



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

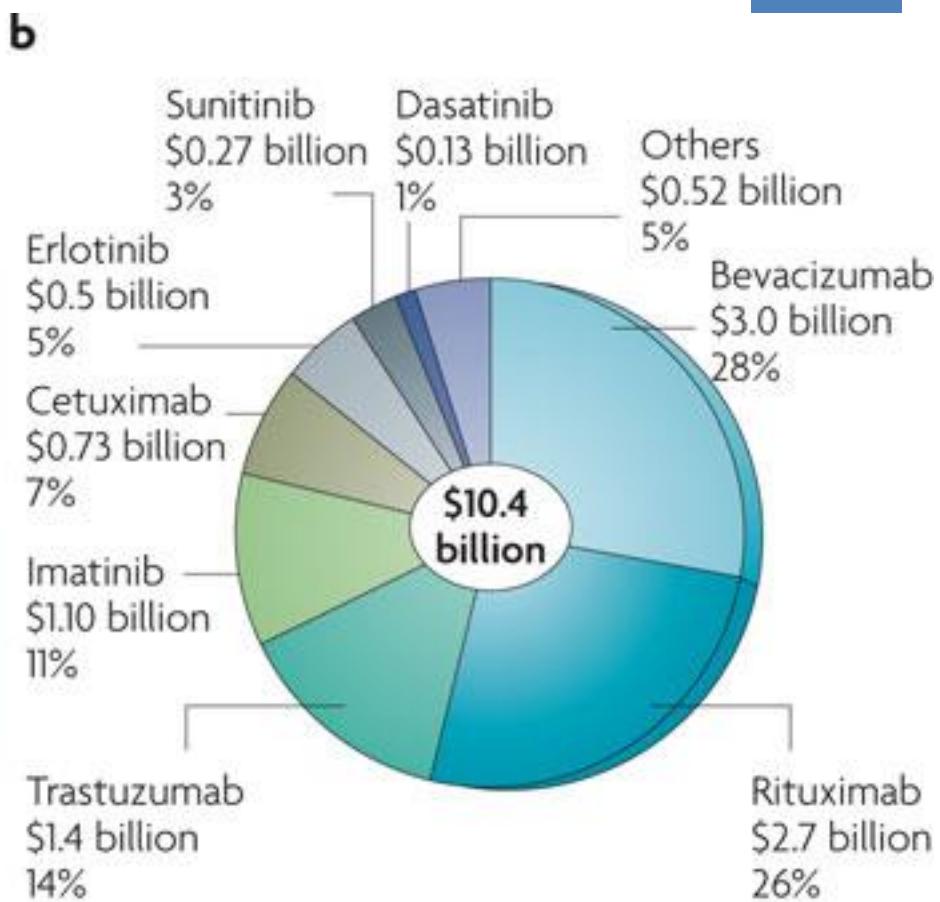
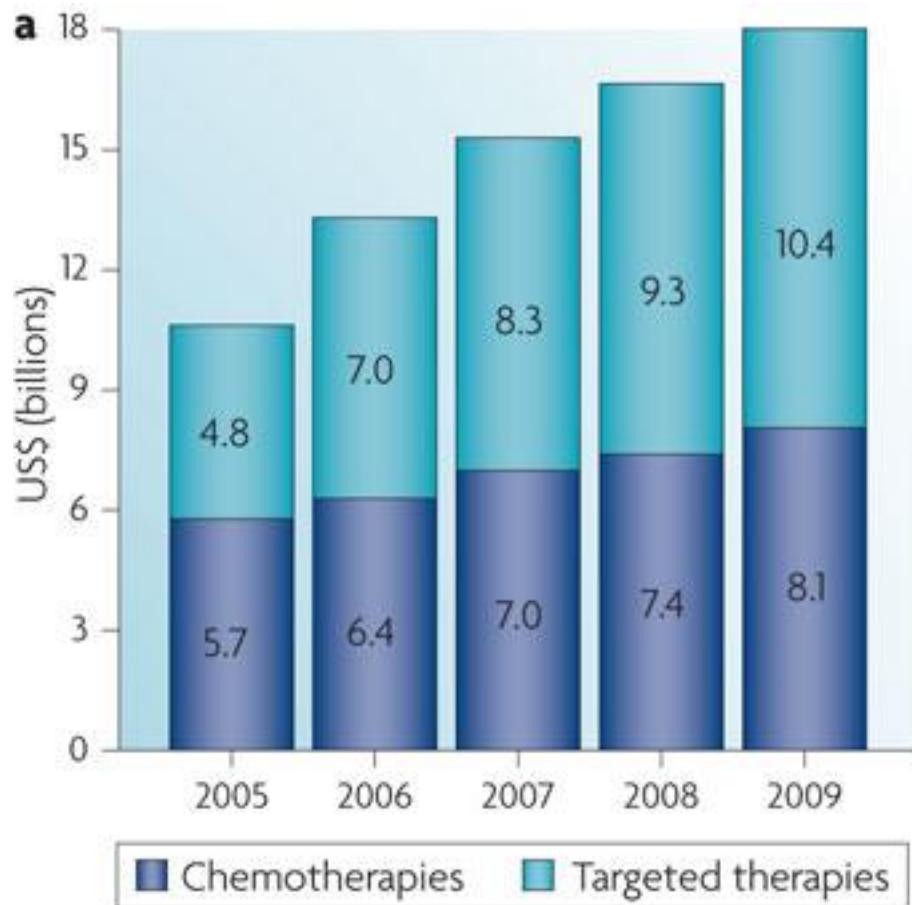
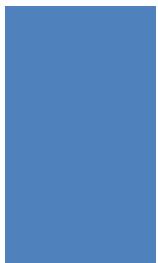
Plan de la présentation

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

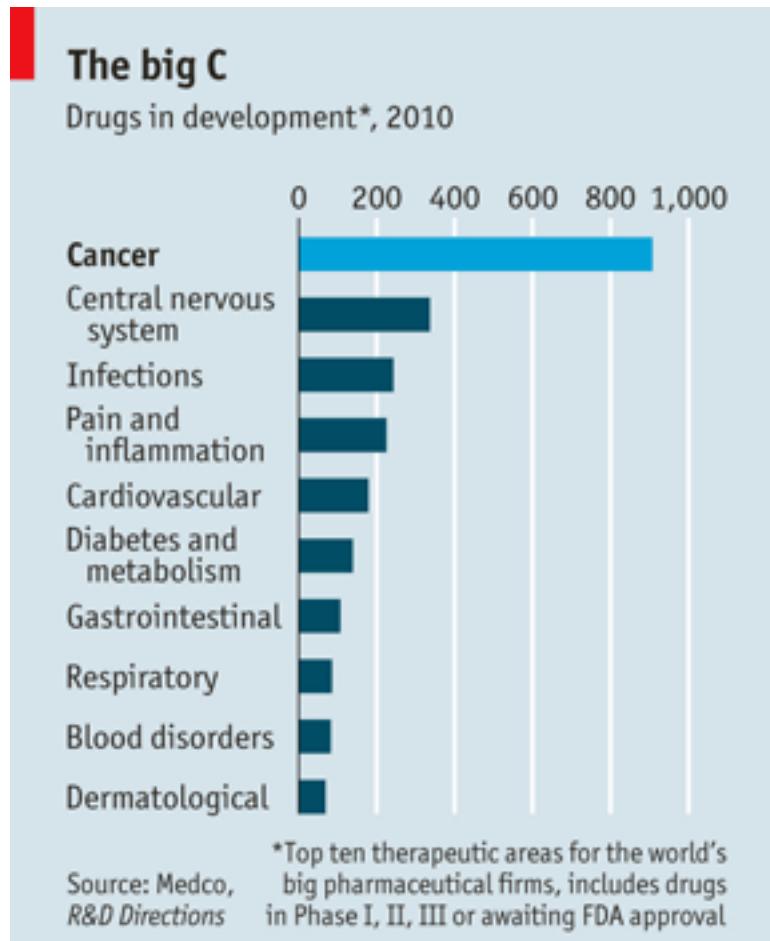
Contexte

- 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^{ème} 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)

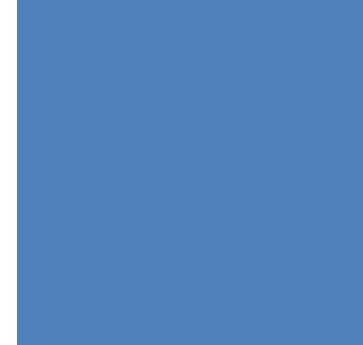
CEPMB

- 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

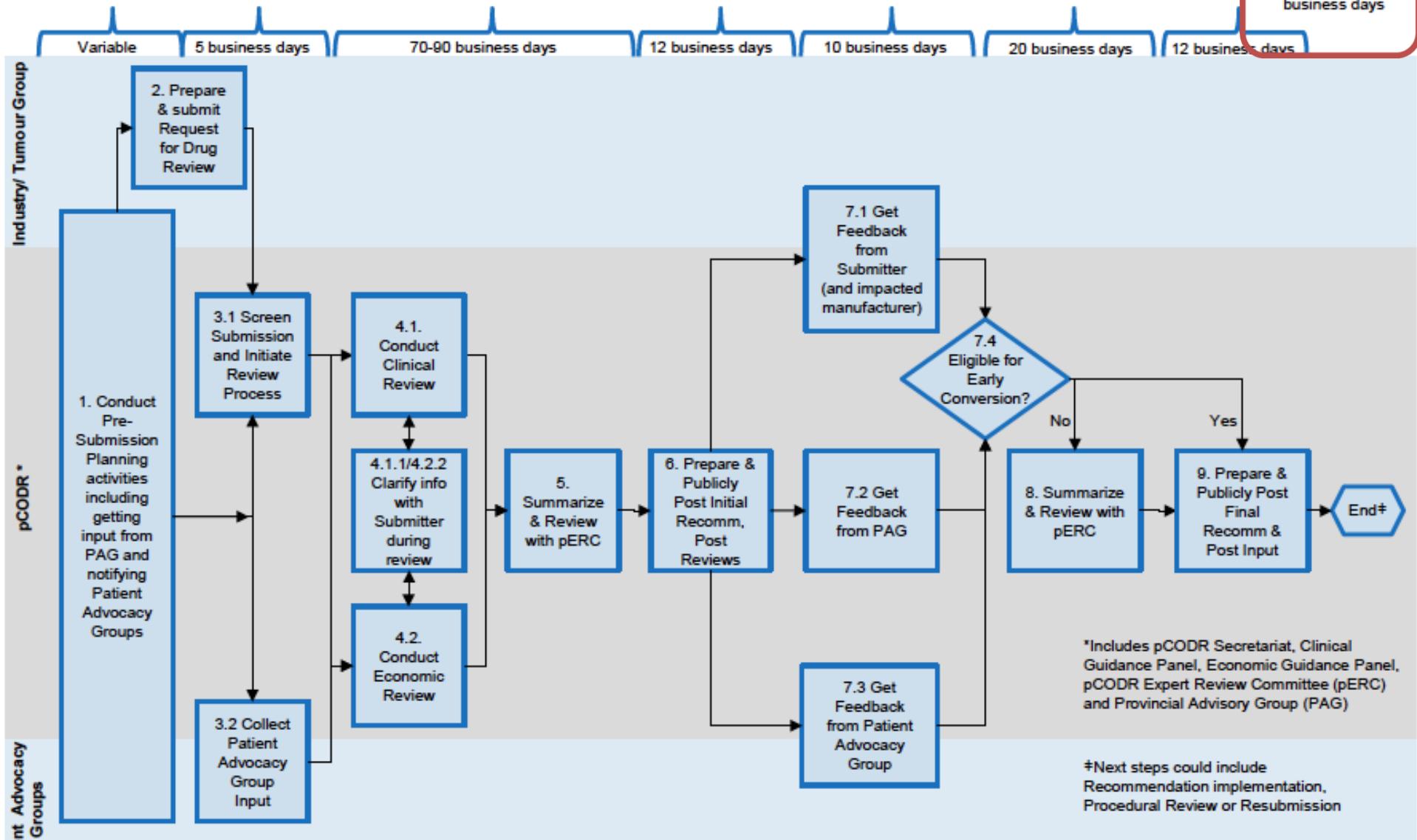
- Chaque province évalue les médicaments de façon indépendante
- ACMTS / CADTH
 - Agence canadienne des médicaments et des technologies
 - Organisme indépendant qui offre des évaluations basées sur les preuves sur nouveaux médicaments ou technologies
- Oncologie
 - pCODR

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



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
- www.hc-sc.qc.ca
- www.ramq.gouv.qc.ca