



Le long parcours d'un médicament en  
oncologie; de la découverte à la salle de  
traitement

The long journey of a new oncology drug; from  
discovery to the clinic

Nathalie Letarte, B. Pharm., M.Sc., BCOP, DESG  
Pharmacienne CHUM, professeure adjointe de clinique, Faculté de  
pharmacie, Université de Montréal

# Plan de la présentation

- Contexte des médicaments en oncologie
  - Chimiothérapie conventionnelle
  - Thérapie ciblées
- Études cliniques
- Approbation réglementaire
- Remboursement

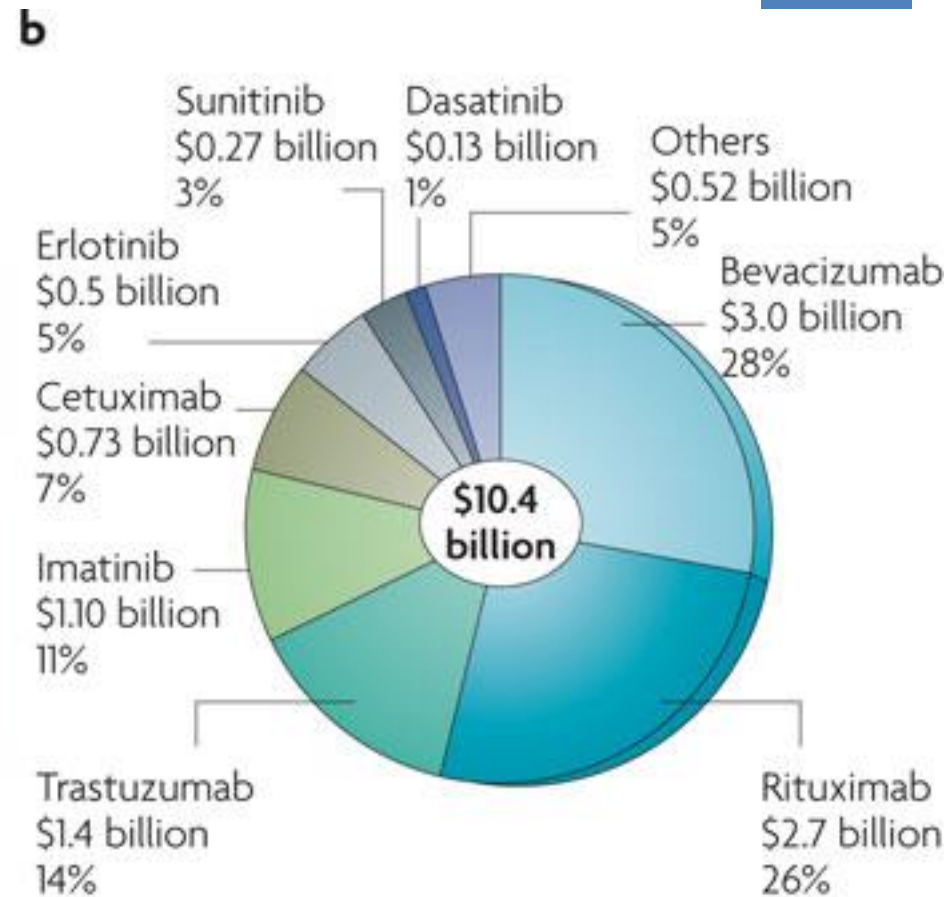
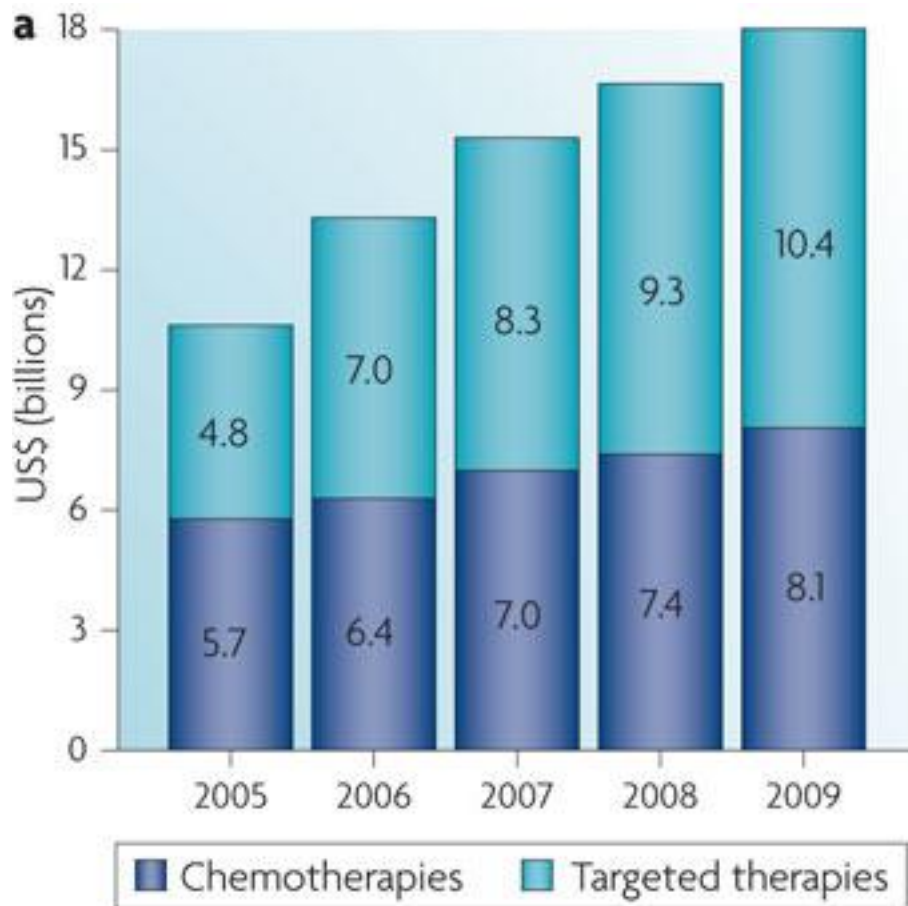


# Contexte

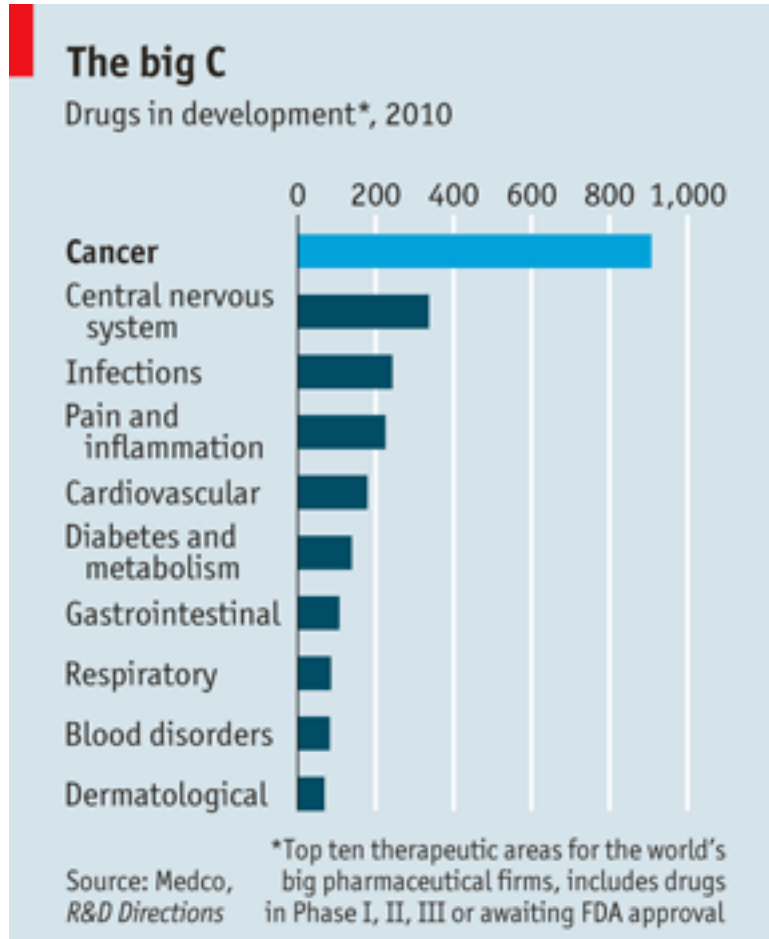


- 115 nouveaux médicaments contre le cancer ont été approuvés entre 2002-2011
  - 30% de toutes les approbations
  - Plus que les maladies cardiovasculaire ou digestives
- Aux États-Unis
  - En Juin 2012, 981 médicaments ou vaccins étaient sous étude ou en évaluation par la FDA en oncologie
    - 117 pour le traitement du lymphome
  - En 2012
    - 12 nouveaux médicaments pour le cancer
- Au Canada
  - ~ 21 nouveaux médicaments approuvés en 2012
    - 10 pour le traitement du cancer

# Marché des thérapies ciblées



# Médicaments en recherche



16 000 des 40 000 études  
enregistrées en 2009  
étaient en oncologie  
(40%)

# Découverte d'une molécule



- Recherche pré-clinique
  - Cellules, récepteurs, voies de signalisation
  - Modèles animaux
  - Animaux
- Études cliniques
  - Phase I
  - Phase II
  - Phase III
  - Phase IV

# Phase I: Quelle dose est sécuritaire ?

- Études avec faible nombre de patients (20-60)
- Toxicité, sécurité d'un nouvel agent
- Pharmacocinétique
- Proposer une dose pour l'étude de phase II
  - Dose maximale tolérée
- Plusieurs types de cancer sont inclus dans les études
- Patients avec cancer avancé
- La majorité des produits en oncologie qui sont en étude de phase I ne se rendent jamais à l'enregistrement suite à une étude de phase III (95%)

# Phase II: Efficacité ?



- Petites études
- Habituellement, 1 seul groupe à l'étude, dans le site tumoral
- Taux de réponse
- Effets indésirables
- Exemple:
  - Étude de phase II évaluant le panobinostat avec ou sans rituximab dans le traitement du lymphome récidivant ou réfractaire

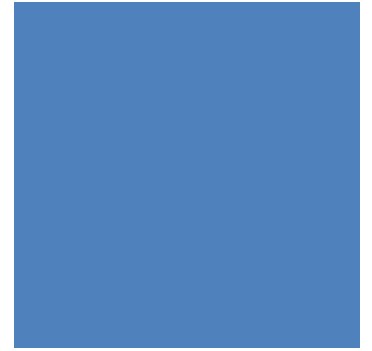


## Phase III: Meilleur que traitement habituel ?

- Étude comparative, entre un nouveau traitement et le traitement standard
- Dans le type de cancer où le médicament est efficace
- Exemple:
  - Étude de phase III comparant l'ofatumumab au rituximab en 2<sup>ème</sup> intention de traitement pour le lymphome folliculaire
  - Étude de phase III évaluant la pharmacocinétique et l'innocuité du rituximab en sous-cutané avec une chimiothérapie CHOP ou CVP...

# Délais

- Habituellement 7-8 ans en études cliniques
- Ensuite, approbation de la FDA
- Total de 12 à 15 ans en tout



# Phase IV

- Étude post commercialisation
- Populations spéciales
- Efficacité / innocuité dans une population réelle



# Approbation FDA

- Demande par le manufacturier
- Demande régulière
- Demande accélérée
  - Maladie rare
  - Nouveau médicament sans alternative



# Approbation Santé Canada



- Autorisation de mise en marché pour un médicament qui satisfait au critère de qualité, d'efficacité, et d'innocuité
- Processus d'examen des médicaments par la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada
- Demande faite par manufacturier
- Avis de conformité émis si le médicament est jugé sécuritaire et efficace
- Environ 18 mois pour tout le processus
  - Processus sur le traitement prioritaire des présentations des drogues (cancer, sida, maladie débilitantes)

# CEPMB

- Conseil d'Examen du Prix des Médicaments Brevetés
  - Organisme indépendant
  - Protège les intérêts des canadiens en s'assurant que les médicaments ne soient pas vendus à des prix excessifs
  - Prix ne doivent pas être les plus élevés dans le monde
  - Limités aux coûts de la thérapie des médicaments existants
    - Exemple: 8 x R-CHOP ~ 24 000\$
    - Zevalin ou Bexxar ~ 25 000\$
    - Neupogene vs Neulasta
      - Neulasta en 2004 : 1700\$ – 3300\$ dans le monde (moyenne 1800\$)
      - Neupogene ~1750\$

# Remboursement autres provinces

- Chaque province évalue les médicaments de façon indépendante
- ACMTS / CADTH
  - Agence canadienne des médicaments et des technologies
    - Organisme indépendant qui offre des évaluations basées sur les preuves sur nouveaux médicaments ou technologies
- Oncologie
  - pCODR

# pCODR: panCanadian Oncology Drug

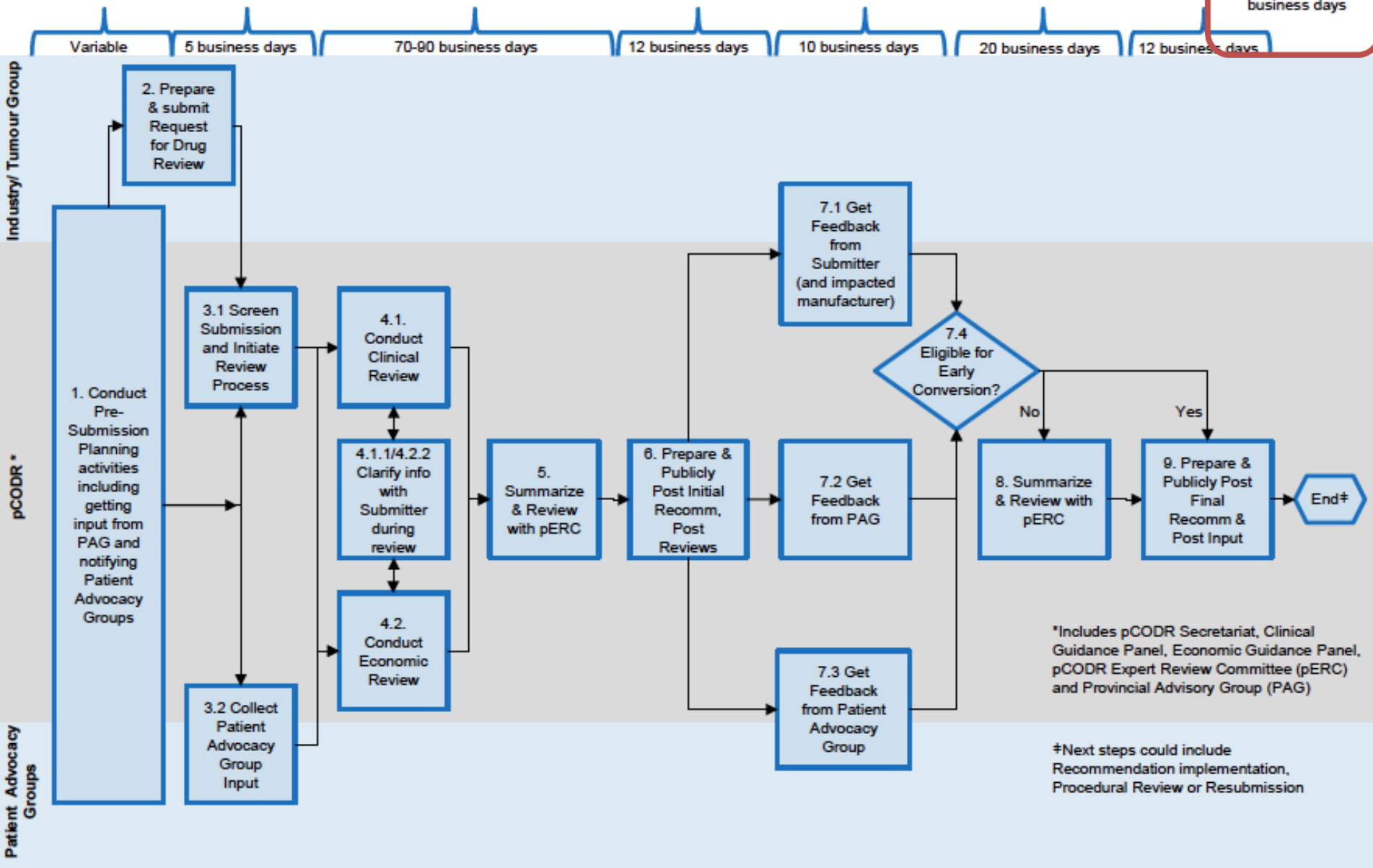


- Établi par les ministères de la santé provinciaux et territoires (sauf le Québec)
- Analyse les évidences cliniques et le ratio coût-efficacité des médicament
- Accepte les suggestions/commentaires des manufacturiers, des sites tumoraux, des groupes de patients inscrits
- Les provinces peuvent ensuite prendre des décisions éclairées



# pCODR Review Process

Estimated  
99 – 149  
business days



# Québec



## ■ INESSS

- Comité scientifique de l'évaluation des médicaments pour fin d'inscription
- Soumission d'une demande d'un fabricant
- Évaluation de tous les médicaments (pas seulement l'oncologie) selon des critères prédéterminés
  - Valeur thérapeutique
  - Évaluation économique (justesse du prix et rapport coût-efficacité)
  - Conséquence de l'inscription sur système de santé
  - Opportunité de l'inscription en regard de l'objet du régime général
- Publication d'un Avis au ministre avec recommandation
- Entre 2 et 4 mois selon l'évaluation prioritaire, 6 mois pour évaluation régulière

# CEPO

- Comité d'évolution des pratiques en oncologie
- Direction québécoise de cancérologie du MSSS
- Évaluation conjointe CEPO/CSEMI pour la valeur thérapeutique des médicaments en oncologie
  - Processus formel de collaboration entre le CSEMI et le CEPO pour l'évaluation des médicaments anticancéreux
  - Valeur thérapeutique
  - Opinion sur intrants cliniques pour modèles pharmaco-économiques



# Liste des médicaments

- Liste établissement de santé
- Liste générale de médicament
  - Régime général d'assurance médicament (RGAM)
  - Liste générale
  - Médicaments d'exception
    - Critères précis d'utilisation

# Centres hospitaliers



- Liste des médicaments au formulaire de l'établissement
- Comité de pharmacologie évalue et recommande l'ajout ou le retrait d'un médicament au formulaire de l'établissement
- Doit y inscrire des médicaments qui sont inscrits à la Liste établissement du Québec

# Assurances privées



- Doivent rembourser, au minimum les médicaments de la liste des médicaments
- Médicaments d'exception
  - Critères d'utilisation
- Pas de mesure de patient d'exception avec les assurances privées
  - Ne sont pas tenues par la loi de rembourser si le médicament n'est pas sur la liste RGAM, mais peuvent en faire plus

# Autres accès

- Programme d'Accès spécial de Santé Canada
  - Permet d'avoir accès à un médicament non commercialisé au Canada, quand toutes les autres options possibles sont épuisées
- Programme de compassion des manufacturiers
  - En attendant le remboursement pas les autorités
  - Temporaires
- Programme de patient d'exception
  - Permet la couverture d'un médicament non inscrit à la liste ou pour une indication différente
  - Médicaments doivent être une nécessité particulière et exceptionnelle
    - Caractère unique de la personne assurée et de son besoin
    - Condition chronique et grave du patient
    - Traitement de dernier recours

# Ex: Rituximab

- 1991: Premier anticorps monoclonal par IDEC
- 1992: demande de IND à la FDA
  - Études de Phase I et II
  - Développement clinique accéléré: 3 ans en tout de phase I à III
- 1995: IDEC et Genentech s'associe pour développer le rituximab
- 1996: Présentation des résultats de l'étude pivot à l'ASH
- Approuvé par FDA en 1997 LNH récidivant
- Approuvé en Europe en 1998
- Approuvé au Canada en 2000





# Ex: Bendamustine

- Découverte en 1963 et commercialisé en Allemagne de l'est
- 2008: approbation aux USA
- Avis de conformité de Santé Canada
  - 24 août 2012
- Demande à pCODR
  - 24 avril 2012
  - Publication de l'avis
    - Date visée : inconnue (réunion 15 nov)
- Demande à l'INESSS
  - ?

# Défis à venir



- Thérapie ciblée: qui répondra le mieux à une thérapie
  - Comment effectuer des études cliniques qui répondront aux questions
  - Comment faire pour cibler les patients qui répondront à cette thérapie
- \$\$\$\$
  - Coûts des médicaments ne cessent d'augmenter
  - Impact sur la société et le régime
  - Équité ?
  - Éthique ?

# Références

- Nature Reviews Clinical Oncology 6, 259-265 (May 2009)
- Nature Reviews Clinical Oncology 9, 215-222 (April 2012)
- Br J Clin Pharmacol. 2006 July; 62(1): 15–26.
- [www.inesss.qc.ca](http://www.inesss.qc.ca)
- [www.hc-sc.qc.ca](http://www.hc-sc.qc.ca)
- [www.ramq.gouv.qc.ca](http://www.ramq.gouv.qc.ca)