacLeod, appearing as an individual. He is a professor of the Child & Family Research Institute of the University of British Columbia.

**Dr. Stuart MacLeod, Professor, Child & Family Research Institute, University of British Columbia, as an individual:** I appreciate the opportunity to speak to the committee. I was here about a year ago speaking to the clinical trials part of your mandate. I am happy to report back to you, from the outside world, that those of us who are interested in improving the clinical trial environment in Canada were greatly encouraged by your report. I think it is a very useful document.

I see the topic that you are addressing today as being perhaps a special case within that broader environment of clinical investigation. I am here as a professor of pediatrics at the University of British Columbia, but probably more importantly as someone who has spent more than 40 years studying drugs in children and addressing the kinds of issues you have before you.

I should start by saying that everything Dr. O'Rourke and Dr. Rochon said resonates with me. All of it is true in the child health world as well. I think, though, the stakes are perhaps a little higher when you focus down on very young children and the range of issues that confront us in looking after those children with treatable diseases.

Those of us who work in pediatric pharmacology have been concerned with this issue for at least the last four decades, and there is quite a bit written on the subject, as you will find when you look at the literature. Most of it is valid and authoritative. Everyone agrees it is a problem. The only thing in dispute is how best to solve it.

As I said, it is particularly a problem in the child and youth field because in the majority of cases where we prescribe drugs for children or adolescents we do not have a full evidence base, based on authoritative research, to support what we are doing. In fact, the drugs have often not been labelled with full information that would allow a prescriber to make the best choice. Notwithstanding that, of course, choices must be made, so they are made on the basis of imperfect information.

La surveillance post-commercialisation peut fournir de l'information importante sur l'innocuité d'un médicament, particulièrement pour ce qui est de l'utilisation non conforme.

Le dernier point, qui est peut-être le plus important, c'est que notre objectif global consiste à adopter des stratégies qui optimiseront l'utilisation des pharmacothérapies. Pour atteindre cet objectif, différents groupes devront travailler en collaboration, notamment les chercheurs, les organismes de réglementation et les organisations professionnelles.

**Le président :** Je vais maintenant donner la parole au Dr Stuart MacLeod, qui comparaît à titre personnel. Il est professeur à l'Institut de recherche sur l'enfant et la famille de l'Université de la Colombie-Britannique.

**Dr Stuart MacLeod, professeur, Institut de recherche sur l'enfant et la famille, Université de la Colombie-Britannique, à titre personnel :** Je suis heureux d'avoir été invité à témoigner devant le comité. Je suis venu ici il y a un an vous parler de essais cliniques dans le cadre de votre mandat. Je suis content de vous dire aujourd'hui que dans le monde extérieur, ceux et celles qui cherchent à améliorer le milieu des essais cliniques au Canada ont été très encouragés par votre rapport. Je crois que c'est un document très utile.

Pour moi, le sujet de votre étude d'aujourd'hui est probablement un cas particulier dans le contexte général des essais cliniques. Je suis ici à titre de professeur de pédiatrie à l'Université de la Colombie-Britannique, mais probablement surtout à titre de personne qui a passé plus de 40 ans à étudier l'utilisation de médicaments chez les enfants et le genre de problèmes sur lesquels vous devez vous pencher.

J'aimerais commencer par endosser tout ce qu'ont dit M. O'Rourke et la Dre Rochon. C'est totalement vrai dans l'univers de la santé chez les enfants aussi. Je crois toutefois que les enjeux sont probablement un peu plus élevés lorsque les patients sont très jeunes et un peu plus complexes lorsqu'on s'occupe de petits enfants atteints de maladies curables.

Les spécialistes de la pharmacologie pédiatrique s'interrogent sur la question depuis au moins une quarantaine d'années, et beaucoup de choses ont été écrites à ce sujet, comme en atteste la littérature. La plus grande partie de l'information publiée est valide et fondée. Tout le monde est d'accord pour dire que c'est un problème. Le seul point de discorde, c'est la solution à appliquer.

Comme je l'ai dit, c'est un problème particulier chez les enfants et les jeunes parce que dans la majorité des cas où l'on prescrit des médicaments à des enfants ou à des adolescents, les décisions ne s'appuient pas sur des données probantes complètes, fondées sur des recherches adéquates. En fait, les étiquettes des médicaments ne contiennent souvent pas toute l'information qui permettrait à un prescripteur de faire le meilleur choix. Malgré tout, bien sûr, les médecins doivent faire des choix, donc ils les font à la lumière d'information imparfaite.

You will read all kinds of figures in the literature. The most common one you see is that 75 per cent of drugs have never been appropriately studied in children. It is a broad generalization, and I think what you find depends on where you look. If you are talking about adolescents, for instance, the figure would be considerably lower. Maybe 25 per cent of drugs have not been studied in adolescents or do not have data that could reasonably be extrapolated to the care of adolescents.

If you look at a 1,000-gram baby in a neonatal intensive care unit, the numbers are much worse because it is categorically impossible to conduct a good, scientific study on 1,000-gram babies, or at least to do it quickly. Most of the information we have that supports prescribing for those low-birth-weight infants is based on experience from neonatal intensive care units. In truth, I think we do very well. There are very few misadventures in prescribing for those infants, but it is done on the basis of experience, some very limited research, and a good understanding of the disabilities and conditions affecting those babies.

We all know the problem. The solution is better research on children of all ages, starting in particular with newborns and low-birth-weight newborns, but we need more clinical trials conducted in child care environments to produce high-quality evidence that we can then translate into prescribing guidelines, which is really what drug labelling represents.

One of the problems, as I said in my briefing note, is that children are not a homogeneous group. Obviously, you start with babies of 500 grams, 700 grams, the very lowest-birth-weight infants who can survive, and you go from there up to 18-year-olds who look like all of us, just a little bit younger. When you want to produce good evidence to support prescribing in children, it is a very complex undertaking. You need to do five, six or seven studies in order to get prescribing information for the full range of children. I think it is self-evident that this is an expensive and complicated undertaking from a scientific perspective.

Obviously, we have found ways of working around this dilemma. One of them is to extrapolate from what we know about how these drugs act in adult populations. Drugs are much better studied in adult populations than in childhood age groups, although as Dr. Rochon has pointed out, that does not extend to the other extreme of life either. We do usually have a lot of data on adults between the ages of 18 and maybe 50 that can be extrapolated. What we need is better rules or better scientific guidance that would instruct us on how to do that in an accurate fashion. There is a great deal of interest at the moment in looking

Vous allez trouver toutes sortes de chiffres dans la littérature. Le plus courant, c'est que 75 p. 100 des médicaments n'ont jamais été étudiés de manière adéquate chez les enfants. C'est une généralisation, et je pense que l'information que chacun trouve dépend de l'endroit où il la cherche. Pour les adolescents, par exemple, le chiffre serait considérablement plus bas. Il y a peut-être 25 p. 100 des médicaments qui n'ont pas été étudiés chez les adolescents ou pour lesquels il n'y a pas de données qui pourraient être extrapolées de manière raisonnable aux soins pour les adolescents.

Pour un bébé de 1 000 grammes soigné dans une unité de soins intensifs de néonatalogie, les chiffres sont encore pires, parce qu'il est absolument impossible de mener de bonnes recherches scientifiques sur les bébés de 1 000 grammes, ou à tout le moins de le faire rapidement. L'essentiel de l'information dont nous disposons pour prescrire des médicaments aux nouveau-nés de petit poids se fonde sur l'expérience acquise dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. En vérité, je crois que nous nous débrouillons très bien. Il y a très peu de mésaventures dans la prescription de médicaments à ces nourrissons, mais nous nous basons sur l'expérience, des recherches très limitées et une bonne compréhension de l'immaturation et des complications qui touchent ces bébés.

Nous connaissons tous le problème. La solution consisterait à améliorer les recherches menées sur les enfants de tous âges, à commencer par les nouveau-nés et par les nouveau-nés de petit poids, en particulier, mais il faut augmenter le nombre de recherches cliniques réalisées dans les unités de pédiatrie afin de produire des données probantes de grande qualité qui pourraient se traduire par des lignes directrices de prescription, c'est-à-dire par de l'information de qualité sur les étiquettes des médicaments.

Une des difficultés, comme je l'ai souligné dans mon mémoire, c'est que les enfants ne forment pas un groupe homogène. Évidemment, il faut commencer par les bébés de 500 grammes, de 700 grammes, par les plus petits bébés qui peuvent survivre, puis il faut tenir compte de tous les groupes jusqu'à 18 ans, un âge où les enfants nous ressemblent beaucoup, sauf en un peu plus jeunes. Il est très compliqué de produire de bonnes données sur les prescriptions adéquates chez les enfants. Il faut cinq, six ou sept études pour recueillir toute l'information de prescription sur tous les groupes d'enfants. Il est assez évident que c'est une démarche coûteuse et compliquée du point de vue scientifique.

Évidemment, nous avons des moyens de contourner le problème. L'une des solutions consiste à extrapoler l'information dont nous disposons sur l'action de ces médicaments dans des organismes adultes. Il est beaucoup plus simple d'étudier l'effet des médicaments dans les populations adultes que chez les groupes d'enfants, bien que cette observation ne semble pas s'appliquer à l'autre extrême de la vie non plus, comme la Dre Rochon l'a souligné. Nous disposons habituellement de beaucoup de données sur les adultes de 18 à peut-être 50 ans, que nous pouvons extrapoler. Il nous faudrait

at new methods of studying drugs in this age group so that we can get better information that will guide us in extrapolating back from what we know in the adult world.

There is another huge problem in pediatrics, and that is rare genetic disorders, most of which present at this early stage in life. We are under an obligation to study those conditions in young children because the trajectory of the disease is such that the effects will sometimes appear 20, 30 or 50 years later. It is a good investment to study outcomes at an early stage in young children.

Let me conclude with my major point, which I think is evident, and that is that we have to invest in the kind of research that you need in order to get the evidence that will allow us to label most drugs for use in children.

There is some reason to be hopeful. In the last seven years in Canada we have created something called the Maternal Infant Child & Youth Research Network, which is a cooperative venture of all 17 academic health science centres in the country. It creates a platform on which you can do these kinds of studies, beginning in pregnancy and proceeding through adolescence. I think we need some financial encouragement for the Maternal Infant Child & Youth Research Network in order that it can produce the kind of results that have made a difference in other jurisdictions, particularly the United States and Europe, where they are somewhat ahead of us in this game.

My final point is that awareness of this issue does extend to Health Canada. Two years ago they petitioned the Council of Canadian Academies to do a report on this subject, looking particularly at innovative trial methods that would help us get better information. That panel is now meeting, and I am actually the chair of it. We have had two meetings, three more are scheduled, and we will produce a report for the Council of Canadian Academies probably toward the end of this year or the beginning of 2014. It will address some of your issues.

**The Chair:** Thank you very much.

**Senator Seidman:** We have heard a lot during these hearings that off-label use is necessary, and you have confirmed that as well; and, in fact, it is quite common in vulnerable subgroups like children, the elderly and pregnant women. As you have said, we must always be aware of the necessity to maximize safety, that we have expert prescription information and that we can share that information among patients, doctors and pharmacists.

toutefois de meilleures règles ou de meilleurs repères scientifiques pour nous guider avec précision. Les chercheurs s'intéressent beaucoup en ce moment aux nouvelles méthodes d'étude des médicaments dans ce groupe d'âge, pour que nous puissions améliorer l'information dont nous disposons pour extrapoler les données que nous fournissent les études sur le monde adulte.

L'autre problème immense propre à la pédiatrie, c'est l'ensemble des maladies génétiques rares, qui surviennent le plus souvent à ce stade précoce de la vie. Nous avons l'obligation d'étudier ces maladies chez les jeunes enfants parce que l'évolution de ces maladies est telle que leurs effets risquent d'apparaître parfois seulement 20, 30 ou 50 ans plus tard. Il est avantageux d'étudier comment se comporte la maladie au début de la vie, chez les jeunes enfants.

Pour conclure mon argument principal, qui me semble évident, je répète qu'il faut investir dans les recherches nécessaires pour recueillir des données probantes qui nous permettraient d'étiqueter la plupart des médicaments pour une utilisation chez les enfants.

Cependant, il y a de l'espoir. Il y a sept ans, nous avons créé au Canada ce qu'on appelle le Réseau de recherche en santé des enfants et des mères, une coopérative qui regroupe 17 centres universitaires de recherche en santé au Canada. Ce réseau fournit le cadre nécessaire pour mener ce genre d'études, de la grossesse jusqu'à l'adolescence. Je crois que le Réseau de recherche en santé des enfants et des mères aurait besoin de soutien financier pour produire le genre de résultats qui ont changé la réalité dans d'autres pays, notamment aux États-Unis et en Europe, où les chercheurs sont un peu en avance sur nous dans ce domaine.

Je dirais en terminant que l'on est bien conscient de ce problème à Santé Canada. Il y a deux ans, on a demandé au Conseil des académies du Canada de produire un rapport à ce sujet en s'intéressant tout particulièrement aux méthodes d'essai novatrices pouvant nous aider à obtenir des renseignements plus pertinents. Je préside le groupe d'étude qui a été mis sur pied à cette fin. Nous avons déjà eu deux rencontres et trois autres sont prévues. Nous pourrions sans doute soumettre notre rapport au Conseil des académies canadiennes vers la fin de 2013 ou au début de 2014. On y traitera de quelques-unes des questions sur lesquelles vous vous penchez.

**Le président :** Merci beaucoup.

**La sénatrice Seidman :** Dans le cadre de notre étude, on nous a dit à maintes reprises, et vous l'avez confirmé aujourd'hui, que l'emploi non approuvé des médicaments est un mal nécessaire. En fait, c'est une pratique très courante auprès de sous-groupes vulnérables comme les enfants, les aînés et les femmes enceintes. Comme vous l'avez souligné, il ne faut jamais perdre de vue la nécessité d'assurer un maximum d'innocuité en appuyant les prescriptions sur des informations spécialisées qui peuvent être mises en commun avec les patients, les médecins et les pharmaciens.

Dr. Rochon, in 2006 you co-authored an article that profiled the CPOE CDS system. It is an electronic prescribing program that provides physicians with immediate feedback about clinically important information that may improve their prescribing decisions. My question is quite similar to what we discussed yesterday here, and the whole issue has to do with motivating physicians to participate and the idea that if they had some kind of immediate feedback, then it would be more than just a chore for them to enter data.

You described the system in this commentary piece that was published in the CMAJ, and you are the lead author. I would like to know if the system is in operation in Canada and, if so, could you provide us with some idea of how it would function specifically with regard to off-label use?

**Dr. Rochon:** Thank you very much for your question. I will start by saying that I think the idea of using electronic records and clinical decision support is a really important way that we can help guide prescribing. It is maybe something that is very feasible, in a sense. Most health care organizations now have electronic records, and most if not all of the prescribing is being done through these electronic systems.

We have the opportunity to add to those systems what we call clinical decision supports. The idea is that you want to make it easy for the physician to know how to do the right thing at the time when they are making those prescribing decisions.

By using clinical decision support as a person enters a particular drug, you can feed back all sorts of information to them, whether it is that the patient is allergic to the drug at one level or that the dose is inappropriate based perhaps on kidney function or another problem they might have. As well, you can let them know that the drug is potentially off-label and there might be concerns about this drug, and you can alert them to other things they might want to do.

The nice thing about that system is that it is relatively seamless and happens as a part of what physicians are already using and needing to do. It is potentially out there and fairly widely available. There is the ability to customize it in a way that can provide help to provide even more good information.

One of the problems with this whole issue around off-label prescribing is that people often do not know they are doing it. These kinds of systems would make people aware of that. Even if they know they are doing it, they often are left with the situation of wondering what they should be doing. These kinds of systems could help to provide that information.

**Senator Seidman:** You are saying that the system is used now by physicians when they prescribe medication. Is there a way to indicate in the system that this is off-label?

Docteur Rochon, vous avez rédigé conjointement en 2006 un article mettant en lumière le Système informatisé d'entrée des ordonnances aux fins du soutien des décisions cliniques. Il s'agit d'un programme électronique qui fournit au médecin une rétroaction immédiate à propos des renseignements cliniques importants susceptibles d'améliorer ses décisions en matière de prescriptions. Ma question va dans le sens de nos discussions d'hier. Il s'agit surtout de voir comment on peut motiver les médecins à participer; s'ils ont la possibilité d'obtenir ainsi une rétroaction immédiate, la saisie des données ne sera plus une simple corvée pour eux.

Vous étiez l'auteure principale de cet article qui décrivait le système dans le Journal de l'Association médicale canadienne. J'aimerais savoir si ce système est utilisé au Canada et, le cas échéant, si vous pourriez nous donner un aperçu de son fonctionnement dans le cas des utilisations non homologuées.

**Dre Rochon :** Merci beaucoup pour votre question. Je vous dirais d'entrée de jeu que le recours aux dossiers électroniques et à un système de soutien des décisions cliniques pourra nous aider grandement à mieux orienter le processus de prescription. D'une certaine manière, c'est quelque chose qui est tout à fait réalisable. La plupart de nos organismes de santé utilisent déjà des dossiers électroniques et la majorité des prescriptions, si ce n'est la totalité, sont établies au moyen de ces systèmes électroniques.

Nous avons la possibilité d'ajouter à ces systèmes ce que nous appelons des mécanismes de soutien des décisions cliniques. Nous voulons en fait qu'il soit plus facile pour le médecin de savoir comment s'y prendre lorsqu'il doit décider de la prescription à établir.

Les mécanismes de soutien permettent de saisir toutes sortes d'informations au sujet d'un médicament prescrit, que cela concerne l'allergie d'un patient ou une posologie inappropriée pouvant être attribuable à une défaillance rénale ou à un autre problème de santé. En outre, on peut préciser qu'il est possible que le médicament soit utilisé de façon non conforme et qu'il y a peut-être lieu de s'inquiéter, et on peut prévenir les gens relativement à d'autres utilisations que l'on voudrait en faire.

Ce qui est bien, c'est que le tout pourrait être appliqué sans trop de dérangement, car cela fait partie des choses que les médecins sont déjà tenus de faire. C'est une possibilité qui s'offre et le système pourrait être disponible un peu partout. On pourrait aussi l'adapter de manière à favoriser la transmission d'une information encore plus pertinente.

L'un des problèmes avec les prescriptions non conformes à l'étiquette, c'est que bien des gens le font sans même le savoir. Avec des mécanismes semblables, ils en prendraient conscience. Même ceux qui le font sciemment se retrouvent souvent à se demander qu'est-ce qu'ils doivent faire exactement. Un système de la sorte leur permettrait d'y voir plus clair.

**La sénatrice Seidman :** Vous nous dites que le système est déjà utilisé par les médecins lorsqu'ils prescrivent les médicaments. Y a-t-il un moyen pour que le système indique qu'une utilisation est non conforme?

**Dr. Rochon:** I would say the system is used in various ways in different facilities. Some have fairly advanced systems, like the one that was described in that particular article, while others have less advanced systems. Others simply prescribe the drug and can do so electronically; and they might get some assistance with selecting doses and so on. What I am saying is that there is the potential to advance where people are with those systems to achieve something that is better than we currently have.

**Senator Seidman:** Is the system linked with pharmacies?

**Dr. Rochon:** Yes. That particular system was hospital based and automatically interfaced with the pharmacy. When the person placed the order, it would automatically go to pharmacy. The physician in that case would get the high priority alert for the things that were brought to the physician's attention that we thought they ought to know about. There are often many other issues around the drug that need to be thought about that can be done behind the scenes, and the pharmacist would still do that. It interfaced between the physician and the pharmacy and with lab systems, so it automatically picked up information related to lab values and other kinds of flags that would be relevant to that patient.

**Senator Seidman:** I will not go into more detail about it, but is there some kind of written documentation about how the system functions that the committee could receive to help us in writing our final report?

**Dr. Rochon:** We could give you some helpful information that talks about how that kind of system and other systems function, which could be quite useful.

**Senator Seidman:** Dr. O'Rourke, you have defined well the role that your organization plays in evaluating and analyzing for your clients, as you call them. You say that you respond to a number of requests for information on off-label drug use from provincial governments and regional health authorities. When you receive these requests, what process do you use to evaluate the evidence and to do your analysis in order to feed it back to the people who make those requests?

**Dr. O'Rourke:** With any request that we get, one of the first things we look at is the timeline. In many cases there is an urgent requirement for the information. We have a whole series of different types of products that we can provide based on the timelines. We have a good staff of information specialists who are very good at searching the medical literature, including grey literature, which is unpublished literature. The amazing amount of literature then goes to some of our scientists and clinicians to analyze. They look at the scope of the literature and grade the evidence as well to know whether it comes from a clinical trial or observations or an anecdote that appears in a journal. They put that information together in a format that is useful to anyone

**Dre Rochon :** Je dirais que le système est utilisé de différentes manières selon les établissements. Certains ont des systèmes très perfectionnés, comme celui qui est décrit dans l'article en question, alors que d'autres sont moins avancés. Ces derniers permettent uniquement de prescrire les médicaments de façon électronique et peuvent notamment fournir de l'aide pour déterminer la posologie. Je dis simplement qu'il y a moyen d'aller plus loin avec ces systèmes et d'en faire davantage que ce que nous faisons actuellement.

**La sénatrice Seidman :** Est-ce que le système est relié aux pharmacies?

**Dre Rochon :** Oui. Le système en question était utilisé dans un hôpital avec une interface automatique vers la pharmacie. Dès qu'une ordonnance était saisie, la pharmacie la recevait automatiquement. Le médecin avait droit à une alerte prioritaire lorsqu'on jugeait que certaines informations devaient être portées à son attention. Il est fréquent qu'il y ait bien des considérations à prendre en compte en coulisse relativement à un médicament et c'est le pharmacien qui continuait de s'en charger. Il y avait donc interface entre le médecin et la pharmacie de même qu'avec les systèmes des laboratoires, de façon à assurer la transmission automatique des renseignements liés aux paramètres des laboratoires et des autres contre-indications pouvant être pertinentes pour le patient.

**La sénatrice Seidman :** Je ne veux pas que nous entrions davantage dans les détails à ce sujet, mais existe-t-il une documentation écrite sur le fonctionnement du système que vous pourriez transmettre au comité pour nous aider dans la rédaction de notre rapport final?

**Dre Rochon :** Nous pourrions effectivement vous fournir des renseignements utiles sur le fonctionnement de différents systèmes, dont celui-ci.

**La sénatrice Seidman :** Docteur O'Rourke, vous avez bien défini le travail d'évaluation et d'analyse accompli par votre organisation pour vos clients, comme vous les appelez. Vous avez dit devoir répondre à un certain nombre de demandes d'information des gouvernements provinciaux et des autorités régionales de la santé au sujet de l'emploi non approuvé des médicaments. Comment procédez-vous pour évaluer les données disponibles et les analyser afin de répondre à ces demandes d'information?

**Dr O'Rourke :** Lorsque nous recevons une demande, nous commençons presque toujours par prendre connaissance du délai. Dans bien des cas, l'information doit être fournie de toute urgence. Nous avons toute une gamme de produits différents à offrir en fonction du délai imparti. Nous pouvons compter sur des spécialistes en information qui excellent dans le dépouillement de la documentation médicale, y compris la documentation parallèle, celle qui n'est pas publiée. Il y a alors toute une masse d'information qui est soumise à l'analyse de nos scientifiques et de nos cliniciens. Ils considèrent la nature des travaux menés pour évaluer la qualité des données disponibles, car celles-ci peuvent tout aussi bien venir d'un essai clinique que d'observations ou

looking for the information, whether a policy-maker on the use of off-label drug or clinicians in a hospital who need immediate information on it. We will package it together based on their specific needs.

**Senator Seidman:** I might be missing something. How do you get the information? Do you conduct a review of the literature?

**Dr. O'Rourke:** It is a literature search. Our librarians, information specialists, search the medical literature and all the different databases out there on clinical trials.

**Senator Seidman:** That means you use information from other jurisdictions, including international information.

**Dr. O'Rourke:** Absolutely. There are major databases for the literature search.

**Senator Seidman:** This issue of mining globally came up yesterday, specifically, and perhaps even last week in our discussions. In off-label use we have to make decisions based on small populations and population subgroups that are never tested. You are telling me that you do that.

**Dr. O'Rourke:** We do that.

**Senator Seidman:** You mine globally and then you send that evidence and an analysis or a final summary, with a judgment call?

**Dr. O'Rourke:** Yes, depending on the timelines. In some cases, requestors are searching for the evidence and do their own reading and assessment of it, while in other cases we look at the abstracts and put a short summary together. At times, we do a critical appraisal of the actual evidence as well and then provide guidance to the requestor, depending on the scope of what they seek and how much uncertainty is involved with the typical drug they are assessing; and then we put that together. If it was something of major concern or a major report, we might even seek some peer review or put an expert panel together to do a more deliberate expert review of the evidence.

**Senator Seidman:** Does it mean that you have a direct impact on what drugs are included in public drug plan formularies?

**Dr. O'Rourke:** Yes. Every new drug that comes into Canada — the drugs in the provincial/territorial formularies used in communities — is submitted through us. We provide, through an expert committee review, a recommendation to all of the drug

d'un simple fait divers relaté dans un journal. Ils compilent ces renseignements dans un format facilement consultable, tant pour un décideur qui doit trancher au sujet de l'emploi non homologué d'un médicament que pour un praticien qui a besoin immédiatement de l'information en milieu hospitalier. Nous présentons l'information en fonction des besoins particuliers du client.

**La sénatrice Seidman :** Je pense qu'il y a quelque chose qui m'a échappé. Où trouvez-vous l'information? Procédez-vous à une étude documentaire?

**Dr O'Rourke :** Nous dépouillons les ouvrages spécialisés. Nos bibliothécaires et nos spécialistes de l'information font des recherches dans la documentation médicale et les différentes bases de données au sujet des essais cliniques.

**La sénatrice Seidman :** Cela inclut l'information provenant d'autres instances, y compris de l'étranger.

**Dr O'Rourke :** Tout à fait. Il existe de grandes bases de données permettant une telle recherche documentaire.

**La sénatrice Seidman :** Pas plus tard qu'hier, et la semaine dernière également, il a été question dans nos discussions de ce concept de surveillance mondiale. Pour l'emploi non homologué des médicaments, il faut prendre des décisions en fonction de petits segments et de sous-groupes de la population qui n'ont jamais fait l'objet de tests. Vous me confirmez que vous effectuez une telle surveillance.

**Dr O'Rourke :** Effectivement.

**La sénatrice Seidman :** Vous suivez ce qui se passe à l'échelle planétaire pour analyser le tout et en faire un résumé accompagné d'une prise de position?

**Dr O'Rourke :** Tout dépend du temps qu'on nous alloue. Dans certains cas, les demandeurs procèdent eux-mêmes à la recherche documentaire et à leur propre analyse, alors que dans d'autres situations, nous examinons les différents sommaires de recherche pour en faire un résumé. Parfois, nous procédons à une évaluation critique des données disponibles pour formuler une recommandation au demandeur, selon la nature de sa demande et le degré d'incertitude lié au médicament concerné. Pour les dossiers qui revêtent une plus grande importance ou soulèvent des préoccupations de premier plan, nous pouvons aller jusqu'à demander un examen par des pairs ou à mettre sur pied un groupe d'experts qui procédera à une analyse plus approfondie des données.

**La sénatrice Seidman :** Est-ce que cela signifie que votre travail a un impact direct sur le choix des médicaments qui figurent sur les listes des régimes publics d'assurance-médicaments?

**Dr O'Rourke :** Oui. Nous examinons toutes les demandes à l'égard de nouveaux médicaments à inclure dans les listes provinciales ou territoriales aux fins d'utilisation dans les collectivités canadiennes. Notre comité d'examen constitué

plans except for Quebec, which has its own process in place. Most often, the decisions made on listing those drugs are consistent and congruent, with our recommendation.

**Senator Munson:** Dr. MacLeod, I was at UBC recently. I do a lot of advocacy work for autism. The work carried out by Dr. Daniel Goldowitz and his team is incredible. We may see some emerging themes coming in terms of what is happening. I am thrilled to be at UBC.

**Dr. MacLeod:** We hope that will bear fruit.

**Senator Munson:** The pharmaceutical industry has told this committee that drug approval requires considerable time and money. A drug's approval is for a specific condition and a specific dosage within a specific population. In order to get Health Canada's approval broadened for any of these specifications, a company must submit a Supplemental New Drug Submission and require additional clinical trials. Perhaps the witnesses could comment on the financial incentive for manufacturers to submit an SNDS in light of the off-label prescribing being permitted. There is a limited market share, I understand.

**Dr. MacLeod:** The financial incentive in most cases is limited, in particular because often we are talking about small populations or small numbers of patients with a particular condition — the same conditions that make it difficult to conduct a clinical trial and to find adequate numbers of patients to produce authoritative evidence. Those same conditions limit the financial incentive for actually submitting supplemental information and seeking a labelling change.

I would not say that the vicious circle is unbreakable, but it is difficult. I do not think that financial incentive related to specific products is likely to be the answer for most of these situations. It might work better in geriatrics — Dr. Rochon might speak to that — with larger numbers of patients who have common conditions, circumstances under which a substantial market might open up if supplemental information were to be submitted.

**Dr. Rochon:** I think the situation in the elderly might be different because there are large groups of people using drugs for conditions that perhaps have not been part of the initial indication. There might be different incentives there.

**Dr. O'Rourke:** Building on what Dr. MacLeod stated, the financial incentive for them is likely related to expanding the population where their drug can be used through an approved indication. Some countries — I believe the United States — offer

d'experts formule des recommandations pour tous les régimes d'assurance-médicaments à l'exception de celui du Québec qui a son propre mécanisme à cette fin. La plupart du temps, les décisions prises quant aux médicaments inscrits sur les listes vont dans le sens de nos recommandations.

**Le sénateur Munson :** Monsieur MacLeod, j'étais de passage récemment à l'Université de la Colombie-Britannique. Je travaille beaucoup pour la cause de l'autisme. Le Dr Daniel Goldowitz et son équipe accomplissent des choses incroyables. J'étais ravi de me retrouver là-bas, car il est possible que nous voyions bientôt des avancées en la matière.

**Dr MacLeod :** Nous espérons bien que leurs travaux puissent porter fruit.

**Le sénateur Munson :** Les représentants de l'industrie pharmaceutique ont dit devant le comité que le processus d'approbation des médicaments exige beaucoup de temps et d'argent. L'emploi d'un médicament est approuvé au titre d'un problème de santé bien précis, avec une posologie préétablie et pour un segment particulier de la population. Pour étendre l'approbation de Santé Canada à l'égard de l'un ou l'autre de ces aspects, une entreprise doit déposer une présentation supplémentaire de drogue nouvelle et demander de nouveaux essais cliniques. J'aimerais que nos témoins nous disent dans quelle mesure les fabricants de médicaments peuvent être incités financièrement à entreprendre une telle démarche dans un contexte où la prescription non homologuée des médicaments est autorisée. Je crois que la part de marché est plutôt limitée.

**Dr MacLeod :** Dans la plupart des cas, la motivation financière est plutôt faible, car un médicament s'adresse souvent à un petit segment de la population ou à un faible nombre de patients ayant le même problème de santé, les mêmes circonstances qui font qu'il est difficile de mener un essai clinique et de trouver assez de patients pour produire des données probantes. Ainsi, les fabricants ne sont pas incités financièrement à déposer une nouvelle présentation pour obtenir un changement d'étiquetage.

Je ne dirais pas qu'il est impossible de sortir de ce cercle vicieux, mais ce n'est pas chose facile. Dans la plupart des cas, je ne pense pas que la solution réside dans un incitatif financier lié à un produit en particulier. Les résultats pourraient être plus concluants en gériatrie — et la Dre Rochon pourra peut-être nous le confirmer —, car de grands nombres de patients présentent des problèmes de santé similaires, ce qui pourrait donner accès à un important marché potentiel si une présentation supplémentaire devait être déposée.

**Dre Rochon :** Je crois que la situation est peut-être différente chez les aînés, car d'importants segments de cette population utilisent déjà des médicaments au titre de problèmes de santé qui n'étaient pas prévus dans l'indication initiale. Il est donc possible que les incitatifs soient d'un autre ordre.

**Dr O'Rourke :** Dans le sens de ce qu'affirmait le Dr MacLeod, ces entreprises pourraient être incitées financièrement à élargir l'échantillon de patients pouvant utiliser leur médicament grâce à l'approbation d'une nouvelle indication. Certains pays — et je

an extension to their patent if they do studies in the pediatric population, which also creates a fairly good, substantial financial incentive.

The other factor here is that market authorization is only one hurdle for the pharmaceutical industry. That gives them the ability to sell their product in Canada, but they are still required to have it paid for by someone. Typically, that requires them to come through us, through our Common Drug Review, and requires a decision by the individual drug plans across Canada. That is a three-step hurdle for the pharmaceutical industry.

**Senator Munson:** Thank you for that.

I have two other questions. I think this has been answered, but I would like to have more clarity on the off-label prescribing of drugs. It is not illegal in this country, but it is illegal to advertise this sort of thing. I think you answered, but how do physicians learn of the off-label applications of approved drugs, in your experience?

**Dr. MacLeod:** I can answer again in the context of child health. You could not be engaged in child health care in Canada without using pharmaceutical products off-label because the majority of them have not been studied, at least not in all conditions, in all age groups. In fact, the information about how to prescribe is spread in things like the Handbook of the Hospital for Sick Children in Toronto, which has pages and pages of information about drug prescribing, most of which would not be allowed to be printed in the official prescribing information because it is not supported by a sufficiently substantial evidence base. That does not mean it is wrong, and it is certainly not illegal for a practitioner to choose to prescribe a drug based on his or her knowledge of what is in the scientific literature or what has been done in a small local study. That is what happens. In the pediatric world, there is an informal set of prescribing guidelines that certainly does not have legal validity but represents a kind of informal labelling.

**Dr. Rochon:** In the elderly, for some of the drugs that are widely prescribed, I think some of it is done because people see that that is what other people are doing in that context. I think that is potentially problematic if people are doing those things in the absence of evidence.

**Senator Munson:** That leads me to my last question and to the statement you emphasized today. We have it in our notes as well. You talked about off-label use being necessary and beneficial, but you said that it should be pursued after “careful consideration.” You used that term. What does “careful consideration” mean? Is

crois que c'est le cas aux États-Unis — prolongent la durée du brevet si des études sont menées au sein de la population pédiatrique, ce qui représente également un incitatif financier non négligeable.

Il faut en outre considérer que l'autorisation de mise en marché n'est pas le seul obstacle à franchir pour l'industrie pharmaceutique. Une entreprise est ainsi autorisée à vendre son produit au Canada, mais elle doit encore s'assurer que quelqu'un pourra en payer les coûts. Règle générale, elle doit soumettre son produit à notre Programme commun d'évaluation des médicaments, puis le proposer pour approbation aux différents régimes canadiens d'assurance-médicaments. C'est donc un processus en trois étapes pour l'industrie pharmaceutique.

**Le sénateur Munson :** Merci pour cette réponse.

J'ai deux autres questions. Je crois qu'on a déjà répondu à ce sujet, mais j'aimerais avoir plus de précisions concernant les médicaments prescrits de façon non conforme. Il n'est pas défendu de le faire au Canada, mais il est illégal d'en faire la promotion. Dans un tel contexte, comment les médecins peuvent-ils prendre connaissance des utilisations non homologuées de médicaments approuvés?

**Dr MacLeod :** Je peux vous répondre encore une fois à la lumière de mon expérience en pédiatrie. Au Canada, il est impossible de prodiguer des soins aux enfants sans avoir recours aux produits pharmaceutiques en marge des indications fournies, car la majorité d'entre eux n'ont pas fait l'objet d'études, en tout cas pas pour tous les problèmes de santé ni dans tous les groupes d'âge. De fait, les indications de prescription sont éparpillées dans des ouvrages comme le guide de l'hôpital pour enfants de Toronto qui renferme des pages et des pages d'informations à ce sujet. La plupart de ces renseignements ne pourraient être publiés dans un guide officiel parce qu'ils ne s'appuient pas sur une base factuelle assez substantielle. Cela ne signifie pas que cette pratique soit contre-indiquée. Il n'est certes pas interdit pour un praticien de prescrire un médicament en se fondant sur ce qu'il a pu trouver dans la documentation scientifique ou sur les résultats d'une étude menée localement. C'est comme cela que les choses se passent. En médecine pédiatrique, il y a un ensemble informel de lignes directrices en matière de prescription qui ne sont certes pas valides du point de vue juridique, mais correspondent en fait à un étiquetage non officiel.

**Dre Rochon :** Chez les aînés, pour certains médicaments prescrits à grande échelle, je crois qu'il y a des médecins qui se livrent à cette pratique parce qu'ils ont vu des collègues faire de même dans une situation semblable. Je pense que l'on s'expose à des problèmes si on laisse les gens agir de la sorte en l'absence de données factuelles suffisantes.

**Le sénateur Munson :** Cela m'amène à ma dernière question et à un point sur lequel vous avez insisté aujourd'hui. On y fait également référence dans nos notes d'information. Vous avez dit que l'emploi non homologué des médicaments est à la fois nécessaire et bénéfique, mais qu'on ne devrait y avoir recours



it changing regulations? Would it have anything to do with new legislation, which takes time? I would just like to know what “careful consideration” means.

**Dr. Rochon:** I guess careful consideration can start at a variety of levels. It can start at the prescriber level, when you are right down there at the bedside. It can be thinking about what is required in that situation. Careful consideration can be weighing the risks and benefits. Normally, what we suggest are things like whether there other approaches. For example, is the drug required at all in the first place, or are there non-pharmacologic approaches? From a clinical perspective you can consider what the relative risks and benefits are of taking any one of those.

At a larger level, one of the things we need to think about more deeply is the role of getting evidence out there and getting evidence that can be brought back to prescribers to make their decisions much more informed. In Canada we have an opportunity to access a wealth of data on everyone because of our single-payer system. We have the potential to quickly look at drugs that are used off-label in the real world setting. We can, fairly quickly after their release, look at who is getting them and find out what is happening with those patients. Are the drugs well tolerated? Are there problems arising? We can identify things that might not have been anticipated. In that way, we can really learn about the risks and benefits in a much more detailed way that can actually go back to informed prescribing.

**Senator Martin:** Dr. Rochon, I will continue the line of questioning from Senator Munson in terms of what you just said about there being an opportunity. What do we need to do to actually capitalize on this opportunity or take the next step to use the system that is in place to utilize the data that has been collected so that it is ensuring greater safety and better monitoring of these off-label drugs? I am speaking from direct experience of recently having placed my mother in a long-term care facility, where I see the kind of administrative data that is collected every day, the kind of real-time daily observations that care workers are making of my mother’s progress and the observations I have made. There is a real opportunity. What are some of those steps, or what is the first step that we need to take? As you say, systems are in place and we have an opportunity here. I am curious about the how, the next steps.

**Dr. Rochon:** As you have eloquently said, we have amazing data. We have basic data on everyone who gets health services in the country. Within the Ontario context, we know about everyone

qu’après « mûre réflexion ». C’est l’expression qui a été utilisée, mais qu’est-ce que cela signifie exactement? Faut-il changer la réglementation? Est-ce qu’une nouvelle loi pourrait être nécessaire, ce qui prendrait beaucoup de temps? J’aimerais simplement savoir ce que vous entendez exactement par « mûre réflexion ».

**Dre Rochon :** Je pense que c’est un processus qui peut s’amorcer à bien des niveaux. Il peut s’agir de l’initiative du médecin qui prescrit le médicament au chevet de son patient. On peut devoir réfléchir à ce qui est nécessaire dans telle ou telle situation. Il faut peser le pour et le contre en évaluant les risques et les avantages. Habituellement, nous recommandons de considérer les autres approches possibles. Il convient par exemple de se demander si le médicament est absolument nécessaire ou s’il y a des moyens non pharmacologiques de traiter le patient. D’un point de vue clinique, on peut considérer quels sont les risques et avantages relatifs de la prescription de tel ou tel médicament.

Dans une perspective plus générale, nous devons notamment réfléchir davantage aux moyens à prendre pour obtenir l’information pertinente et la mettre à la disposition des médecins qui prescrivent les médicaments de sorte qu’ils puissent prendre des décisions éclairées. Grâce au système à payeur unique en vigueur au Canada, nous avons accès à un large éventail de données sur tous les patients. Il nous est ainsi possible d’obtenir rapidement de l’information sur les médicaments utilisés de façon non conforme à l’étiquetage. Une fois qu’un médicament est rendu disponible, on peut savoir assez rapidement à quel patient il est prescrit et quels sont les résultats. Est-ce que le médicament est bien toléré? Est-ce qu’il cause des problèmes? Nous pouvons détecter des effets qui n’étaient pas nécessairement prévus. Nous pouvons ainsi tirer des enseignements concrets sur les risques et les avantages d’une manière beaucoup plus détaillée qui permet d’établir des prescriptions de façon éclairée.

**La sénatrice Martin :** Docteure Rochon, je vais continuer dans la même veine que le sénateur Munson relativement à la possibilité que vous venez d’évoquer. Que devons-nous faire pour vraiment saisir cette possibilité ou passer à la prochaine étape en utilisant les données recueillies dans le cadre du système en place pour assurer une plus grande innocuité et une meilleure surveillance de ces médicaments utilisés de manière non conforme à l’étiquetage? Je vous parle un peu d’expérience, car j’ai dû récemment placer ma mère dans un établissement de soins de longue durée. J’ai ainsi pu constater le genre de données administratives qui sont recueillies quotidiennement et les observations faites par le personnel au fur et à mesure des progrès réalisés par ma mère. Les possibilités existent vraiment. Quelles sont les étapes que nous devrions suivre, ou la première chose que nous devrions faire? Comme vous le dites, les systèmes sont en place et la possibilité existe. Je suis curieuse de savoir comment il faudrait nous y prendre.

**Dre Rochon :** Comme vous l’avez dit fort éloquentement, nous pouvons compter sur une masse impressionnante de données. Nous disposons de données de base sur quiconque bénéficie de

who gets health services in Ontario. The data and the information are growing. As you say, in the long-term care setting, we now have detailed data on functional status, cognitive status and a whole lot of rich pieces or information that help us to get an amazing understanding.

How do we pull that information out? I think it happens at a number of different levels. One is through research. Our federal funder, CIHR, plays an important role in supporting investigators who often work in those clinical settings and are also researchers, so they see clinical issues. They see, for example, how drugs are being used. They see things that are good and things that are concerning. They want a better understanding. They can use that data to get that kind of information. Individual scientists should be encouraged use that core source of data to answer those kinds of questions.

Also, I think there is an opportunity to make it somewhat more systematic so that when new drugs are brought on the market and you anticipate or think that they will be used by populations that were not studied — and it often happens in the elderly that they move from being used in one context to another — or even if you do not know how they will be used in the real-world setting, you can automatically start to monitor the drug use in the population and see the indications that it is being used for. You can then map whether those indications are being helped by the drug or whether unforeseen problems are arising. I think it is a combination of supporting curiosity and the important investigator-initiated research that happens in this area, but also taking advantage of a more systematic approach.

**Dr. MacLeod:** To go a step further on what Dr. Rochon was saying, in pediatrics there is a tradition of doing what people call opportunistic trials. Children are being treated with off-label drugs every day of the week, sometimes in specialized situations. If you intervene early enough, it is possible to collect accurate data on the drug's effect in that child, both beneficial and adverse effects. We need to improve our capacity for capturing and disseminating that information.

It is actually a very rich information base and our colleagues south of the border have managed this quite well. They have the Pediatric Trials Network, funded by the National Institutes of Health, which specifically devotes itself to these opportunistic trials. They are limited because they can only look at products that are off-patent, so they cannot look at new products. In an ideal world we would look at both old and new products.

services de santé au Canada. C'est le cas notamment pour tous ceux qui reçoivent des soins en Ontario. On a de plus en plus d'information. Comme vous l'avez souligné, nous avons accès à des données détaillées sur l'état fonctionnel et cognitif des patients dans les établissements de soins de longue durée, toute une quantité d'informations pertinentes qui nous aident grandement à mieux comprendre les choses.

Mais comment extraire toute cette information? Je pense que cela peut se faire de différentes manières. Il y a notamment la recherche. Les IRSC, notre source de financement à l'échelon fédéral, jouent un rôle important en appuyant le travail des enquêteurs en milieu clinique et en permettant aux chercheurs de prendre conscience des problèmes concrets. Ils peuvent notamment savoir comment les médicaments sont utilisés. Ils voient certaines choses qui sont bénéfiques et d'autres qui sont plus préoccupantes. Ces gens-là veulent mieux comprendre. Ils peuvent se servir des données disponibles pour y parvenir. Il faudrait encourager les scientifiques à puiser à cette source commune de données afin de répondre à des questions semblables.

J'estime en outre qu'il serait possible de rendre le processus plus systématique. Ainsi, lorsque de nouveaux médicaments font leur apparition sur le marché et que vous prévoyez ou estimez qu'ils seront utilisés auprès de populations n'ayant pas fait l'objet d'une étude — ce qui arrive souvent chez les personnes âgées où un médicament peut passer d'une utilisation à une autre — ou même lorsque vous ignorez totalement comment on s'en servira dans les faits, vous pouvez automatiquement lancer le processus de surveillance de l'emploi du médicament au sein de la population pour voir à quelles fins il est utilisé. Vous pouvez alors relever les cas où le médicament améliore la situation de même que les problèmes imprévus qui se présentent. J'estime qu'il faut appuyer la curiosité scientifique et les importants travaux menés à l'initiative des chercheurs dans ce domaine, tout en tirant parti d'une approche plus systématique.

**Dr MacLeod :** Pour renchéir un peu sur les propos de la Dre Rochon, je voudrais dire que, en pédiatrie, il existe une tradition d'essais opportunistes. Tous les jours, on traite des enfants avec des médicaments à des fins qui ne sont pas indiquées sur l'étiquette, parfois dans des situations très particulières. Une intervention assez rapide permet de rassembler des données précises sur l'effet bénéfique ou négatif du médicament chez l'enfant. Il faut améliorer notre capacité de saisir cette information et de la disséminer.

Il s'agit, enfin, d'une base d'information très riche, et nos collègues des États-Unis ont très bien su comment l'exploiter. Ils disposent d'un réseau d'essais pédiatriques financés par leurs instituts nationaux de santé, qui se consacrent spécifiquement à ces essais opportunistes. Mais comme ils ne peuvent étudier que les produits dont le brevet est arrivé à échéance, les nouveaux produits échappent à leur investigation. Dans un monde idéal, on examinerait les deux sortes de produits.

**Dr. O'Rourke:** I wanted to build on the comments here and on an opportunity that we have with these administrative data sets. Health Canada created or funded the creation of the Drug Safety and Effectiveness Network a few years ago, and they have created a number of collaborating centres. One of them is called CNODES, the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. It is being led by David Henry from ICES. It is trying to collectively bring all of that information together with a series of researchers across the country. We have linked closely with DSEN. Our experts, when we are evaluating drugs or doing projects on classes, are identifying gaps in evidence and then we will feed that into the DSEN network and the research community in Canada to try and close those gaps. An effective network has been created.

**Senator Martin:** Thank you so much. I have so many other questions in my head.

Dr. Rochon, in terms of making it more systematic, I watched the care workers at a recently installed computer terminal at various points, and they were constantly doing something. Are there software programs that organize their data entry so it can then be used by physicians or the prescribers to inform them? I do not know if that is what they are doing. I obviously have not looked at how they are entering the data, but are those programs available or being used at this time? Do any of you know?

**Dr. Rochon:** I cannot speak specifically to organizations, but different pieces of data from that information are being pulled into helping with prescribing decisions.

To go back to one of the earlier questions on computer terminals, data related to weight or things like that would come in from those sorts of entries and be used to calculate appropriate doses for the drug. One piece of data can be used in a variety of different ways. It often feeds back to let them know how people are doing, if their function continues to be stable, if it is improving, to give them some sense of feedback. It is used in a variety of different ways, but it would be fair to say that there are many more ways this data can be used.

**Senator Martin:** Dr. MacLeod, you mentioned that you are part of a working group for the innovative trial methods; is that correct?

**Dr. MacLeod:** Yes.

**Senator Martin:** I am wondering if that is what you are speaking to when you are talking about opportunistic trials or if it is very different. For instance, could we use the opportunity we have with the data you are collecting — because it is hard to include the elderly, young children and pregnant women in the clinical trials themselves — for creative ways to get this information that is not standard, scientific evidence but absolutely valid evidence? Is the work that you do with the innovative trial methods working towards achieving this end? Could you speak a bit more about that?

**Dr O'Rourke :** Dans la même veine, je tiens à souligner les possibilités offertes par ces ensembles de données administratives. Il y a quelques années, Santé Canada a créé le Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, le RIEM, ou il en a financé la création. Il a créé un certain nombre de centres de collaboration. L'un d'eux est le Réseau canadien pour les études observationnelles sur les effets des médicaments, le RCEOEM, dirigé par David Henry, de l'Institut de recherche en services de santé, l'IRSS. Ce réseau essaie de rassembler collectivement toute cette information à l'aide d'une équipe de chercheurs présente dans tout le pays. Nous avons établi des liens étroits avec le RIEM et l'ensemble des chercheurs du Canada pour essayer de combler ces lacunes. On a créé un réseau efficace.

**La sénatrice Martin :** Merci beaucoup. Beaucoup d'autres questions se bousculent dans ma tête.

Docteure Rochon, en ce qui concerne la systématisation de l'effort, il m'a été donné d'observer des travailleurs de la santé affairés devant divers terminaux informatiques d'un réseau qui venait d'être installé. Ils étaient constamment occupés. Existe-t-il des logiciels qui permettent la saisie des données de manière à les rendre utilisables par les médecins ou les prescripteurs? J'ignore si c'est ce qu'ils font. Manifestement, je n'ai pas examiné leur façon de saisir les données, mais ce genre de programme existe-t-il ou est-il actuellement utilisé? Est-ce que l'un de vous sait?

**Dre Rochon :** Je ne peux pas parler au nom d'organisations particulières, mais différents éléments de cette information aident à la décision que prennent les prescripteurs.

Pour revenir à l'une des questions posées sur les terminaux informatiques, les données relatives à la masse corporelle ou à ce genre de donnée proviendraient de ces sortes de saisie et elles serviraient à calculer les doses appropriées de médicaments. Telle information peut trouver diverses utilisations. Elle revient souvent au point de départ pour informer les soignants sur les réactions des patients, la stabilité de leurs fonctions, l'amélioration de leur état. C'est une sorte de boucle de rétroaction. Les données trouvent diverses utilisations, mais il serait juste de dire qu'on peut les utiliser de beaucoup d'autres façons.

**La sénatrice Martin :** Docteur MacLeod, vous avez dit que vous faisiez partie d'un groupe de travail pour les méthodes innovantes d'essai, n'est-ce pas?

**Dr MacLeod :** Oui.

**La sénatrice Martin :** Était-ce ce à quoi vous faisiez allusion quand vous avez parlé d'essais opportunistes ou est-ce une question tout à fait différente? Par exemple, pourrions-nous profiter de ces données que vous rassemblez — parce qu'il est difficile d'inclure des personnes âgées, de jeunes enfants et des femmes enceintes dans les essais cliniques mêmes — pour trouver des façons originales d'obtenir cette information qui ne constitue pas des données scientifiques types, mais qui est absolument valide? Votre travail sur les méthodes innovantes vise-t-il cet objectif? Pourriez-vous nous en parler un peu plus?

**Dr. MacLeod:** I was with you all the way until you said “absolute evidence.” There is a hierarchy of evidence. It is well-known. Of course, the best evidence is something that comes from a randomized, double-blind, controlled trial — the kinds of trials you were talking about in your last mission. It is clear that in some of these special populations we have to deal with, whether it is newborns or the frail elderly, you cannot do those randomized controlled trials, so you need to look at steps in between.

There are some quite robust scientific methods that will give you good evidence. No one would call it “absolute” in its validity, but it is nonetheless good evidence. Then down near the bottom are these so-called opportunistic trials, which are really just taking advantage of experiments that occur in the normal course of looking after patients. The evidence is valuable. The data is valuable, but it does not meet the same standard as that obtained from a randomized controlled trial.

**Senator Martin:** Are innovative trial methods recognized by physicians and by Health Canada? Are you moving in that direction?

**Dr. MacLeod:** I mentioned a panel that I am chairing for the Council of Canadian Academies. The crux of what we are looking at is how Health Canada can use these alternative trial designs, understanding that in many cases full-blown, randomized controlled trials will not be feasible. All the drug regulators in the world are concerned with how to use data from what they call “small” trials. Instead of having 20,000 people in a trial of a new antihypertensive drug, you might have 200 children in the trial of a new drug for treating some condition in prematurity. Clearly, you need a different scientific approach to validate that data from 200 subjects instead of 20,000.

**Senator Martin:** We are making progress.

**Dr. MacLeod:** It is a big challenge but it will be done, and there is a lot of consensus on how to do it. It just does not have the force of law. It is not yet written into the regulations of the Food and Drugs Act.

**Senator Martin:** Is that where there needs to be a regulatory —

**Dr. MacLeod:** I believe eventually you will at least need regulations. I think ideally you need legislation, but I understand that may be a tall order.

**Senator Seth:** First, I would like to apologize for being late. I missed a little bit. Thank you for giving such a knowledgeable presentation.

Dr. MacLeod, in the two phases of the prescription pharmaceutical study, this committee has heard that drugs are frequently prescribed off-label to children, since market approval

**Dr MacLeod :** Je vous suivais jusqu'à ce que vous disiez « données absolues ». Il existe une hiérarchie des données scientifiques. C'est bien connu. Bien sûr, les meilleures proviennent d'essais cliniques randomisés, à double insu, d'essais dont vous parliez dans votre dernière mission. Il est évident que, dans certaines tranches particulières de la population, comme les nouveau-nés ou les personnes âgées fragiles, ces essais sont impossibles. Il faut donc chercher des compromis.

Des méthodes scientifiques tout à fait robustes permettent d'obtenir de bonnes données. Sans aller jusqu'à dire que leur validité est absolue, il s'agit néanmoins de bonnes données. Puis, près du bas de la hiérarchie, on trouve les essais dits opportunistes, qui profitent des expériences réalisées dans le cours normal des soins accordés aux patients. Les données sont précieuses. Cependant, elles ne satisfont pas aux mêmes normes que les résultats des essais randomisés.

**La sénatrice Martin :** Les méthodes innovantes d'essai sont-elles reconnues par les médecins et par Santé Canada? Est-ce dans cette direction que vous allez?

**Dr MacLeod :** J'ai mentionné un groupe que je préside pour le Conseil des académies canadiennes. Pour l'essentiel, nous examinons comment Santé Canada utilise ces nouveaux plans d'expérience, étant compris que, dans de nombreux cas, il est impossible d'effectuer des essais randomisés, à grande échelle. Partout dans le monde, les autorités pharmaceutiques cherchent une manière d'utiliser les données issues de ce qu'elles appellent les « petits » essais. Au lieu de faire participer 20 000 sujets à un essai sur un nouvel antihypertenseur, on pourrait utiliser 200 enfants pour l'essai d'un nouveau médicament contre un état découlant de la prématurité. Il est manifeste qu'il faut une méthode scientifique différente pour valider les données provenant de 200 sujets plutôt que de 20 000.

**La sénatrice Martin :** Nous faisons des progrès.

**Dr MacLeod :** C'est très difficile, mais on réussira, et la méthode fait l'objet d'un fort consensus. Elle n'a tout simplement pas force de loi. Elle n'est pas encore prescrite dans les règlements sous le régime de la Loi sur les aliments et drogues.

**La sénatrice Martin :** Est-ce ce qu'il faut réglementer...

**Dr MacLeod :** Je pense que, un jour, idéalement on aura au moins besoin d'un règlement, mais je comprends que c'est beaucoup demander.

**La sénatrice Seth :** Je veux d'abord que vous excusiez mon retard. J'ai raté un petit bout de la séance. Merci pour vos exposés bien documentés.

Docteur MacLeod, pendant les deux séances que le comité a consacrées à l'étude des produits pharmaceutiques sur ordonnance, il a entendu dire que des médicaments sont

for the drugs rarely extend to the pediatric population. What strategies have been developed to minimize the uncertainty associated with the off-label drug use in children?

**Dr. MacLeod:** The best way to minimize off-label use is to improve the evidence base on which prescribing guidelines are written. It really just comes back to research. Other jurisdictions, particularly the European community and the United States, have brought in legislation over the last 15 years that looks at new pharmaceutical products that may be used in children, and they make a decision. If they really think it is important for children, then they can order the pharmaceutical companies or manufacturer to conduct trials that will eventually produce the kind of evidence we are looking for.

**Senator Seth:** Are there any strategies to follow that routine?

**Dr. MacLeod:** As Dr. O'Rourke said, the strategy in the United States has been to offer an incentive. It could be a large financial incentive. If you conduct the experiment in children as requested by the regulator, you do not just get an extension of your patent for children but it is extended for the whole population. Even though a drug widely used in adults may only have a very small use in children, if you do the studies, you may then get access to a market that is worth \$1 billion a year, which is a very substantial amount.

In Europe, they have taken more of a stick approach. It is simply a legislated requirement. Anyone who wishes to license a new drug must put it before the European Medicines Agency. If they feel that it will be used in children, they have the legal right to require what is called a PIP, a pediatric investigation plan. The plan does not have to be executed immediately and it does not have to be done at the time the drug is approved for adult use, but it must be done within a certain time frame. That is a pretty strong requirement.

**Dr. O'Rourke:** Building on some of the frameworks in Europe, France has created a new regulatory pathway for regulating off-label use where they grant temporary recommendations for use, giving three years on a new drug or on a drug that does not have that indication. The manufacturer does not have to submit and do all these major studies, but it allows a time to collect observational data on the use of that drug in a supervised fashion.

**Senator Seth:** Dr. Rochon, in the aging population, you have said that although the off-label drug use may be necessary and beneficial, it should be only pursued after careful consideration. I

souvent prescrits à des enfants, à des fins non indiquées sur l'étiquette, puisque l'autorisation de mise en marché des médicaments englobe rarement la population pédiatrique. Quelles stratégies a-t-on mises au point pour réduire au minimum l'incertitude découlant de cette utilisation chez les enfants?

**Dr MacLeod :** Pour réduire au minimum l'utilisation non conforme aux indications de l'étiquette, le mieux est d'asseoir la prescription sur une meilleure base scientifique. On revient réellement à la recherche, tout simplement. À l'étranger, particulièrement dans la communauté européenne et aux États-Unis, on a adopté des lois, ces 15 dernières années, qui permettent d'examiner les nouveaux produits pharmaceutiques susceptibles d'être utilisés par les enfants. Elles permettent aussi de prendre une décision. Si les autorités estiment vraiment que le produit est important pour les enfants, elles peuvent obliger les sociétés pharmaceutiques ou les fabricants à effectuer des essais qui permettront d'obtenir le genre de données que nous cherchons.

**La sénatrice Seth :** Y a-t-il des stratégies pour faire de même?

**Dr MacLeod :** Comme l'a dit le Dr O'Rourke, la stratégie américaine a consisté à offrir une carotte. Ce pourrait être une importante incitation financière. L'essai demandé par les autorités ne permet pas seulement de prolonger la durée du brevet pour les enfants, mais il permet de l'étendre à toute la population. Même si un médicament largement utilisé chez les adultes peut ne trouver que des emplois très peu nombreux chez les enfants, la réalisation des études permet d'accéder à un marché qui vaut 1 milliard de dollars par année, ce qui est énorme.

En Europe, on privilégie la stratégie du bâton. On invoque simplement la loi. Pour obtenir la licence d'un nouveau médicament, il faut s'adresser à l'Agence européenne des médicaments. Si l'agence estime que le médicament trouvera un usage pédiatrique, elle a légalement le droit d'exiger un plan d'investigation pédiatrique, un PIP. On n'a pas besoin de le réaliser immédiatement ni d'attendre l'autorisation du produit autorisé pour les adultes, mais un certain délai est fixé. C'est une exigence assez forte.

**Dr O'Rourke :** À partir du régime réglementaire européen, la France a créé un nouvel ensemble de règles pour l'utilisation des médicaments non conforme à l'étiquette. Elle accorde une recommandation temporaire pour leur emploi, d'une durée de trois ans pour un médicament nouveau ou qui ne possède pas cette indication. Le fabricant n'est pas tenu de présenter ni d'effectuer toutes ces études majeures, mais cela lui donne le temps de rassembler des données observationnelles sur l'utilisation du médicament sous surveillance.

**La sénatrice Seth :** Docteure Rochon, pour la population vieillissante, vous avez dit que, malgré l'utilisation parfois nécessaire et utile de médicaments à des fins non indiquées sur

understand that. In your view, should the off-label use of drugs be limited until there is a sufficient evidence base?

**Dr. Rochon:** I think you are asking whether drugs should only be used for so-called on-label indications. Is that what you are getting at?

**The Chair:** That is implication of the question.

**Dr. Rochon:** This is a bigger challenge. There is so much need for evidence around particular indications where drugs are being used by the elderly that you almost wonder if it is possible to get the labelled indications for all of the potential uses, which raises a different issue.

Ideally, if there is an indication you have to look at that carefully. If it is being used outside of that indication, that is potentially a concern because you are in an area where you really do not know.

I do believe that for many of those situations we do have to think carefully. Often there is other evidence out there that has come from other sources that might be helpful to guide the prescribing. It may not have a labelled indication, but there could be evidence out there, for example, from observational studies or other things that help inform that decision making. The concern is particularly when there is evidence of potential harm or there is no evidence on which to make the decision. People find that particularly problematic.

**Senator Raine:** I am not a full-time member on this committee, but this is a subject that interests all Canadians so I am happy to be here. I hope my questions have not already been answered by other panels.

We all recognize that off-label prescribing is happening and that it is necessary in certain populations. When you are gathering the best information for the physicians, adverse drug effects and drug reactions are obviously very important. You need to know that this has done harm. If you as a physician are considering off-label prescribing, is there a way to find out what those adverse reactions are?

**Dr. O'Rourke:** When we are looking at drugs for whatever reason, we are very concerned with both how the drug works, the efficacy or effectiveness of the drug, but also the safety, the safety individually or safety in comparison with other therapies and treatments. We are constantly looking and trying to find those anecdotes and those individual reports on patients that have had an adverse reaction to a drug. We have a system in place where we monitor that. If we have given a recommendation strongly that a drug can be used, we will continue to monitor the literature for that and have alerts produced for as long as we can do it. That is extremely important to the experts that are reviewing these drugs, the efficacy as well as the adverse effects.

l'étiquette, il ne faudrait y recourir qu'après avoir mûrement réfléchi. Je comprends. D'après vous, devrait-on limiter cette utilisation jusqu'à ce qu'on dispose d'un ensemble suffisant de données?

**Dre Rochon :** Je pense que vous demandez si on doit seulement utiliser les médicaments conformément à l'étiquette. Est-ce le sens de votre question?

**Le président :** C'est ce que la question signifie.

**Dre Rochon :** Cela présente une difficulté plus grande. On a tellement besoin de données sur les indications particulières d'emploi des médicaments par les personnes âgées qu'on peut presque se demander s'il est possible d'obtenir des indications figurant sur les étiquettes pour toutes les utilisations possibles, ce qui soulève un problème différent.

Idealement, on lit bien attentivement l'étiquette. Si l'emploi du médicament n'y figure pas, il y a lieu de s'inquiéter, parce qu'on se trouve alors dans une zone dans laquelle les connaissances sont incertaines.

Il faut alors, je crois, bien réfléchir. Souvent, d'autres données, qui proviennent d'autres sources, pourraient être utiles au prescripteur. Malgré le silence de l'étiquette, on pourrait trouver des données ailleurs, par exemple dans des études observationnelles ou d'autres sources qui aident à prendre une décision éclairée. Les preuves d'effets nuisibles potentiels ou l'absence de données pour fonder sa décision sont particulièrement préoccupantes et elles présentent un problème singulier.

**La sénatrice Raine :** Je ne fais pas partie du comité à temps plein, mais le sujet intéresse tous les Canadiens. Je suis donc heureuse de me trouver ici. J'espère que d'autres groupes de témoins n'ont pas déjà répondu aux questions que je poserai.

Nous reconnaissons tous que des médicaments sont prescrits à d'autres fins que celles qui figurent sur l'étiquette et que c'est nécessaire pour certaines tranches de la population. Les médecins ont manifestement besoin de connaître les effets négatifs de tel médicament et les réactions qu'il provoque. On a besoin d'en connaître les effets néfastes. Le médecin qui envisage de prescrire un médicament à des fins qui ne sont pas indiquées sur l'étiquette peut-il découvrir les réactions négatives qu'il provoque?

**Dr O'Rourke :** Quand nous envisageons d'employer un médicament, peu importe la raison, nous nous soucions beaucoup de connaître le mécanisme de fonctionnement du médicament, son efficacité, mais aussi son innocuité, en soi ou par rapport à d'autres thérapies et traitements. Nous sommes constamment à l'affût d'anecdotes et de rapports sur des patients qui y ont réagi de façon négative. Nous avons en place un système qui permet ce genre de surveillance. Si nous avons chaudement recommandé l'emploi d'un médicament, nous continuons de consulter les publications à ce sujet et à faire lancer des avertissements, au besoin, tant que nous le pouvons. Cela importe au plus haut point aux spécialistes qui étudient ce médicament, son efficacité et ses effets indésirables.

**Dr. MacLeod:** In some ways, it is easier to get access to reliable data about safety than it is about efficacy. Safety is rarely studied prospectively, particularly in the context of a clinical trial. You cannot do a safety trial. You have to wait for a certain number of patients to be exposed.

However, there are relevant programs in Canada. The Canadian Paediatric Society has run a passive surveillance program for about 10 years now in which practising pediatricians are asked to report all adverse reactions in their practices. There are ways of gathering this data, and it is quite accessible using the Internet. The problem is that a risk-benefit decision is required, and you do not always have the countervailing information that you need about benefit.

**Dr. Rochon:** There are also things that are really severe, and there are concerns about safety. There is the warning system, so warnings can be issued and people can access those as well.

**Senator Raine:** I do not believe you are obliged to report adverse drug reactions, especially if you are doing off-label. In your database, that is the grey area.

**Dr. Rochon:** The idea that everyone is going to report the adverse event is a little optimistic, shall we say. Some people report things if they see them, and that is important. Often people do not recognize that things are adverse events, which can be even more problematic. Things happen and people do not necessarily think that there is a link with a drug. They may not make that connection. Again, that is where it is useful to have observational data as a source to identify some of these safety concerns.

When you are looking at the entire population and everyone who gets a drug, you can start to see patterns emerge that an individual physician may not recognize or see. That information again feeds back to these various sources and provides a body of evidence that people can use to help with their decision making.

**Senator Raine:** It is obvious that medicine is an art.

**Dr. Rochon:** Yes.

**Senator Raine:** “Do no harm” is probably in every physician’s mind all the time but, as a system, the more we can gather information and have that information readily available so that people do find out what is not working, the better.

**The Chair:** For your information, we will do a whole study on that next. We have had a great deal of issues with regard to post-market surveillance already. You are on the right track. We will get into that, and we hope to write a separate report on it.

**Dr MacLeod :** D’une certaine manière, il est plus facile d’obtenir des données dignes de confiance sur l’innocuité que sur l’efficacité. L’innocuité est rarement l’objet d’études prospectives, particulièrement dans le cadre d’un essai clinique. On ne peut pas faire d’essais sur l’innocuité. Il faut attendre qu’un certain nombre de patients aient été exposés.

Cependant, il existe, au Canada, des programmes pertinents. La Société canadienne de pédiatrie a exécuté pendant une dizaine d’années un programme de surveillance passive : elle demandait aux pédiatres de signaler toutes les réactions négatives à leurs pratiques. On peut rassembler ces données, qui sont tout à fait accessibles grâce à l’Internet. Le problème est qu’il faut prendre une décision fondée sur l’appréciation du rapport risques/avantages. On ne possède pas toujours les renseignements dont on a besoin sur les avantages et qui pourraient compenser.

**Dre Rochon :** Il y a aussi des manifestations vraiment graves et des préoccupations pour l’innocuité. Le système permet de lancer des avertissements, et on peut également le consulter.

**La sénatrice Raine :** Je ne pense pas que vous êtes obligés de signaler les réactions négatives aux médicaments, particulièrement si vous le prescrivez pour une utilisation non indiquée sur l’étiquette. C’est la zone grise de votre base de données.

**Dre Rochon :** Disons que c’est pécher un peu par optimisme que de croire que tous signaleront une manifestation indésirable. Certains déclarent ce qu’ils voient, et c’est important. Souvent, on ne reconnaît pas que telle manifestation est indésirable, ce qui risque même d’être plus problématique. Certains peuvent ne pas nécessairement relier telle manifestation à un médicament. Ils peuvent ne pas faire le lien. Encore une fois, c’est là qu’on constate l’utilité des données observationnelles pour reconnaître certains sujets de préoccupations pour l’innocuité.

Quand on tient compte de toute la population et de tous ceux qui prennent un médicament, on peut commencer à discerner des tendances qui risquent d’échapper au médecin isolé. Cette information retourne encore une fois aux diverses sources et constitue un ensemble de données utilisables pour la prise de décisions.

**La sénatrice Raine :** Il est manifeste que la médecine est un art.

**Dre Rochon :** En effet.

**La sénatrice Raine :** Chaque médecin doit probablement se rappeler constamment qu’il doit éviter de causer du tort, mais, pour le système, plus on peut rassembler d’information et plus on peut y accéder facilement pour découvrir ce qui cloche, mieux c’est.

**Le président :** Sachez que nous ferons une étude complète à ce sujet, prochainement. Déjà, la surveillance après la mise en marché a présenté pour nous beaucoup de problèmes. Vous êtes sur la bonne voie. Nous y viendrons et nous espérons rédiger un rapport distinct à ce sujet.

**Senator Cordy:** Thank you for being here today. We know that off-label use is pretty common. We know that it is necessary, especially with the subgroups that you are representing here today.

Going back to the adverse reactions, unfortunately if someone does not feel well when they are taking a medication, they often just throw it in their drawer and no one knows about the adverse reaction because they just stop taking the medication. Does a patient know that a drug that they are being prescribed is off-label? In the case of children, would a parent know that the drug they are being prescribed is actually being prescribed in an off-label way?

**Dr. MacLeod:** I think the best answer would be “sometimes.” There is a lot of off-label use in pediatrics that is very common. Drugs have been used in a certain way for sometimes decades. They are officially off-label, but it probably would not occur to a practitioner to have a discussion with the child or the child’s family about the particular use.

On the other hand, if you are really breaking new ground, if you are using an old drug in some particularly novel way in a child, then it is not a legal obligation but most practitioners would feel obligated to have a discussion with the family and point out what they were doing. It stops short of asking for, say, written consent because off-label use is not the same as experimentation. It is going in that direction, but it is not really experimentation. You are not randomizing the patient to receive or not receive a treatment. There is not that kind of a legal context. However, in the spirit of good communication, families should be told that off-label treatment is occurring.

**Dr. O’Rourke:** The other aspect is that in some cases even the physician does not know that the drug is being prescribed off-label. I would say that there are many good information sources available for patients through the Internet and their pharmacist. They can get the information on whether a drug is on-label or off-label and, if it is used off-label, what evidence there is to support it.

**Dr. Rochon:** When a drug being prescribed off-label has known concerns about adverse events, it is important to have conversations with patients. That is another issue and is particularly relevant for the elderly.

**Senator Cordy:** Dr. MacLeod, you spoke earlier about information sharing or how a doctor would know that a drug is used frequently and successfully with children or other groups. How is the information shared? You talked about a booklet in a hospital, for example. Do the doctors in your hospital share with the doctors at the IWK Health Centre? What do you do internationally? I ask this particularly in terms of subgroups

**La sénatrice Cordy :** Merci de vous être déplacés. Nous savons que l’utilisation de médicaments non conformes aux indications de l’étiquette est assez fréquente. Nous savons que c’est nécessaire, particulièrement dans les tranches de la population que vous représentez aujourd’hui.

Pour revenir aux réactions indésirables, il est fréquent, chez les personnes qui, malheureusement, éprouvent un malaise après avoir pris un médicament, de l’oublier dans le fond d’un tiroir. Personne ne sera mis au courant de cette réaction, parce qu’elles cessent de se médicamenter. Le patient sait-il que le médicament qui lui a été prescrit l’est à d’autres fins que celles qui figurent sur l’étiquette? Dans le cas des enfants, l’un des parents le sait-il?

**Dr MacLeod :** Je pense que la meilleure réponse est « parfois ». En pédiatrie, cette forme d’utilisation est très fréquente. Parfois, des médicaments ont été utilisés d’une certaine manière pendant des décennies. Officiellement, ils sont utilisés à d’autres fins que celles qui sont indiquées sur l’étiquette, mais, probablement, il ne viendrait pas à l’idée du praticien d’avoir une discussion avec l’enfant ou sa famille sur cette utilisation particulière.

D’un autre côté, s’il s’agit vraiment d’utiliser un médicament d’une nouvelle façon pour un enfant, ce n’est pas un devoir légal, mais la plupart des praticiens se sentent obligés d’en discuter avec la famille et de leur expliquer ce qu’ils font. Ils ne vont pas jusqu’à demander une autorisation écrite, par exemple, car il s’agit d’une utilisation non indiquée sur l’étiquette et non d’expériences. Il ne s’agit pas ici d’une allocation aléatoire de traitements. On n’est pas dans ce contexte juridique. Toutefois, pour des raisons de communication, les familles devraient savoir qu’un traitement est prescrit à des fins non indiquées.

**Dr O’Rourke :** L’autre aspect dont il faut tenir compte, c’est que dans certains cas, même le médecin ne sait pas que le médicament est prescrit à des fins non indiquées. Je dirais que les patients peuvent avoir accès à de nombreuses sources de renseignements par Internet et en consultant leur pharmacien. Ils peuvent savoir si un médicament est prescrit pour une utilisation indiquée ou non indiquée et, s’il s’agit d’une utilisation non indiquée, connaître les preuves qui la justifient.

**Dre Rochon :** Lorsqu’un médicament qui est prescrit pour une utilisation non indiquée sur l’étiquette a des effets indésirables connus, il est important d’en discuter avec les patients. C’est une autre question qui touche particulièrement les personnes âgées.

**La sénatrice Cordy :** Docteur MacLeod, vous avez parlé tout à l’heure de l’échange de renseignements ou des moyens pour un médecin de savoir qu’un médicament est utilisé fréquemment et avec succès chez des enfants ou d’autres groupes. De quelle façon communique-t-on l’information? Vous avez parlé d’une brochure dans un hôpital, par exemple. Les médecins de votre hôpital communiquent-ils les renseignements à ceux du Centre de soins de



such as children, pregnant women and seniors. Those subgroups are much smaller and drug studies tend not to include them. How is the sharing done and is it done successfully?

**Dr. MacLeod:** As Dr. O'Rourke said, we have made a lot of progress over the last 20 years in validating information and making it available for sharing.

Many publications focus on evaluating the level of evidence and translating that into recommendations about treatment. Possibly the best known enterprise in Canada is the Canadian Cochrane Centre, which has been supported by CIHR and is committed entirely to looking at the evidence on contentious points in treatment. Obviously, they are looking at exactly the situations where off-label use is occurring because they are situations usually where the evidence base is not adequate to permit full labeling. They package the information on their conclusions about a drug's therapeutic validity, strength of evidence, et cetera. All of that information is available. I wish I could say that it is available to the entire Canadian public but it is not because there is not a license for The Cochrane Library in Canada. Certainly, it is available to the vast majority of practitioners who get it through their electronic libraries in their institutions or through their medical associations or pharmacy associations and so on.

**Dr. O'Rourke:** The challenge is that physicians and clinicians in general are bombarded with information. How much of that information can they read, process and put into their practice? Many younger physicians walk around hospitals and clinics with their smartphones and use a program such as Up toDate to get their information. We hope that the information they are getting is strongly based on evidence. It is very challenging for physicians to keep up to date.

**Senator Cordy:** I can well imagine.

**Dr. Rochon:** That goes back to the idea of how to make it easy for people to get that information and how to take this world information and put it at their fingertips, which is where the computerized opportunity is for prescribing.

**Senator Cordy:** We have all talked about off-label use of drug therapy being common. Do we have data on how common that is?

**Dr. O'Rourke:** One study in Quebec, which I referred to in my remarks, showed that in family practice, 11 per cent of the prescriptions over a period of time were off-label. In about 79 per cent to 80 per cent of those, there was no evidence to support the use of the off-label. A number of reports have come

santé IWK? Que faites-vous à l'échelle internationale? Je pense en particulier aux sous-groupes, comme les enfants, les femmes enceintes et les aînés. Ces sous-groupes sont beaucoup plus petits et ils sont généralement exclus des études sur les médicaments. De quelle façon se fait l'échange de renseignements et réussit-on bien à le faire?

**Dr MacLeod :** Comme le Dr O'Rourke l'a dit, au cours des 20 dernières années, nous avons fait beaucoup de progrès quant à la validation et à la communication des renseignements.

Bon nombre de renseignements publiés sont centrés sur l'évaluation des preuves et son aboutissement à des recommandations sur les traitements. Au Canada, l'organisme le mieux connu est probablement le Centre canadien Cochrane, qui est appuyé par les IRSC et qui se consacre entièrement à l'examen des preuves sur des aspects controversés des traitements. Évidemment, il se penche sur les situations dans lesquelles on utilise des médicaments à des fins non indiquées parce que ce sont habituellement des situations où les données probantes ne sont pas suffisantes pour que l'utilisation soit indiquée sur l'étiquette. Le centre présente un ensemble de renseignements sur ses conclusions au sujet de la validité de la pharmacothérapie, la force de la preuve, et cetera. Tous les renseignements sont accessibles. J'aimerais pouvoir dire qu'ils sont accessibles à tous, mais ce n'est pas le cas parce qu'il n'y a pas de licence pour la Bibliothèque Cochrane au Canada. La grande majorité des praticiens canadiens y ont accès par leur bibliothèque électronique de leur établissement ou par leur association médicale ou pharmaceutique, par exemple.

**Dr O'Rourke :** Le problème, c'est qu'en général, on bombarde les médecins et les cliniciens de renseignements. Dans quelle mesure peuvent-ils les lire, les traiter et les mettre en pratique? Bon nombre de jeunes médecins se déplacent d'un hôpital à l'autre et d'une clinique à l'autre avec leur téléphone intelligent et utilisent un programme comme Up toDate pour obtenir l'information. Nous espérons que l'information qu'ils reçoivent est fondée en grande partie sur des preuves. C'est très difficile pour les médecins de se tenir à jour.

**La sénatrice Cordy :** J'imagine bien.

**Dre Rochon :** Cela nous ramène à la question de trouver une façon de permettre aux gens d'obtenir l'information facilement et de mettre l'information du monde à leur portée, et c'est là l'avantage des ressources électroniques pour les prescriptions.

**La sénatrice Cordy :** Nous avons tous parlé du fait que l'utilisation non indiquée sur l'étiquette est chose commune. Avons-nous des données qui indiquent dans quelle mesure c'est le cas?

**Dr O'Rourke :** Dans ma déclaration préliminaire, j'ai fait référence à une étude au Québec qui révèle qu'en médecine familiale, au cours d'une certaine période, 11 p. 100 des prescriptions avaient été faites à des fins non indiquées. Dans 79 à 80 p. 100 de ces cas, cette utilisation ne se fondait sur aucune

out of the U.S. as well that quote numbers in the range of 20 per cent of all prescriptions are off-label. In the U.S., that would mean over 150 million prescriptions being used off-label.

**The Chair:** Dr. O'Rourke, to clarify your comment about no evidence, I think the report said no strong scientific evidence.

**Dr. O'Rourke:** That is correct.

**Dr. MacLeod:** Certainly, there are figures in pediatrics, although they are all over the map. On average in outpatient pediatrics, something in the order of 25 per cent of prescribing is off-label. In hospital pediatrics, where it varies the higher-up you go in the intensive care chain, it is probably more like 50 per cent to 60 per cent.

**Senator Eggleton:** I am sorry that I could not be here earlier to hear your presentations; I was at another meeting. I hope my questions will not duplicate those of my colleagues.

Should there be a requirement for a doctor to write "off-label" on a prescription and anything in addition to "off-label," such as the category information about the patient? Should the patient and the doctor know that this is an off-label prescription?

**Dr. MacLeod:** I am willing to bite the bullet. I think it would be a nightmare. As Dr. Rochon said a few minutes ago, the majority of doctors often do not know when they are prescribing off-label. There are shades of grey within off-label with non-approved uses, such as an adult formulation for a child, which is not exactly "off-label" but is "non-approved." As well, in pediatrics frequently there are extemporaneously prepared products. Compounding pharmacies make something up that is clearly not a labelled product. I guess the patient would know they are getting such a product, but so much prescribing is off-label that you would be writing this all the time. Prescribers would soon require a stamp.

**Dr. Rochon:** That is an interesting idea that could be thought through a little more. For example, should we pay and reimburse for drugs being given off-label when there is potentially no evidence or little evidence and there are potential serious concerns for those drugs? Should there be a halt or something put into the process so you have to justify why you are using that? That might be something to think about.

**Dr. O'Rourke:** That is exactly what is in place.

There is another hurdle, as I mentioned. When we make the recommendations on the listing of it for public reimbursement, in many cases we will put criteria that restrict the indication even further. In those cases, the physician typically has to justify it if they want to use it for something broader than the criteria we have put in place. The indication that Health Canada approves

preuve. Aux États-Unis, selon un certain nombre de rapports, environ 20 p. 100 de toutes les prescriptions sont faites pour une utilisation non indiquée, ce qui signifie que plus de 150 millions d'ordonnances sont exécutées pour une utilisation non indiquée dans ce pays.

**Le président :** Docteur O'Rourke, par souci de précision, je pense que dans le rapport, on indiquait qu'il n'y avait pas de preuves scientifiques solides.

**Dr O'Rourke :** C'est exact.

**Dr MacLeod :** Certes, il y a des données en pédiatrie, bien qu'on s'y perde. Grosso modo, en pédiatrie, chez les patients externes, environ 25 p. 100 des prescriptions sont faites à des fins non indiquées. Pour les enfants hospitalisés, et tout dépend du degré d'intensité des soins, c'est probablement entre 50 et 60 p. 100 environ.

**Le sénateur Eggleton :** Je suis désolé de ne pas avoir pu arriver plus tôt pour entendre vos exposés; j'étais à une autre rencontre. J'espère que je ne poserai pas les mêmes questions que mes collègues.

Devrait-on obliger les médecins à écrire « utilisation non indiquée sur l'étiquette » sur une ordonnance et d'autres renseignements, comme ceux qui concernent la catégorie? Le patient et le médecin devraient-ils savoir qu'il s'agit d'une prescription préparée à des fins non indiquées?

**Dr MacLeod :** Je suis prêt à prendre le taureau par les cornes. Je pense que ce serait cauchemardesque. Comme l'a dit la Dre Rochon il y a quelques minutes, souvent, la majorité des médecins ignorent qu'ils font une prescription pour une utilisation non indiquée. Il y a des zones grises quant à l'utilisation non indiquée et l'utilisation non approuvée, par exemple dans le cas d'une préparation destinée à un adulte prescrite pour un enfant; ce n'est pas vraiment non indiqué, mais plutôt non approuvé. De plus, en pédiatrie, il y a souvent des préparations extemporanées. Les pharmacies préparent un produit qui ne porte pas l'étiquette. J'imagine que le patient sait qu'il reçoit un tel produit, mais les prescriptions pour une utilisation non indiquée sont tellement nombreuses qu'il faudrait écrire cela tout le temps. Les médecins prescripteurs auraient vite besoin d'une estampille.

**Dre Rochon :** C'est une idée intéressante à laquelle on pourrait réfléchir un peu plus. Par exemple, devrions-nous payer et rembourser les médicaments qui sont prescrits pour une utilisation non indiquée alors qu'il n'y a peut-être pas de preuve, ou qu'il y en a peu, et qu'elle engendrera peut-être des problèmes graves? Devrait-on justifier les raisons pour lesquelles un médicament est utilisé? On pourrait y réfléchir.

**Dr O'Rourke :** C'est exactement ce qui se fait.

Comme je l'ai dit, il y a un autre obstacle. Lorsque nous faisons les recommandations sur l'établissement d'une liste pour le remboursement, dans bien des cas, nous établissons des critères qui restreignent encore plus l'indication. Dans ces cas, si le médecin veut utiliser le produit pour quelque chose qui dépasse les critères que nous avons établis, il doit le justifier. L'indication

may be this big, our criteria restrict the drug even further because of cost-effectiveness and other factors. It would be challenging to do, but I like this approach.

**Senator Eggleton:** Dr. MacLeod pointed out that the doctor has to know in the first place that it is off-label. It therefore has to start with that information flow.

**Dr. MacLeod:** There is another player in this case — the pharmacist. Pharmacists probably could flag, to some extent, the use of off-label approaches as they are dispensing the medication. However, when you write a prescription you do not have to explain on it why you are prescribing the drug. Pharmacists do not consistently know, although they may guess.

**Dr. Rochon:** Most drugs for the elderly are reimbursed through provincial drug mechanisms. There is an opportunity when they are going forward for reimbursement to bring it to attention and to request additional clarification before it is funded.

**Senator Eggleton:** On the issue of what drug company sales representatives tell to doctors, they are supposed to talk only about the indication of the drug that is approved, not about the off-label use. However, we see reports in the United States where some of the major drug manufacturers have agreed to pay horrendous fines, most of us would think but perhaps petty cash to them, because they have crossed that boundary. They are actually promoting or selling off-label use.

The fact that sales representatives are going to see the doctors and presenting their products is not only an issue for off-label but perhaps a general issue as well. What should we do in terms of monitoring that? Should a different agency take over from the sales representatives to ensure the doctors get the right information about drugs? This is not to suggest the sales representatives are giving them bad information, but of course they have a different motivation. They are trying to sell their drugs. Would you see any changes or better way of controlling that information flow?

**Dr. O'Rourke:** Certainly we are a source of good evidence-based information for practitioners and policy-makers. When it comes to the sales reps and the information they are allowed to share, it does typically have to be only about the approved indications. However, in many cases the physicians or pharmacists will ask them about off-label use as well. I do not believe sales reps are allowed to give that information. That has to come from the medical information specialist within the manufacturer, within the company. It cannot come through sales and market access people. It is a challenge. It goes back to this aspect of where clinicians and physicians get this information from, and they are bombarded. There are all kinds of sources of

approuvée par Santé Canada peut être très importante, nos critères restreignent l'utilisation du médicament encore plus pour des raisons d'efficacité financière et d'autres facteurs. Ce serait donc difficile à faire, mais j'aime cette approche.

**Le sénateur Eggleton :** Le Dr MacLeod a souligné qu'au départ, le médecin doit savoir qu'il s'agit d'une utilisation non indiquée. Il faut donc d'abord que l'information circule.

**Dr MacLeod :** Il y a un autre acteur — le pharmacien. Dans une certaine mesure, les pharmaciens pourraient probablement signaler l'utilisation non indiquée lorsqu'ils délivrent les médicaments. Toutefois, lorsqu'on rédige une ordonnance, on n'a pas à expliquer les raisons pour lesquelles le médicament est prescrit. Les pharmaciens ne le savent pas toujours, bien qu'ils puissent le deviner.

**Dre Rochon :** La plupart des médicaments prescrits aux personnes âgées sont remboursés par un régime provincial. Il serait possible de le souligner et de demander des précisions avant qu'ils soient remboursés.

**Le sénateur Eggleton :** En ce qui concerne l'information que les représentants commerciaux des sociétés pharmaceutiques donnent aux médecins, ils sont censés ne parler que de l'indication approuvée, et non de l'utilisation non indiquée. Cependant, aux États-Unis, on rapporte que certains des plus importants fabricants de médicaments acceptent de payer ce que la plupart d'entre nous considéreraient comme des amendes épouvantables, mais qui représentent une bagatelle pour eux, car ils franchissent cette ligne. En fait, ils font la promotion de l'utilisation non indiquée.

Le fait que des représentants commerciaux présentent leurs produits aux médecins ne constitue pas seulement un problème pour l'utilisation non indiquée, mais un problème en général. Que devrions-nous faire sur le plan de la surveillance? Un organisme différent devrait-il prendre la relève des représentants commerciaux pour s'assurer que les médecins reçoivent les bons renseignements sur les médicaments? Je ne dis pas qu'ils sont mal renseignés par les représentants commerciaux, mais bien entendu, les raisons qui les motivent sont différentes. Ils essaient de vendre leurs médicaments. Y a-t-il des changements qu'on pourrait apporter ou de meilleures façons de contrôler les renseignements qui sont communiqués, à votre avis?

**Dr O'Rourke :** Nous sommes certainement une source de renseignements fondés sur des données probantes pour les praticiens et les décideurs. Lorsqu'il s'agit des représentants commerciaux et des renseignements qu'on leur permet de communiquer, il faut essentiellement qu'ils portent sur les indications approuvées. Toutefois, dans bien des cas, les médecins ou les pharmaciens leur poseront des questions sur l'utilisation non indiquée également. Je ne crois pas que les représentants commerciaux soient autorisés à donner ces renseignements. Il faut que ce soit le spécialiste des renseignements médicaux du fabricant. Il ne peut s'agir des représentants commerciaux. C'est un problème. On revient à la

information. Using good independent bodies like the Cochrane Collaboration, like CADTH, like INESSS in Quebec, are good sources for clinicians.

**Senator Eggleton:** One of our presenters said that one way of getting better information is to look at what the Australians or the British are doing. The Australians have an Australian Medicines Handbook, and there is the British National Formulary. These apparently have more descriptive information and are more helpful in terms of off-label information. I guess what doctors have here is the CPS blue book, which does not seem to meet that need. Can we learn from what the Australians or British have done in terms of getting that information to doctors?

**Dr. MacLeod:** There is some problem in going beyond what is legally approved as prescribing information so we do have a legal document, official prescribing information. In order to have some impact in the world of off-label prescribing, you really have to go beyond what has been legally approved. That creates problems.

For instance, in the U.K. there is a British National Formulary for Children. There is one for adults. It has been there for years. Since off-label prescribing is so common in pediatrics, you can be sure that the British National Formulary for Children makes all kinds of recommendations that would not be supported by evidence that would be considered adequate by Health Canada, the FDA or by the European Medicines Agency. However, they do it on the understanding that some information is better than no information.

Whether it is correct to call it a formulary and imply that it is better than any other kind of information is perhaps debatable, but it is not beyond human ingenuity to produce a good compendium of informal prescribing information in some of the fields like we have been talking about, geriatrics, pediatrics, rare diseases.

**Dr. Rochon:** There are some of those in the various subspecialties too, and you can access them through electronic means. How to bring that level back to the point of prescribing or point of decision making is important. It is also important to think about how to get people like pharmacists — who often are a little removed from that process — to be actively engaged in helping to make that decision with the physician.

**Senator Eggleton:** I think one of you mentioned the new French procedure, the Temporary Recommendations for Use, or TRU. Do you think that could be applicable here?

question de déterminer de qui les cliniciens et les médecins obtiennent ces renseignements et qui les bombarde d'information. Il existe plein de sources d'information. Les organismes indépendants comme la Collaboration Cochrane, l'ACMTS et l'INESSS au Québec sont de bonnes sources pour les cliniciens.

**Le sénateur Eggleton :** L'un de nos témoins a dit qu'on peut obtenir de meilleurs renseignements notamment en s'inspirant de ce que font les Australiens ou les Britanniques. Les Australiens ont un guide sur les produits médicinaux, l'Australian Medicines Handbook, et il y a le British National Formulary. Ils contiennent plus d'information descriptive et sont utiles pour les renseignements sur l'utilisation non indiquée. Je pense que les médecins ici ont le CPS, le livre bleu, qui ne semble pas combler ce besoin. Pouvons-nous nous inspirer des mesures que les Australiens et les Britanniques ont prises pour donner l'information aux médecins?

**Dr MacLeod :** Aller au-delà de ce qui est approuvé légalement pour l'information posologique constitue un problème, et nous avons donc un document à portée juridique, de l'information posologique officielle. Afin qu'il y ait des effets dans le monde de la prescription de médicaments pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette, il faut vraiment aller au-delà de ce qui est approuvé, ce qui crée des problèmes.

Par exemple, le Royaume-Uni a le British National Formulary pour les enfants. Il y en a un pour les adultes. Il existe depuis des années. Puisque la prescription de médicaments pour une utilisation non indiquée est tellement chose commune en pédiatrie, vous pouvez être certains que le British National Formulary for Children comprend toute sorte de recommandations qui ne seraient pas fondées sur des données probantes que Santé Canada, la FDA ou l'Agence européenne des médicaments considéreraient acceptables. Toutefois, au Royaume-Uni, on se base sur le principe selon lequel il vaut mieux avoir quelques renseignements que de ne pas en avoir du tout.

Déterminer qu'il est approprié d'appeler cela une liste des médicaments assurés et de laisser entendre que c'est préférable à n'importe quelle autre information est une idée contestable, mais produire un bon compendium d'information posologique dans certains domaines comme ceux dont nous parlons, soit la gériatrie, la pédiatrie et les maladies rares, ne dépasse pas l'ingéniosité.

**Dre Rochon :** Il y en a aussi dans diverses sous-spécialités, et on peut y accéder par voie électronique. Il est important de déterminer de quelle façon ramener cela à la prescription ou à la prise de décision. Il est aussi important de réfléchir à la façon d'amener des gens comme les pharmaciens — qui sont souvent un peu exclus de ce processus — à participer à la prise de décision avec le médecin.

**Le sénateur Eggleton :** Je crois qu'une personne parmi vous a parlé des recommandations temporaires d'utilisation, ou RTU, en France. Cela pourrait-il être applicable chez nous?

**Dr. MacLeod:** That approach has been looked at in most developed countries, recognizing that there will always be situations where it will take time to accumulate the necessary evidence base. There are situations where you would not want to deprive the patient of access to those medications while you were gathering evidence.

The real issue comes around reimbursement for the medication. In Canada, it is a provincial issue. I think Health Canada would have no problem with saying we could have some kind of a temporary approval with continuing collection of evidence. The problem is that in some cases it creates an impossible situation for the provinces that may then be looking at paying for a drug that costs \$1 million a year while we continue to collect evidence.

There are some real financial impediments but, particularly in rare diseases, the only way in which we will improve the evidence base is to have some kind of coverage that must be based on at least presumptive evidence that the treatment will be effective and safe. You then gather data over perhaps 10 years, but someone will need to pay for the medication during that time period.

**The Chair:** I want to come to the overall issues we have talked about today. I really appreciate the insights and information you have brought to us. First, I want to clarify a couple of things.

Dr. O'Rourke, is the Cochrane database one of the documents that you use in developing your information?

**Dr. O'Rourke:** Yes, we would search the Cochrane database.

**The Chair:** In terms of a question to you, I think you have already conveyed the answer. However, in your presentation you say that we do therapeutic class reviews in pharmaceuticals and conduct optimal use projects and so on. You answered the question by saying you search the literature, including the grey literature. Yours is a search of the available information. Do you have an active pursuit of new information? Do you formally approach the collection of new information from your organization?

**Dr. O'Rourke:** Yes, we do. For every drug that we review through the Common Drug Review we have an automatic alert system set up through our electronic information system. We will have access to any new study or report that comes out on that drug and it will help feed into our evidentiary package.

**The Chair:** You are still looking at reports. You are not going direct to the individual submission.

**Dr. O'Rourke:** No.

**The Chair:** I thought that was the answer but I wanted to be clear.

**Dr MacLeod :** Cette approche a été étudiée dans la plupart des pays développés, en n'oubliant pas qu'il y a toujours des situations dans lesquelles il faut du temps pour rassembler les données probantes nécessaires. Dans certaines situations, on ne voudra pas priver le patient de l'accès à ces médicaments pendant qu'on réunit les preuves.

Le vrai problème concerne le remboursement des médicaments. Au Canada, cela relève des provinces. Je pense que Santé Canada ne verrait aucun problème à dire que nous pourrions avoir des approbations temporaires appuyées tout en continuant à recueillir des données probantes. Le problème, c'est que dans certains cas, cela crée une situation impossible pour les provinces, qui peuvent alors envisager de payer un médicament qui coûte 1 million de dollars par année pendant que nous continuons à réunir des données probantes.

Il y a des contraintes financières réelles, mais, surtout dans le cas des maladies rares, la seule façon pour nous d'accroître les données probantes, c'est d'avoir un type de couverture qui se fonde au moins sur des preuves probables que le traitement est efficace et sécuritaire. On rassemble ensuite les données pendant 10 ans peut-être, mais quelqu'un devra payer la médication durant cette période.

**Le président :** J'aimerais parler des sujets généraux dont il a été question aujourd'hui. Je suis vraiment ravi de l'information que vous nous avez donnée. J'aimerais tout d'abord obtenir deux ou trois précisions.

Docteur O'Rourke, la base de données de Cochrane est-elle l'un des documents que vous utilisez dans la préparation de vos renseignements?

**Dr O'Rourke :** Oui, nous consultons la base de données de Cochrane.

**Le président :** Je pense que vous avez déjà fourni la réponse, mais dans votre exposé, vous avez dit ceci : nous effectuons des examens thérapeutiques sur les médicaments et menons des projets sur l'utilisation optimale, et cetera. Vous avez répondu à la question en disant que vous dépouillez la documentation, y compris la documentation parallèle. Vous dépouillez l'information accessible. Cherchez-vous activement de nouveaux renseignements? Utilisez-vous la collecte d'information à partir de votre organisme?

**Dr O'Rourke :** La réponse est oui. Une alarme se déclenche automatiquement dans notre système électronique pour chaque nouveau médicament faisant l'objet du programme commun d'évaluation. Nous pourrions consulter toute nouvelle étude ou tout nouveau rapport portant sur le médicament, ce qui viendra étayer nos éléments de preuve.

**Le président :** Vous examinez encore les rapports. Vous ne consultez pas directement la demande en question.

**Dr O'Rourke :** Non.

**Le président :** Je savais que vous répondriez cela, mais je voulais vous l'entendre dire.

Dr. MacLeod, you have covered the pediatric area exceedingly well in terms of the challenges and approaches to dealing with this particular area. You made a comment earlier about doing deliberate trials in infants, very young children, and then you added more clarification to that later in terms of research. The issue is whether society is ready to do what we would call a normal trial in infants. That requires giving the medicine to healthy infants as well, when we think of the true randomized kind of trial.

**Dr. MacLeod:** This is a situation where we need alternative trial methods. I do not think society will accept randomizing 1,000-gram infants to either get treatment or not get treatment. I think you need to have some more observational study.

I do not think there is any problem with accepting the need for research and clinical trials in newborns, including the most vulnerable newborns or in pregnant women for that matter. We need this data.

Young children, of course, cannot consent. The ethicists have written volumes about this, and they all agree it is ethically unacceptable to not study drugs in young children. We must have better information if we are going to treat them properly.

**The Chair:** That brings me to the question I really want to put to you. It is clear that in these large categories and in the subcategories of off-label use the real issue, as you have described, is that these things are being prescribed on the basis of evidence but in a different population, the trial population, to a large degree. However, they are being prescribed. You have all touched on the need to capture the information regarding what happens when you do prescribe them off-label.

From the two studies we have already done — and we will go into it in more detail in the next study, as I have already indicated — we know about the issue of specific adverse reactions. Now we are talking about the drug being prescribed in the whole population. Less than 5 per cent of adverse reactions in the total prescribing arena are apparently captured. That is what the literature tends to suggest.

The other side of this, the much more positive side, is the capture of the positive results of using a drug off-label in infants, in the elderly and in pregnant women. You have all referred to the need to capture that kind of data. In fact, we have heard from specialty areas — oncologists, for example — that there is a very good network of communication among them with regard to the results obtained in a given situation; that is, word of mouth or the electronic word among professionals seems to be fairly active in some specialty areas of the off-label use of drugs and the positive results that come out. Indeed, we have already heard from witnesses that the observation of the use of drugs has led to

Dr MacLeod, vous avez bien expliqué les problèmes et les possibilités en pédiatrie. Vous avez évoqué les essais délibérés chez les nourrissons, pour en préciser par la suite les répercussions sur la recherche. La question qu'il faut se poser est la suivante : la société est-elle prête à ce que nous menions un essai dit normal auprès des nourrissons. Il faudrait donc donner des médicaments à des nourrissons en santé également, pour les essais avec répartition aléatoire.

**Dr MacLeod :** Dans une telle situation, il faut des modalités de rechange pour les essais. D'après moi, la société n'acceptera pas qu'on procède à des essais avec répartition aléatoire avec des nourrissons de 1 000 grammes. Je pense qu'il nous faut auparavant davantage d'études observationnelles.

Je pense qu'on accepte la nécessité des recherches et des essais cliniques avec les nouveau-nés, y compris ceux qui sont en très mauvaise santé ou les femmes enceintes. Nous avons besoin de ce genre de données.

Les nourrissons ne peuvent naturellement pas donner leur consentement. Les éthiciens ont beaucoup publié sur la question. Ils conviennent que, sur le plan éthique, il est inacceptable de ne pas étudier l'effet des médicaments sur les jeunes enfants. Nous devons posséder de meilleures données si nous voulons les soigner correctement.

**Le président :** Cela m'amène à la question que je tiens à vous poser. En ce qui concerne les grandes catégories et les sous-catégories d'usages non conformes, le véritable problème, comme vous l'avez décrit, c'est que ces médicaments sont alors prescrits en fonction d'éléments de preuve, mais ils sont donnés à un groupe différent, c'est-à-dire ceux qui participent à l'essai, dans une grande mesure. Il n'en reste pas moins que ces médicaments sont prescrits. Vous avez tous évoqué la nécessité de collecter des données sur les effets des médicaments prescrits pour un usage non conforme.

D'après les deux études que nous avons déjà menées — et nous aborderons la question plus exhaustivement au cours de la prochaine, comme je l'ai déjà indiqué —, nous connaissons les effets indésirables particuliers. Il est maintenant question d'un médicament qui serait prescrit à l'ensemble de la population. Nous posséderions apparemment des données sur moins de 5 p. 100 des effets indésirables. C'est ce que les documents scientifiques laissent entendre.

Il y a par contre un aspect beaucoup plus positif. Nous pouvons ainsi découvrir les effets souhaitables d'un médicament prescrit pour un usage non conforme aux nourrissons, aux personnes âgées et aux femmes enceintes. Vous avez tous indiqué la nécessité d'obtenir ce genre de données. En fait, d'autres spécialistes, notamment des oncologues, nous ont signalé qu'ils échangeaient abondamment les résultats obtenus dans une situation donnée, c'est-à-dire que, par le bouche à oreille et par les courriers électroniques, les professionnels semblent s'échanger les résultats souhaitables des médicaments prescrits pour un usage non conforme. En fait, certains témoins nous ont dit que les

deliberate off-label use in cases where it was simply obvious that patients were benefiting in a different way than the original prescription intended in terms of their health.

We have been hearing different approaches to attempt to collect this information, the kind of information that leads to the documents Dr. O'Rourke is able to search for and give advice to formularies and to physicians. We have been talking about some of the things that have come up here today, namely, the electronic prescription, the drop-down boxes with regard to prescribing, the possibility of off-label use, where it is appropriate, printed on an electronic script, and the ability to start the information collection process through a prescription that has a little more detail on it.

Let me come to that end. When it is prescribed, the patients receive the medication, most of whom hopefully benefit from the off-label use of the prescription. Dr. Rochon gave a specific example of a situation in which she is involved. Have you seen any novel ideas that might have potential in the capture of the information focused specifically on the off-label use of prescription pharmaceuticals? Are there any novel ideas that you think might really work here or are good ideas, beyond the good examples you have used today? Could one of you tackle that?

**Dr. Rochon:** Maybe it builds on some of the things I said. I think there is a huge opportunity to take the drug being used off-label and marry it with the indication, the reason that the clinician is prescribing this drug. If you added that additional piece into the data set, you could then track whether it is really working for that indication. As you have said, we know it is often off-label. We know people are using it in different circumstances, and they are probably doing it because they think it works in some way. How do we capture that information?

On so many levels, we do not know enough about why a drug was prescribed. Through following it passively in a data set, you could actually see what was happening and start to collect data on that. Even on a clinical level, it is often not clear why a drug is prescribed, and that leads to all sorts of issues later on: Should we continue it; was it ever really helpful? All sorts of issues arise. I think that additional piece of information and marrying those two bits could take us a long way.

**Dr. MacLeod:** I think there are some possibilities. The difficulty — and this is what you are intimating — is that we have relied heavily on passive surveillance, a physician or pharmacist or nurse reporting on adverse reactions they see. It is human nature that they are only likely to report on the most unusual reactions they see. They do not report on the common ones. If 5 per cent were said to be reported, that would probably be an optimistic estimate. We have shown that you can do much better if you drill down with active surveillance. You say, “We

résultats de ces médicaments prescrits pour un usage non conforme ont conduit à recommander de tels médicaments lorsqu'il apparaissait évident que la santé des patients s'améliorerait davantage que s'ils prenaient les médicaments initialement prescrits.

On nous a signalé différentes méthodes pour obtenir le genre de renseignements qui permettent l'élaboration de documents sur lesquels le Dr O'Rourke fait des recherches pour donner des conseils aux médecins et à ceux qui rédigent les listes de médicaments. Nous avons abordé certains aspects qui ont été soulevés aujourd'hui, entre autres, la prescription électronique, les menus déroulants, la possibilité de prescrire électroniquement des médicaments pour un usage non conforme et la collecte de données grâce à des prescriptions contenant davantage de renseignements.

J'en arrive à ma conclusion. Les patients prennent les médicaments prescrits pour un usage non conforme, et la plupart d'entre eux en tirent des effets souhaitables. La Dre Rochon nous a donné un exemple précis d'une situation qu'elle connaît bien. Avez-vous constaté de nouvelles possibilités pour les renseignements sur la prescription de médicaments pour un usage non conforme, de nouvelles idées qui, selon vous, pourraient être efficaces, exception faite des exemples que vous nous avez donnés aujourd'hui? Pourriez-vous nous éclairer sur la question?

**Dre Rochon :** On pourrait peut-être tabler sur ce que j'ai déjà proposé. Je pense qu'on pourrait également tenir compte de l'indication pour laquelle le médecin prescrit le médicament pour un usage non conforme. Ainsi, on pourrait déterminer si le médicament en question est efficace pour cette indication. Comme vous l'avez indiqué, nous savons que c'est souvent pour un usage non conforme, que les patients s'en servent dans des circonstances différentes, probablement parce qu'ils estiment que c'est efficace d'une certaine façon. Comment pourrions-nous collecter ce genre de données?

À bien des égards, nous ignorons les raisons pour lesquelles un médicament est prescrit. En examinant un ensemble des données, vous pourriez en fait constater ce qui se passe et commencer à collecter des renseignements sur le tout. Même sur le plan clinique, on ignore souvent pourquoi un médicament est prescrit, ce qui pose toutes sortes de problèmes ultérieurement puisqu'on se demande s'il faut poursuivre la prise de ce médicament et si celui-ci a été vraiment utile. Toutes sortes de problèmes se posent. À mon avis, en ajoutant ce genre de données, on pourrait obtenir des résultats fort intéressants.

**Dr MacLeod :** Certaines possibilités existent. Ce qui pose problème et ce que vous faites valoir, c'est que nous avons beaucoup misé sur la surveillance passive, c'est-à-dire qu'un médecin, un pharmacien ou une infirmière signalent les effets indésirables qu'ils constatent. Il est tout à fait normal qu'ils ne signaleront vraisemblablement que les effets les plus inhabituels qu'ils constateront. Ils feront fi des effets les plus communs. Ce serait optimiste d'affirmer que 5 p. 100 de ces effets sont signalés. Nous avons montré qu'on peut obtenir de meilleurs résultats

want to know what happens the next 25,000 times this drug is given to that population.” The U.K. has been experimenting with this for about 50 years now. They get quite good data by having people send in cards describing the reactions of their patients.

I actually think, though, that to get good data you have to go to a real active surveillance, which requires someone who is properly prepared to report on adverse reactions or safety issues that are of interest. One way it could be done would be to make use of the ubiquitous smartphone. It is not impossible to collect data on every adverse drug reaction that occurs in every Canadian taking a particular product in the next 12 months. You just have to give someone a cellphone and tell them how to report it.

**The Chair:** That is right. I will pick up on those two a little bit. The issue comes back to the fact that the person at the end with the smartphone has to have a thing that drops down and makes it easy for them to do that.

Dr. Rochon, we heard other suggestions with regard to this when I specifically asked whether we could have a drop-down menu that outlines the indication and the age group, for example. We have been told that the pharmacist might not always know what age group the name on the prescription is in if a parent picks it up for a child or a child picks it up for an elderly patient. The issue becomes getting that drop-down menu. That is the start. What information will we ultimately have the recipients look for in terms of the issue?

You have provided very thoughtful analysis, observations, experience and reference to a detailed examination of these matters for us. You have covered groups that are largely susceptible to deliberate off-label use, which is a positive thing, as you clearly indicated, in many cases. Our objective is to identify mechanisms that we could possibly recommend as being reasonable to achieve in regard to what we have just been talking about.

When you are driving down the highway and see a billboard that suddenly makes you think, “Ah, that might work,” I would ask you to note it. Because of your tremendous experience in the area of collecting and distributing information, if you could pop us off any thoughts that occur to you at any time in this regard, we would welcome it.

On behalf of my colleagues, I thank you for coming here today and for the calibre of your presentations and answers to our questions.

(The committee adjourned.)

grâce à la surveillance active. Vous dites vouloir savoir quels seront les effets sur les 25 000 prochains patients qui prendront ce médicament. Eh bien, on le fait au Royaume-Uni depuis environ 50 ans. On a obtenu des données assez pertinentes en demandant aux spécialistes de décrire les réactions de leurs patients.

J’estime cependant que, pour obtenir des données pertinentes, il faut une surveillance active, que quelqu’un soit en mesure de signaler les effets indésirables ou les problèmes de nocivité. On pourrait à cet égard se servir du téléphone intelligent omniprésent. Ce n’est pas impossible de collecter des données sur chaque effet indésirable à un médicament donné pris par chaque Canadien au cours des 12 prochains mois. Il suffit de donner à chaque spécialiste un téléphone cellulaire et de lui dire comment signaler ces effets.

**Le président :** C’est juste. Je voudrais approfondir un peu ces deux aspects. Ce qu’il faut en fait, c’est que la personne possédant le téléphone intelligent dispose d’un menu déroulant lui facilitant la tâche.

Docteure Rochon, lorsque j’ai demandé si nous pouvions avoir un menu déroulant donnant entre autres l’indication et le groupe d’âge, on m’a souligné certains problèmes, que le pharmacien ne pourrait pas toujours savoir à quel groupe d’âge appartient la personne dont le nom figure sur la prescription, notamment lorsqu’un parent vient chercher le médicament pour son enfant ou une personne âgée. On en revient toujours à ce menu déroulant. C’est le point de départ. Quels renseignements choisirons-nous?

Vous nous avez fait part de vos observations et de votre expérience. Vous nous avez fourni une analyse exhaustive de la question qui nous intéresse. Vous avez abordé les groupes qui sont les plus susceptibles de recourir aux médicaments prescrits pour un usage non conforme, ce qui est positif dans bien des cas, comme vous l’avez clairement indiqué. Nous cherchons à déterminer les mécanismes que nous pourrions recommander pour obtenir les résultats que nous venons d’évoquer.

Lorsque vous conduirez sur l’autoroute et que vous apercevrez un panneau-réclame vous faisant songer à une solution susceptible d’être efficace, je vous demanderais de bien en prendre note. Vous possédez beaucoup d’expérience dans la collecte et l’échange de renseignements. Nous serions très heureux si vous pouviez nous signaler vos idées sur les points que nous avons abordés.

Au nom de mes collègues, je vous remercie de nous avoir fait part de vos observations et d’avoir répondu à nos questions. Vous l’avez fait avec brio.

(La séance est levée.)





WITNESSES

**Wednesday, March 6, 2013**

*As individuals:*

Dr. Joel Lexchin, Professor, School of Health Policy and Management, York University;

Dr. Tewodros Eguale, Clinical and Health Informatics Research Group, McGill University Health Centre;

Robyn Tamblyn, Scientific Director, Research Institute, McGill University Health Centre.

**Thursday, March 7, 2013**

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:*

Dr. Brian O'Rourke, President and Chief Executive Officer.

*Institute for Clinical Evaluative Sciences:*

Dr. Paula Rochon, Senior Scientist.

*As an individual:*

Dr. Stuart MacLeod, Professor, Child and Family Research Institute, University of British Columbia.

TÉMOINS

**Le mercredi 6 mars 2013**

*À titre personnel :*

Dr Joel Lexchin, professeur, École de politique et de gestion de la santé, Université York;

Dr Tewodros Eguale, groupe de recherche en informatique clinique et de santé, Centre universitaire de santé McGill;

Robyn Tamblyn, directrice scientifique, Institut de recherche, Centre universitaire de santé McGill.

**Le jeudi 7 mars 2013**

*Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé :*

Dr Brian O'Rourke, président et directeur général.

*Institut pour les sciences cliniques évaluatives :*

Dre Paula Rochon, scientifique principale.

*À titre personnel :*

Dr Stuart MacLeod, professeur, Institut de recherche sur l'enfant et la famille, Université de la Colombie-Britannique.