



LYMPHOMA
CANADA
LYMPHOME
CANADA

LIVRE BLANC
**AMÉLIORER L'ACCÈS AUX
TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX
NOVATEURS AU CANADA**

Elizabeth Lye, Louise Binder et Martine Elias

Lymphome Canada est un organisme de bienfaisance enregistré et le seul organisme au Canada qui se consacre entièrement à la lutte contre le lymphome. Lymphome Canada relie les membres de la communauté du lymphome et leur donne les moyens de passer à l'action. Ensemble, nous favorisons le dépistage précoce, nous découvrons de nouveaux et de meilleurs traitements, nous facilitons l'accès des patients à ces traitements, nous approfondissons nos connaissances sur les causes du lymphome, et ce, tout en recherchant un traitement curatif.

Notre mission : Conférer une plus grande autonomie aux patients atteints d'un lymphome ainsi qu'à la communauté concernée par la maladie au moyen d'activités éducatives, de services de soutien et de contributions à la recherche.

Coauteures

Elizabeth Lye, conseillère scientifique, Lymphome Canada

Louise Binder, conseillère en politiques de la santé, Fondation Sauve ta peau

Martine Elias, directrice – Accès, défense des droits et relations communautaires, Myélome Canada

Conception et mise en page

OutIndr Design Studio

Permission de reproduction

Le présent document est protégé par des droits d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans aucune autorisation; en revanche, il faut obtenir une autorisation pour remanier son contenu ou le modifier de quelque autre façon que ce soit. La mention suivante doit apparaître sur tout tiré à part du présent document : « Ces renseignements sont fournis par Lymphome Canada. Pour obtenir un complément d'information, veuillez communiquer avec Lymphome Canada, au 1-866-659-5556, ou visiter le site Web www.lymphoma.ca. »

Signataires

Les signataires suivants affirment adhérer aux valeurs et aux messages véhiculés dans le présent énoncé de position :





TABLE DES

MATIÈRES

4	Introduction
7	Renseignements généraux
7	Homologation des médicaments anticancéreux – Santé Canada
9	Financement public des médicaments anticancéreux – Évaluations des technologies de la santé (ETS) et régimes provinciaux d'assurance médicaments
10	Dernières tendances qui se dégagent des recommandations formulées par le PPEA en matière de remboursement
11	Tableau 1 – Recommandations formulées par le PPEA à l'égard des demandes d'évaluation étayées par des données issues d'essais cliniques non comparatifs[17]
14	Figure 1 – Recommandations formulées à l'égard des demandes d'évaluation étayées par des données probantes issues d'essais non comparatifs
15	Faisabilité et applicabilité des essais contrôlés avec randomisation (ECR)
19	Conséquences des rejets des demandes de remboursement et des retards dans le processus d'évaluation sur les patients
21	Solutions proposées pour que les patients aient accès plus rapidement aux nouveaux traitements anticancéreux prometteurs
21	Recommandations en faveur du remboursement accordées sous réserve de l'obtention de données probantes supplémentaires
23	Collecte et diffusion de données probantes générées dans un contexte de pratique clinique réel
23	Engagement collectif des parties prenantes
25	Conclusion
26	Références

INTRODUCTION

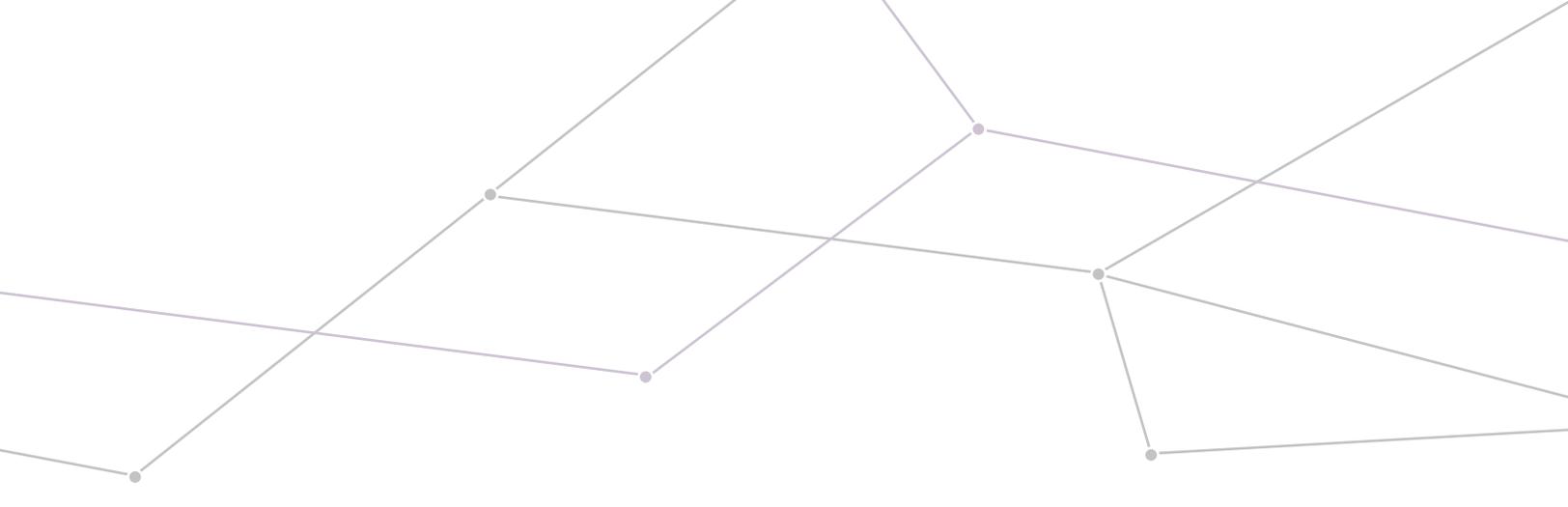
Selon les *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017* de la Société canadienne du cancer, près de la moitié des Canadiens auront un cancer au cours de leur vie. Le cancer demeure la principale cause de mortalité au Canada : il est à l'origine de 30,2 % des décès enregistrés à l'échelle nationale[1]. Les progrès réalisés en matière de caractérisation moléculaire de nombreux types de cancers ont mené à de nouvelles subdivisions de ceux-ci en plusieurs sous-types moléculaires, à tel point qu'ils forment désormais un ensemble de maladies complexes. Il est de plus en plus évident que l'expression de la maladie n'est pas la même d'un patient à l'autre et qu'elle est variée considérablement au fil du temps chez un patient donné.

La multiplication des travaux de recherche dans le domaine permet de comprendre mieux que jamais comment évoluent les différents types de cancers et comment utiliser les traitements efficacement pour les prendre en charge. De même, l'arsenal thérapeutique dont on dispose s'enrichit continuellement de nouvelles options plus efficaces et souvent moins toxiques que les agents chimiothérapeutiques classiques. C'est sans compter les nombreux traitements anticancéreux – notamment les traitements ciblés et les immunothérapies – qui en sont à divers stades de leur programme de développement. Qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec une chimiothérapie classique, ces nouveaux traitements ont amélioré les taux de survie associés à de nombreux types de cancers, tels que le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du sein, le lymphome, le myélome et la leucémie[2-7]. Mais malgré ces améliorations, il reste un obstacle majeur à surmonter dans la lutte contre ces maladies : la signature moléculaire, dont la variabilité et l'évolutivité s'observent non seulement pour chaque type de cancer, mais également chez un même patient.

Si certains types de cancers sont curables et répondent bien au traitement, il y en a beaucoup d'autres qui sont encore incurables et dont le

traitement a seulement pour objectif de prolonger la survie des patients et de leur permettre de jouir d'une bonne qualité de vie. Les patients et leurs proches gardent espoir qu'un nouveau traitement efficace sera disponible d'ici à ce qu'ils en aient besoin. En passant par les différents stades de la maladie, les patients se retrouvent souvent aux prises avec toutes sortes de difficultés, telles que la résistance du cancer au traitement médicamenteux, la diminution de l'efficacité d'un médicament donné au fil des cycles de traitement ainsi que l'accumulation des symptômes liés au cancer et des effets secondaires du traitement. C'est pour cette raison que bon nombre d'entre eux devront recevoir plus d'un type de traitement au cours de l'évolution de leur maladie pour survivre, d'où la nécessité de mettre un large éventail d'options thérapeutiques à leur disposition.

Compte tenu du coût élevé de nombreux médicaments contre le cancer, les patients canadiens sont souvent tributaires du régime public d'assurance maladie de leur province ou de leur territoire pour avoir accès aux soins dont ils ont besoin. Dans le contexte actuel, qui est caractérisé par l'arrivée massive de nouveaux médicaments anticancéreux sur le marché canadien alors même que les fonds publics sont limités, des rivalités féroces se sont engagées pour l'obtention



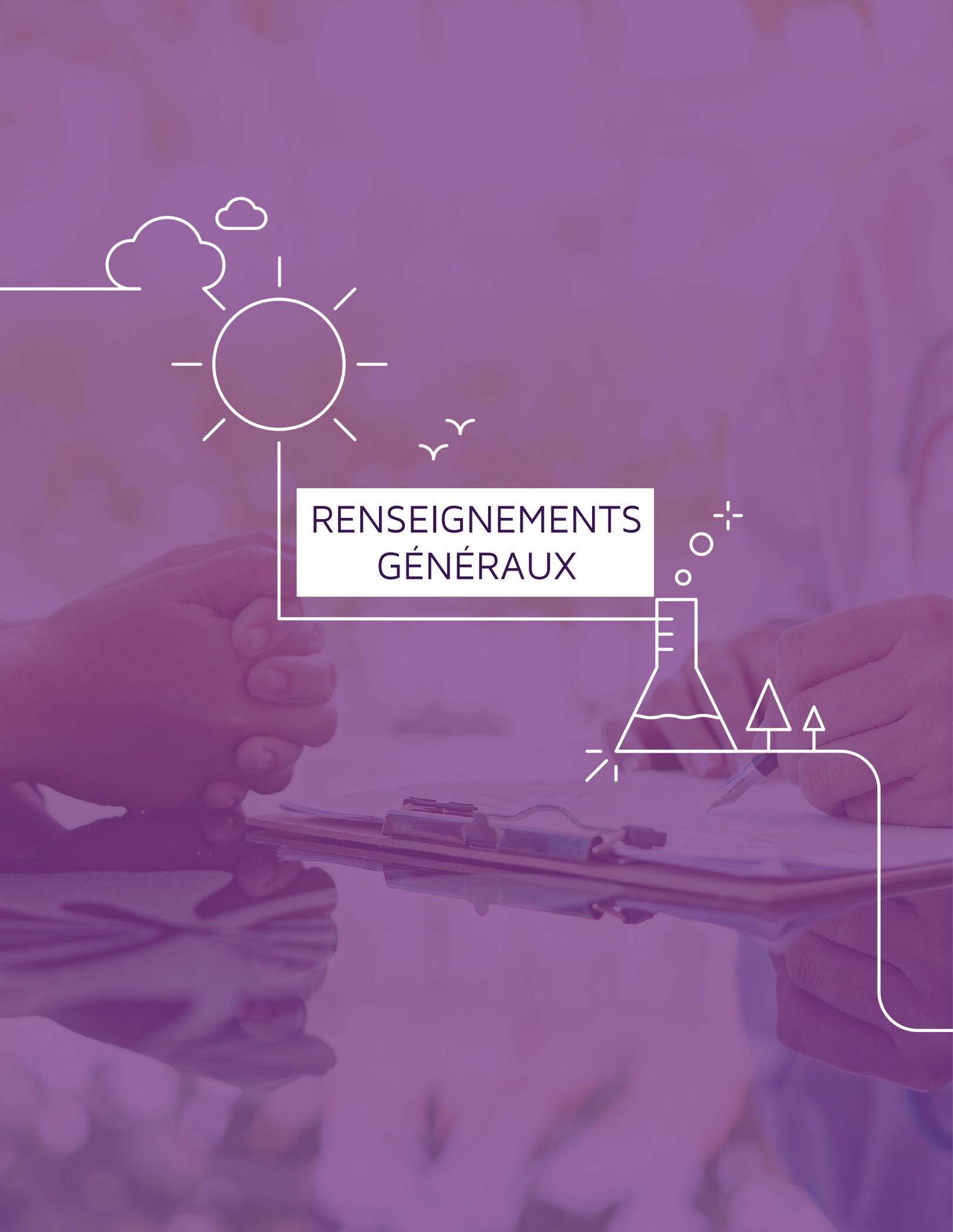
du remboursement de ces traitements. À l'instar de nombreux pays, le Canada s'est doté d'un système d'évaluation des technologies de la santé (ETS) afin de déterminer la valeur des nouveaux traitements et de faciliter à terme l'accès aux médicaments anticancéreux en les remboursant par l'intermédiaire des régimes publics d'assurance médicaments.

Par exemple, Santé Canada a la possibilité d'émettre un avis de conformité avec conditions (AC-C) pour accélérer la commercialisation de nouveaux médicaments prometteurs, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés de ceux-ci, dans les délais convenus. C'est ainsi que ce ministère a accordé un AC-C à plusieurs traitements anticancéreux novateurs dont l'utilisation est étayée par un corpus de données cliniques limité, mais dont les bienfaits cliniques sont prometteurs. Dans bon nombre de ces cas, il n'y avait aucune solution de rechange sur le marché canadien, et d'autres cas, le rapport risques-bienfaits associé au nouveau traitement était nettement meilleur que celui associé aux traitements existants[8].

Mais, le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) – le processus d'ETS mis en place au Canada pour l'évaluation des nouveaux médicaments anticancéreux – se prononce de plus en plus contre le remboursement des nouveaux traitements qui ont pourtant reçu un AC-C. Or, en cas de recommandation négative du PPEA, il est très peu probable, voire carrément impossible, que le processus d'inscription du médicament concerné sur les listes de médicaments remboursables

des régimes publics aboutisse. Ce problème est exacerbé par le fait que les assureurs privés ont de plus en plus tendance à se fier aux recommandations formulées aux régimes publics à l'issue des processus d'ETS pour prendre des décisions quant aux critères de remboursement de médicaments novateurs coûteux, qui sont en grande partie destinés au traitement du cancer.

Dans le présent livre blanc, nous soutenons que les lacunes actuelles en matière d'accessibilité des récents traitements novateurs contre le cancer privent effectivement de nombreux patients canadiens de traitements potentiellement salvateurs ou à tout le moins de la possibilité d'en bénéficier rapidement. Non seulement une telle situation est contraire à l'éthique, mais en plus, elle est évitable. Nous sommes conscients que l'abordabilité des traitements et la prescription de ceux-ci selon les indications sont tout aussi importantes que leur accessibilité. Cela dit, ces trois éléments ne sont pas incompatibles. Le PPEA et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) doivent trouver ensemble d'autres solutions que l'émission de recommandations négatives pour gérer plus efficacement l'incertitude liée à la valeur des nouveaux traitements. Nous sommes d'avis que la mise en place de nouveaux mécanismes permettant d'accélérer l'accessibilité des nouveaux traitements anticancéreux prometteurs est non seulement d'actualité, mais qu'elle est surtout essentielle – puisqu'elle permettra à des patients gravement malades d'avoir accès dans les plus brefs délais à diverses options thérapeutiques sûres et efficaces qui amélioreront leur qualité de vie et qui prolongeront leur espérance de vie.



RENSEIGNEMENTS
GÉNÉRAUX

Homologation des médicaments anticancéreux – Santé Canada

Pour qu'un médicament puisse être commercialisé au Canada, son fabricant doit soumettre une présentation de drogue nouvelle (PDN) à l'approbation de Santé Canada. Chaque PDN fait l'objet d'un examen rigoureux au terme duquel le médicament considéré ne sera homologué que s'il satisfait entièrement à tous les critères scientifiques en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité établis en vertu du Règlement sur les aliments et drogues[9].

Avant l'étape de la PDN, le fabricant et des chercheurs médicaux procèdent à une évaluation clinique approfondie du nouveau médicament. Cette évaluation comprend notamment des essais cliniques de phase I et II qui visent à évaluer la posologie optimale et l'efficacité potentielle du nouveau médicament, ainsi que les effets toxiques qui lui sont associés. En général, ces premiers essais sont suivis d'un essai contrôlé avec randomisation (ECR) de phase II ou III ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament à celle d'un traitement existant ou d'un placebo au sein d'une plus vaste population de patients. Dans le cas des essais sur les médicaments anticancéreux, ce sont souvent les traitements existants qui servent d'agent de comparaison en l'absence de traitement de référence. Il arrive aussi qu'un placebo soit utilisé dans certaines circonstances, notamment lorsque le traitement de référence se limite à de la surveillance ou que le nouveau médicament est employé en association avec un traitement existant, par exemple. Si les résultats de

son évaluation sont positifs, Santé Canada émet un avis de conformité (AC) à l'égard du nouveau médicament pour l'indication à l'étude. Ce processus d'évaluation réglementaire peut durer 1 à 2 ans selon le type de produit[10].

Le processus d'évaluation prioritaire peut être enclenché dans le cas des nouveaux médicaments prometteurs qui sont « indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies ou affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante pour lesquelles a) il n'y a pas de thérapies alternatives sur le marché canadien ou b) lorsque ce nouveau produit représente une amélioration importante du profil avantages/risques supérieure aux produits existants[11] ». Dans de tels cas, il se peut que ce soit un AC-C qui est émis. L'AC-C est une autorisation de mise en marché qui est accordée à un médicament pourvu que son fabricant réalise des études supplémentaires en vue de vérifier les bienfaits cliniques qui lui sont associés ou de satisfaire à d'autres conditions posées par Santé Canada[8]. Les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent obtenir l'évaluation prioritaire d'un nouveau médicament commencent généralement par présenter à Santé Canada les données des essais cliniques non comparatifs de phase I et II dans l'attente des résultats des ECR ou d'autres types d'études cliniques.



Près de la moitié des Canadiens
auront un cancer au cours de leur vie.



1 Canadien sur 4
mourra du cancer.

Financement public des médicaments anticancéreux – Évaluations des technologies de la santé (ETS) et régimes provinciaux d'assurance médicaments

L'autorisation de mise en marché d'un médicament accordée par Santé Canada ne garantit pas pour autant que celui-ci sera remboursé par les régimes d'assurance médicaments provinciaux et territoriaux. Les médicaments qui ont reçu un AC ou un AC-C font ensuite l'objet d'une évaluation des technologies de la santé (ETS) qui a pour but d'évaluer leur efficacité relative et les répercussions économiques et sociales de leur utilisation. L'ETS permet alors à chaque province ou territoire de décider de l'opportunité de rembourser le médicament aux bénéficiaires de son régime public d'assurance médicaments qui remplissent les conditions requises. Au Canada, les ETS sont effectuées par deux organismes indépendants sans but lucratif : l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)[12], qui formule des recommandations et des conseils en matière de remboursement à tous les régimes publics d'assurance médicaments provinciaux et territoriaux et à toutes les agences du cancer, à l'exception de ceux du Québec, et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)[13], qui remplit le même mandat que l'ACMTS auprès du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Les recommandations qui sont émises par ces deux organismes à l'égard du remboursement des nouveaux médicaments sont fondées sur des processus d'évaluation similaires.

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique ou un groupe sur le siège de la maladie (*disease site group*) lui présente une demande d'évaluation, l'ACMTS effectue des évaluations des bienfaits cliniques associés au nouveau médicament, des valeurs exprimées par les patients, du rapport coût-efficacité du médicament et de la faisabilité de son adoption au sein du système de santé canadien, qui sont fondées sur des données probantes.

C'est le PPEA que l'Agence utilise pour l'évaluation des médicaments anticancéreux, et le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), pour celle de toutes

les autres classes thérapeutiques[14]. Dans le cadre du PPEA, un comité d'experts en examen du PPEA (CEEP), qui est composé d'oncologues, d'un médecin qui n'exerce pas en oncologie, d'économistes de la santé, de pharmaciens, d'un hématologue et de représentants des patients, examine les analyses des données probantes relatives à l'efficacité clinique et au rapport coût-efficacité du nouveau médicament anticancéreux qui ont été effectuées par les groupes d'orientation du PPEA, tout en tenant compte des commentaires des groupes de défense des intérêts des patients, des cliniciens et du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA. Le CEEP publie alors une recommandation non contraignante sur laquelle les régimes publics d'assurance médicaments canadiens pourront se fonder pour prendre une décision quant au remboursement du médicament en question. Les décisions finales prises par chaque province ou territoire dépendent de divers facteurs qui leur sont propres (budget, priorités et considérations politiques) et qui peuvent donc varier considérablement d'une province ou d'un territoire à l'autre. En général, le processus d'évaluation du PPEA s'étale sur 3 à 8 mois[15].

Une fois que le PPEA a formulé sa recommandation finale, l'APP détermine s'il y a lieu de mener des négociations provinciales, territoriales ou fédérales communes sur le prix du nouveau médicament. Si elle décide d'aller de l'avant, le gouvernement fédéral et les provinces et territoires intéressés entameront des négociations confidentielles sur le prix du nouveau médicament avec le fabricant. Dès lors que les gouvernements participants et le fabricant seront parvenus à un accord, il appartiendra à chacun de ces gouvernements de prendre une décision définitive quant au remboursement du nouveau médicament par l'intermédiaire de son régime public d'assurance médicaments[16]. Il n'y a pas de délais prescrits pour les négociations entre l'APP et les entreprises pharmaceutiques, et les détails des ententes conclues entre eux ne sont pas rendus publics.

DERNIÈRES TENDANCES

QUI SE DÉGAGENT DES

RECOMMANDATIONS FORMULÉES

PAR LE PPEA EN MATIÈRE

DE REMBOURSEMENT

Depuis le début de l'année 2015, Santé Canada a émis des AC-C relatifs à de nombreux médicaments anticancéreux prometteurs à condition que leurs fabricants recueillent des données supplémentaires à l'appui de leur efficacité clinique. Les fabricants ont alors déposé des demandes d'évaluation reposant sur des données non comparatives prometteuses auprès du PPEA en vue d'enclencher le processus susceptible de garantir l'accès à ces médicaments et leur remboursement par les régimes publics d'assurance médicaments. Mais, dans de nombreux cas, le PPEA a émis des recommandations négatives quant au remboursement des médicaments en question, bien qu'ils aient été homologués. Pour mieux comprendre les raisons pour lesquelles le PPEA peut formuler une recommandation négative à l'égard des demandes d'évaluation qui sont étayées par des données non comparatives, nous avons analysé toutes les recommandations en matière de remboursement qu'il a rendues publiques jusqu'au 31 décembre 2017.

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017, le PPEA a émis des recommandations en matière de remboursement pour 101 demandes d'évaluation visant le remboursement de médicaments anticancéreux^[17]. Les demandes étayées par des données d'études cliniques non comparatives

étaient en minorité (20 %; 20 demandes sur 101; *tableau 1*). Quarante pour cent (40 %; 8 demandes sur 20) de ces demandes d'évaluation en vue d'un remboursement ont fait l'objet d'une recommandation positive. Les motifs qui sous-tendaient le plus souvent la décision du PPEA dans ces cas-là étaient les suivants : nécessité de répondre à un besoin important des patients, absence d'options thérapeutiques sûres ou efficaces sur le marché, population de patients cible de petite envergure et infaisabilité d'un ECR au sein de la population cible. Dans le cas des demandes d'évaluation pour lesquelles la recommandation du PPEA était négative (55 %; 11 demandes sur 20), cette décision était souvent justifiée par les motifs suivants : incertitude quant au bienfait clinique net du médicament puisque les données fournies sont non comparatives et ECR en cours au sein de la population cible ou faisabilité d'un ECR au sein de cette population. Enfin, le PPEA a émis une recommandation en demi-teinte en ce qui concerne une demande d'évaluation qui lui avait été soumise en 2016 en vue du remboursement du blinatumomab pour les traitements de 2^e et de 3^e intention de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : la recommandation était positive pour le traitement de 3^e intention et négative pour celui de 2^e intention.



Tableau 1 – Recommandations formulées par le PPEA à l’égard des demandes d’évaluation étayées par des données issues d’essais cliniques non comparatifs^[17]

MÉDICAMENT	REMBOURSEMENT DEMANDÉ	DATE DE LA RECOMMANDATION	RECOMMANDATION	MOTIFS DE LA DÉCISION
Crizotinib	CPNPC ALK+, stade avancé	4 octobre 2012	*Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
Brentuximab védotine	Lymphome hodgkinien, Tx de 3 ^e intention	29 août 2013	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Population cible de petite envergure • Absence d’autres options thérapeutiques • Infaisabilité d’un ECR
Brentuximab védotine	LAGC généralisé, Tx de 2 ^e intention	5 décembre 2013	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Forme agressive de la maladie • Absence d’autres options thérapeutiques efficaces non toxiques • Infaisabilité d’un ECR

Vismodegib	Carcinome basocellulaire, stade avancé	10 janvier 2014	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement de référence • Population cible de petite envergure • Infaisabilité d'un ECR
Bosutinib	LMC, Tx de 2e intention et Tx subséquents	21 avril 2015	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Option moins toxique que les traitements existants • Diminution du risque d'exacerbation des maladies concomitantes • Infaisabilité d'un ECR
Romidepsine	LTP, Tx de 2e intention, patients qui ne sont pas candidats à une greffe	19 mai 2015	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Forme agressive de la maladie • Absence d'autres options thérapeutiques efficaces • Population cible de petite envergure • Faisabilité d'un ECR, mais incertitude quant à son utilité pour la détermination de la valeur clinique
Aldesleukine	Mélanome, métastases en transit	22 juin 2015	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement de référence • Toxicité des traitements existants • Population cible de petite envergure
Pertuzumab	Cancer du sein, Tx de 1re intention	16 juillet 2015	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net attribuable à la question de la validité d'un critère de substitution • ECR en cours
Ponatinib	LMC / LAL Ph+, cas où les ITK ne sont pas appropriés	1er octobre 2015	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune autre option thérapeutique pour le sous-groupe pathologique • Effets toxiques pouvant être pris en charge • Infaisabilité d'un ECR
Céritinib	CPNPC ALK+, récidivant/réfractaire	3 décembre 2015	*Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
Blinatumomab	LAL, chez l'adulte, récidivante/réfractaire	1er avril 2016	*Négative (2e intention)	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
			Positive (3e intention)	<ul style="list-style-type: none"> • Population cible de petite envergure • Nombre limité d'options thérapeutiques à ce stade

Palbociclib	Cancer du sein, RE+/HER2-, Tx de 1 ^{re} intention	5 mai 2016	*Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
Olaparib	Cancer de l'ovaire, Tx d'entretien de 2 ^e intention	29 septembre 2016	*Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
Idéalalisib	Lymphome folliculaire, Tx de 3 ^e intention	29 septembre 2016	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • Faisabilité d'un ECR
Ibrutinib	MW, Tx de 2 ^e intention	3 novembre 2016	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • Faisabilité d'un ECR
Daratumumab	Myélome multiple, Tx de 4 ^e intention	1 ^{er} décembre 2016	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • Faisabilité d'un ECR
Vénétoclax	LLC, <i>del(17p)</i> , Tx de 2 ^e intention	1 ^{er} décembre 2016	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • Faisabilité d'un ECR
Alectinib	CPNPC, ALK+, SNC, récidivant	3 mars 2017	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • ECR en cours
Blinatumomab	LAL, enfants, Ph-, récidivante	23 août 2017	Positive	<ul style="list-style-type: none"> • Bienfait clinique net possible • Besoin criant d'options thérapeutiques pour une population cible de petite envergure
Dabrafénib + tramétinib	CPNPC, récidivant, mutation V600 du gène <i>BRAF</i>	17 novembre 2017	Négative	<ul style="list-style-type: none"> • Incertitude quant au bienfait clinique net du fait des limites inhérentes aux données probantes fournies • Faisabilité d'un ECR

*Le PPEA a formulé une recommandation positive quant au remboursement du médicament lorsque la demande d'évaluation en vue du remboursement lui a été soumise de nouveau et qu'elle était étayée cette fois par les résultats d'un ECR de phase III. ALK : anaplastic lymphoma kinase (kinase du lymphome anaplasique); CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; ECR : essai contrôlé avec randomisation; HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain); ITK : inhibiteur de tyrosine kinase; LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LMC : leucémie myéloïde chronique; LTP : lymphome T périphérique; MW : macroglobulinémie de Waldenström; Ph : chromosome Philadelphie; RE : récepteurs d'estrogènes; SNC : système nerveux central; Tx : traitement

À partir de 2015, le nombre de demandes d'évaluation présentées au PPEA qui étaient étayées par des données probantes issues d'études non comparatives a augmenté par rapport aux années précédentes (figure 1). Le taux de recommandations négatives a augmenté lui aussi : entre 2012 et 2014, 1 demande d'évaluation sur 4 (25 %) a fait

l'objet d'une recommandation négative, alors qu'il y en a 10 sur 16 (63 %) qui ont subi le même sort entre janvier 2015 et le 31 décembre 2017. La faisabilité d'un ECR est l'un des motifs de rejet des demandes d'évaluation en vue du remboursement qui sont invoqués de plus en plus souvent.

Figure 1 : Recommandations formulées à l'égard des demandes d'évaluation étayées par des données probantes issues d'essais non comparatifs

Remarque : La recommandation en demi-teinte qui a été émise en 2016 au sujet de la demande d'évaluation du blinatumomab a été comptée à 50 % comme une recommandation positive et à 50 % comme une recommandation négative.





FAISABILITÉ ET APPLICABILITÉ DES ESSAIS CONTRÔLÉS AVEC RANDOMISATION (ECR)

Les ECR ont longtemps été considérés comme « la référence » en matière de collecte de données médicales empiriques – c'est-à-dire des sources de données probantes fiables sur les traitements qui seront les plus bénéfiques pour les patients. Toutefois, la réalisation d'un ECR en vue de l'évaluation d'une nouvelle intervention thérapeutique n'est pas toujours possible ou appropriée, ni même envisageable d'un point de vue éthique. En général, les participants aux ECR sur les médicaments anticancéreux sont répartis au hasard pour recevoir soit le traitement expérimental, soit le traitement de référence. Dans les cas où il n'y a pas de traitement de référence, il se peut qu'un traitement existant soit retenu comme agent de comparaison. Les diverses phases des ECR, telles que le recrutement des patients, le suivi et l'analyse des données, s'étalent souvent sur de longues années. La tâche se complexifie lorsqu'il s'agit d'évaluer des médicaments destinés au traitement de cancers rares ou de sous-types moléculaires distincts. D'abord, dans ce cas, le nombre de participants admissibles à l'ECR est limité par deux facteurs : le faible nombre de patients qui sont atteints de la maladie à l'étude et les critères de sélection stricts qui sont appliqués. Ensuite, dans le cas des ECR sur les cancers au stade avancé, les chances d'admissibilité des patients peuvent s'amenuiser encore plus en raison de la détérioration de leur état de santé. Sans compter qu'il est souvent difficile de trouver

au sein des populations de patients qui ont de lourds antécédents thérapeutiques des participants potentiels qui n'ont jamais reçu le traitement de comparaison prévu dans le cadre de l'ECR. Enfin, étant donné que de nombreux essais sont menés en même temps auprès de la même population de patients, le nombre de patients qu'il est possible de recruter pour chacun de ces essais est limité.

Ces contraintes sont exacerbées au fur et à mesure que le paradigme de traitement du cancer est réorienté vers la médecine personnalisée, ou médecine de précision, dans le cadre de laquelle les caractéristiques particulières de la tumeur et les autres problèmes de santé de chaque patient influent de plus en plus sur le choix du traitement. En conséquence, il faut parfois tabler sur la coordination et la coopération de douzaines de centres d'étude répartis dans de nombreux pays pour recruter suffisamment de patients pour mener un ECR qui permettra d'évaluer dans quelle mesure le médicament à l'étude améliore les résultats relatifs aux critères d'évaluation importants, à savoir la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), et ce processus peut prendre des années. Dans le cas des domaines thérapeutiques qui évoluent rapidement, comme l'oncologie, les résultats de nombreux ECR ne sont plus d'actualité avant même d'avoir été publiés, et les conclusions qui en ont été tirées ne s'appliquent plus.

Le fait que les entreprises pharmaceutiques ne manifestent aucun intérêt pour les domaines thérapeutiques dans lesquels les profits potentiels sont relativement maigres compte également parmi les obstacles à la réalisation des ECR, en particulier de ceux qui portent sur les cancers rares. C'est qu'au fil du temps les ECR sont devenus de vastes entreprises bureaucratiques et corporatives, qui supposent des investissements considérables dans la conception des projets de recherche, les soins prodigués aux patients, la tenue de dossiers, l'évaluation du respect des normes d'éthique et les analyses statistiques. Dans bien des cas, les entreprises pharmaceutiques soumettent une PDN à Santé Canada après avoir obtenu l'homologation du médicament en question aux États-Unis et au sein de l'Union européenne. Lorsqu'un nouveau médicament est homologué dans ces deux régions sur la base de données provenant uniquement d'essais cliniques non comparatifs, il est peu probable que le fabricant mène par la suite un ECR sur l'indication approuvée.

Ce problème s'est clairement posé dans le cas de plusieurs demandes d'évaluation étayées par des données probantes issues d'essais cliniques non comparatifs qui ont été présentées récemment au PPEA. Par exemple, ce dernier a émis une recommandation négative à l'égard du remboursement de l'ibrutinib pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW), une forme de lymphome non hodgkinien rare et incurable[18]. Le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA a déclaré que le taux de SSP à 2 ans de 69 % et le taux de SG de 95 % observés lors de l'essai non comparatif de phase II sur ce médicament témoignaient d'une excellente maîtrise de la maladie au sein d'une population de patients qui avait de lourds antécédents thérapeutiques. Il a noté également que « le traitement de 2^e intention est souvent administré par voie intraveineuse, que son efficacité en matière de SSP est relativement limitée et qu'il peut entraîner des effets toxiques considérables (plus particulièrement, une dépression médullaire), et que de nouveaux traitements associés à de forts taux de réponse et de SSP seraient très utiles, en particulier s'ils sont administrés par voie orale »[19].

Le CEEP a constaté que l'ibrutinib est capable de maîtriser les symptômes de la maladie tout en entraînant moins d'effets secondaires toxiques que les traitements existants et qu'il est offert sous la forme d'un comprimé facile à administrer à domicile, un facteur extrêmement important aux yeux des patients. Mais, il a invoqué entre autres le fait qu'aucun ECR de phase III n'avait été mené sur ce

médicament, alors que ce type d'essai est réalisable, pour justifier la recommandation négative qu'il a formulée. Selon le rapport produit par le GOC, le taux d'incidence annuel de la MW est d'environ 5 cas pour 1 million de personnes au Canada[19]; par conséquent, il est difficile de recruter suffisamment de patients pour évaluer les effets de l'ibrutinib sur les critères d'évaluation clinique importants dans le cadre d'un ECR, même si cet ECR est d'envergure internationale. Le GOC a indiqué que, dans le cas de la MW, les décisions thérapeutiques étaient largement fondées sur les données d'études de phase II non contrôlées et sur les antécédents thérapeutiques des patients, et qu'il était donc difficile de comparer les agents offerts sur le marché aux nouveaux traitements. Il a ajouté qu'il n'y avait aucun traitement de référence contre la MW récidivante, ce qui limitait les possibilités de comparer l'ibrutinib à un seul agent de comparaison dans ce contexte thérapeutique[19].

Le daratumumab, administré en association avec la dexaméthasone, a lui aussi récemment fait l'objet d'une recommandation négative de la part du PPEA concernant son utilisation pour le traitement de 4^e intention du myélome multiple[20]. Le CEEP a fait observer qu'il y avait moyen de réaliser un ECR de phase III visant à comparer l'efficacité du daratumumab à celle des options thérapeutiques disponibles ou des meilleurs soins de soutien, vu le nombre de patients atteints d'un myélome multiple qui en étaient à l'étape de la séquence thérapeutique à l'étude. À l'inverse, les cliniciens et les parties prenantes qui défendaient les intérêts des patients ont indiqué dans leurs commentaires, qui allaient dans le même sens que l'évaluation du GOC, qu'il était impossible de mener un essai visant à comparer le daratumumab aux meilleurs soins de soutien pour des raisons pragmatiques et éthiques, puisque les patients refuseraient probablement de participer à une étude au cours de laquelle ils pourraient ne pas recevoir de traitement actif et qu'ils opteraient plutôt pour un essai clinique garantissant l'administration d'un autre agent potentiellement efficace[20]. Le GOC a précisé quant à lui qu'il serait inacceptable d'un point de vue éthique de recruter des patients pour un essai ayant pour but de comparer le daratumumab aux meilleurs soins de soutien, étant donné que les effets toxiques et le manque d'efficacité des soins de soutien proposés s'étaient révélés néfastes pour les patients[21]. Mais le CEEP n'est pas revenu pour autant sur sa recommandation négative initiale : il a réaffirmé qu'il y avait un équilibre clinique dans ce contexte thérapeutique et que la réalisation d'un ECR pouvait donc se justifier[20].



Le processus d'évaluation réglementaire peut s'étaler sur 1 à 2 ans.



Le cancer est la principale cause de mortalité au Canada (30,2 % des décès).

CONSÉQUENCES DES REJETS DES
DEMANDES DE REMBOURSEMENT
ET DES RETARDS DANS LE
PROCESSUS D'ÉVALUATION
SUR LES PATIENTS



Vraisemblablement, il faut qu'un médicament ait fait l'objet d'une recommandation positive du PPEA pour que l'APP entame des négociations concernant son prix. En effet, l'APP a décidé « de ne pas enclencher de processus de négociations collectif ou individuel à l'échelle provinciale et territoriale » dans les cas où des entreprises pharmaceutiques ont demandé à négocier avec elle malgré la recommandation négative émise par le PPEA[22]. C'est donc dire qu'il est très peu probable que les médicaments pour lesquels le PPEA formule une recommandation négative soient remboursés par les régimes publics d'assurance médicaments. En date du 31 décembre 2017, seuls 5 médicaments anticancéreux dont la demande d'évaluation initiale avait fait l'objet d'une recommandation négative à l'époque où leur utilisation n'était étayée que par des données non comparatives ont fini par recevoir une recommandation positive après la présentation d'une seconde demande, étayée cette fois par des données d'ECR. Or, la présentation de ces nouvelles demandes a retardé l'accès à ces médicaments : les délais pouvaient atteindre jusqu'à 515 jours[23-25]. Qui plus est, les patients n'auront jamais accès aux médicaments qui n'ont pas été évalués dans le cadre d'un ECR.

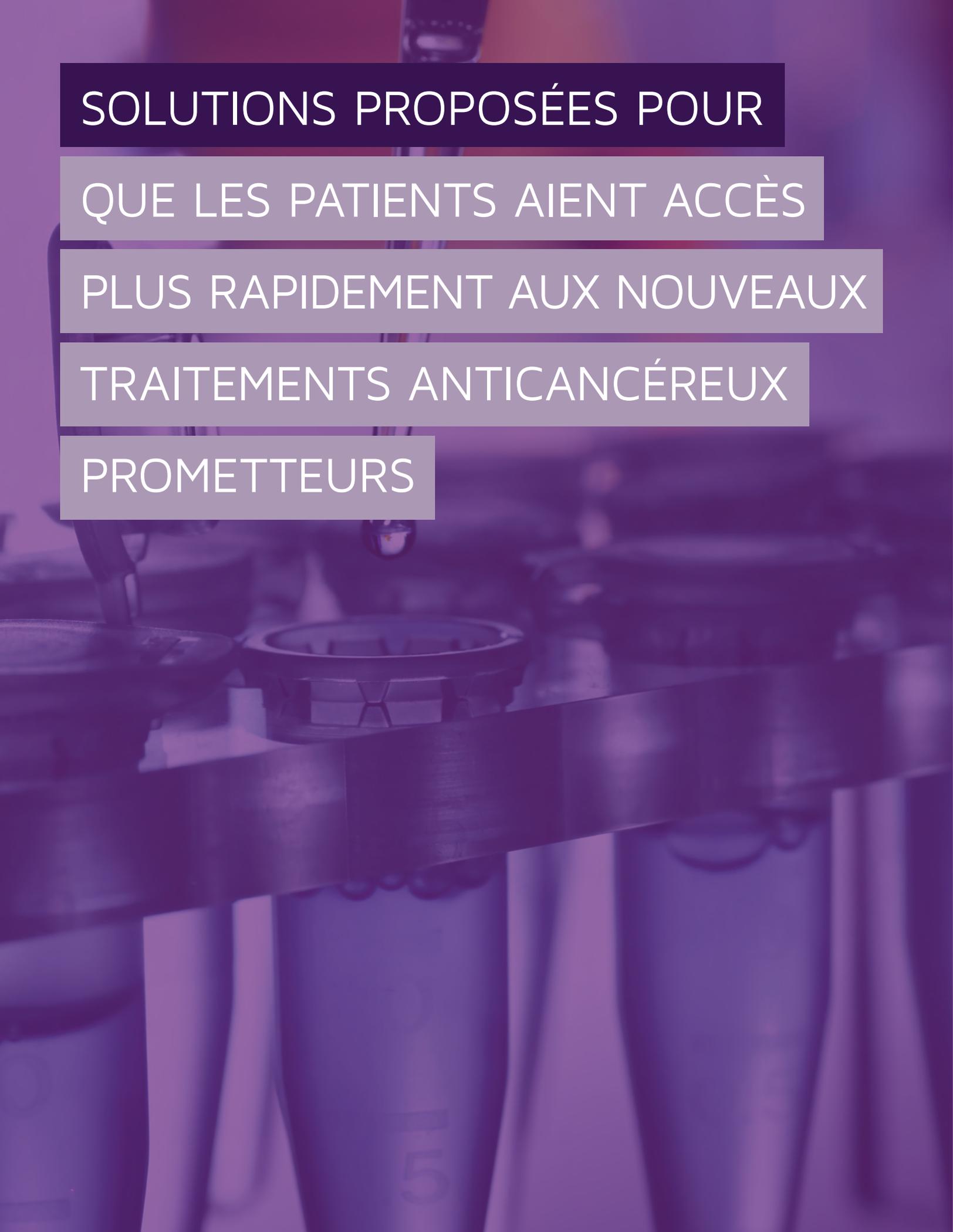
Le rejet des demandes d'évaluation visant le remboursement des nouveaux médicaments et les facteurs qui retardent le remboursement de ces médicaments ont de profondes répercussions sur les patients. Prenons le cas par exemple du cancer de l'ovaire, qui est le cancer féminin le plus meurtrier au Canada. Plus de la moitié des femmes qui en sont atteintes succombent à cette maladie au cours des 5 ans qui suivent l'établissement du diagnostic, et les nouveaux traitements sont rares dans ce domaine thérapeutique[1]. En fait, au cours des 5 dernières années, seuls 2 nouveaux médicaments destinés au traitement du cancer de l'ovaire ont fait l'objet de demandes d'homologation et d'évaluation en vue de leur remboursement au Canada[17]. L'olaparib est un traitement d'entretien ayant des effets positifs sur la SSP qui est le bienvenu pour les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

À la suite de son homologation par Santé Canada, le PPEA a émis en septembre 2016 une recommandation négative concernant son remboursement en invoquant l'incertitude liée aux données cliniques non comparatives fournies à l'appui de la demande d'évaluation[26]. Or, les demandes d'évaluation de l'olaparib qui ont été présentées dans 25 autres pays sur la base de ces données ont abouti à son inscription sur les listes de médicaments remboursables de ces pays. Finalement, en septembre 2017, le PPEA a formulé une recommandation positive à l'égard du remboursement de ce médicament après avoir évalué une nouvelle demande d'évaluation qui, elle, était étayée par les données d'un ECR. Mais, pendant les 12 mois qui se sont écoulés entre ces deux décisions, de nombreuses femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire n'ont pas eu accès à ce traitement au Canada. On ne saurait trop insister sur l'importance de la SSP et la valeur de la prolongation de la rémission au sein de cette population de patientes. Les femmes qui ont reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire savent qu'elles ne survivront pas à leur

maladie, mais elles espèrent prolonger leur espérance de vie de quelques mois, voire de quelques années. Grâce à ce traitement d'entretien administré à domicile par voie orale, l'anxiété extrême qu'elles ressentent à la perspective d'une récurrence diminuera, bon nombre d'entre elles seront en mesure de reprendre le travail, et les autres pourront continuer à se consacrer à d'autres aspects de leur vie qui leur tiennent à cœur. Il va sans dire que la valeur de ce nouveau traitement est indéniable, compte tenu du pronostic particulièrement sombre associé au cancer de l'ovaire et du fait qu'il y a eu très peu de progrès thérapeutiques dans ce domaine.

Les patients atteints d'un cancer du poumon ont eux aussi fait les frais des recommandations négatives du PPEA en matière de remboursement. Selon les estimations, il y aurait eu 28 600 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 100 décès attribuables à cette maladie au Canada en 2017, et le taux de survie à 5 ans ne serait que de 18 % [1]. Heureusement, des progrès considérables sont réalisés quant au traitement de cette maladie redoutable, et en général, les décisions relatives au traitement de 1^{re} intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé dépendent désormais des résultats de la recherche de mutations activatrices. Certains patients peuvent bénéficier d'un traitement ciblé, mais toutes les lacunes thérapeutiques n'ont pas encore été comblées dans le domaine : il faut encore améliorer les options thérapeutiques offertes aux patients qui présentent d'autres profils moléculaires que ceux qui sont ciblés actuellement.

En 2017, Santé Canada a approuvé l'utilisation du dabrafénib en association avec le tramétinib pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* qui a évolué à la suite d'un traitement à action générale. Quelque 1 à 2 % des patients atteints d'un CPNPC sont porteurs d'une mutation du gène *BRAF*. Malgré les résultats impressionnants de l'essai clinique à l'appui de l'utilisation de ce traitement d'association, le PPEA a émis une recommandation négative à l'égard de son remboursement. La décision prise par le CEEP était motivée par les incertitudes qui persistent quant au bienfait clinique net du traitement en raison des limites inhérentes aux données probantes fournies et par le fait qu'il était possible de mener un ECR[27]. Le GOC a indiqué pour sa part que « les données cliniques probantes présentées témoignaient de l'évolution du corpus de données probantes sur la médecine personnalisée du cancer du poumon et d'autres types de cancers ». Il a ajouté que « la décision actuelle portait préjudice aux Canadiens, puisqu'elle les empêchait d'avoir accès à des traitements personnalisés et à des options thérapeutiques susceptibles d'améliorer leurs résultats thérapeutiques ». Par ailleurs, le GOV n'était pas du même avis que le CEEP, qui a conclu à la possibilité de réaliser un ECR au sein de cette population de patients de petite envergure, puisqu'il a fait remarquer qu'il n'y aurait jamais d'ECR au sein de cette population de patients[28]. En définitive, les patients canadiens qui sont atteints d'un cancer du poumon n'auront peut-être jamais accès à ce traitement d'association.

A laboratory setting with a purple tint. In the foreground, several test tubes are visible, some containing a light-colored liquid. A pipette is positioned above one of the test tubes, with a small droplet of liquid falling into it. The background is slightly blurred, showing more laboratory equipment.

SOLUTIONS PROPOSÉES POUR

QUE LES PATIENTS AIENT ACCÈS

PLUS RAPIDEMENT AUX NOUVEAUX

TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

PROMETTEURS

L'évaluation de la valeur d'un nouveau traitement à partir de données d'études cliniques non comparatives comporte des limites fondamentales, et ce, quelle que soit la méthode employée. Cela dit, force est de constater que le programme d'évaluation clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de certains cancers, en particulier les cancers rares, les tumeurs caractérisées par des profils moléculaires particuliers et les cancers pour lesquels il n'y a pas de traitement de référence, s'arrête de plus en plus souvent au stade des essais non comparatifs de petite envergure. Par conséquent, il est nécessaire de mettre en place des mécanismes d'évaluation qui, en favorisant l'accès à de nouveaux traitements prometteurs dans les plus brefs délais tout en tenant compte des incertitudes à long terme quant à leur valeur, permettront aux patients canadiens atteints de cancer de bénéficier de traitements potentiellement efficaces quand ils en auront besoin.

Recommandations en faveur du remboursement accordées sous réserve de l'obtention de données probantes supplémentaires

En mars 2016, l'ACMTS a publié un nouveau cadre de référence pour les catégories de recommandations utilisées par les évaluateurs du PCEM et du PPEA, après avoir mené des consultations auprès de nombreuses parties prenantes[29]. Voici les trois types de recommandations que le PPEA peut désormais formuler selon ce nouveau cadre de référence à l'issue des délibérations portant sur la demande d'évaluation d'un nouveau médicament :

- **rembourser;**
- **rembourser selon certains critères ou conditions cliniques;**
- **ne pas rembourser.**

En cas de recommandation en faveur du remboursement d'un médicament, le CEEP recommande presque toujours que celui-ci soit accordé sous réserve d'une réduction du prix. Cette condition a été appliquée aussi bien dans le cas des recommandations positives à l'égard de demandes d'évaluation étayées par des données probantes d'ECR que dans celui des recommandations positives à l'égard de demandes d'évaluation étayées par des données d'études non comparatives. En outre, le CEEP a commencé à préciser certains critères cliniques ou d'autres conditions régissant le remboursement des médicaments dans les recommandations qu'il formule. Ainsi, le cadre de référence révisé prévoit que, dans les cas où les données cliniques et pharmacoéconomiques probantes sont entachées d'incertitude, mais que le nouveau traitement vient répondre à un besoin médical important qui n'était pas satisfait jusque-là, le remboursement peut être recommandé sous réserve de l'obtention de données probantes supplémentaires dans un contexte de pratique clinique

réel. Précisons que cette condition n'a pas encore été posée jusqu'ici. Une recommandation positive assortie d'une telle condition favoriserait un remboursement temporaire du médicament concerné pendant que le fabricant règle la question de l'incertitude liée à la valeur clinique de ce médicament telle qu'elle est perçue par le PPEA. Il faudrait que le PPEA, l'APP et les payeurs publics établissent les politiques et les règles relatives à la collecte des données probantes dans de telles circonstances. De plus, il faudrait probablement modifier le processus de négociation des prix de l'APP et adopter d'autres stratégies d'établissement des prix et de remboursement dans la foulée.

En Angleterre, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a récemment modifié dans ce sens le cadre de référence qui régit la formulation de recommandations au terme des ETS[30]. Désormais, lorsqu'un médicament est susceptible de répondre aux critères d'accessibilité usuels, mais qu'une grande incertitude clinique pèse sur son utilisation, les patients peuvent y avoir accès plus rapidement grâce au *Cancer Drug Fund* (CDF). Plus précisément, le médicament est accessible par l'intermédiaire de ce fonds pendant que le fabricant réunit des données probantes supplémentaires pour lever les principales incertitudes cliniques qui persistent quant à son utilisation et démontrer qu'il est efficace chez les patients anglais. Le fabricant et le *National Health Service* (NHS) conviennent alors des modalités de collecte des données et des ententes commerciales qui sont appliquées durant cette période d'accessibilité réglementée. La période de collecte des données est limitée, et les données recueillies doivent pouvoir servir de base à une mise à jour de la recommandation initiale formulée par le NICE.



En moyenne, 565 Canadiens reçoivent un diagnostic de cancer chaque jour.



Il faut parfois des années pour coordonner les centres d'études qui participeront à un ECR.

Collecte et diffusion de données probantes générées dans un contexte de pratique clinique réel

Certes, il est utile de générer des données cliniques définitives ou plus robustes pour lever les incertitudes quant à la valeur d'un médicament, mais il est également possible de recueillir des données dans un contexte de pratique clinique réel pour ce faire. Des possibilités de collaboration entre les parties intéressées pourraient être mises à profit à cette fin, de façon à ce que les recommandations formulées par le PPEA, et les données sur lesquelles elles sont fondées, demeurent valables et proches des réalités thérapeutiques au fil du temps. Les agences provinciales du cancer ont déjà commencé à réunir des données probantes générées dans un contexte de pratique clinique réel, à partir des données répertoriées systématiquement dans les bases de données administratives sur la santé et les registres de patients, afin qu'elles puissent être utilisées dans cette perspective d'élimination de l'incertitude clinique. C'est ainsi qu'en 2011, le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario a mis en place le Programme de collecte de données (PCD) sur les médicaments anticancéreux. Ce programme a pour but de lever les incertitudes liées aux données cliniques sur les médicaments qui sont remboursés par le régime public pour le traitement de populations de patients particulières et aux données relatives au rapport coût-efficacité de ces médicaments en recueillant et en analysant des données obtenues auprès de patients cancéreux dans un contexte de pratique clinique réel[31]. D'autres agences provinciales du cancer, telles que les Alberta Health Services (Services de santé de l'Alberta) et la British Columbia Cancer Agency (BC Cancer; agence du cancer de la Colombie-Britannique) tiennent à jour d'imposantes bases de données comprenant de vastes corpus de données cliniques, qui pourraient également être utilisées pour l'évaluation des nouveaux traitements contre le cancer[32,33]. De même, certains réseaux de chercheurs canadiens ont créé des registres portant précisément sur certains types de cancers afin de favoriser les travaux de recherche visant à améliorer le traitement et la prise en charge de ces maladies[34,35]. En somme, grâce aux ressources et aux programmes qui sont déjà en place, la multiplication des échanges d'information entre les agences provinciales du cancer et les réseaux de recherche pourrait faciliter la collecte de données solides générées dans un contexte de pratique clinique réel, qui permettraient de lever les incertitudes persistant quant à la valeur des nouveaux traitements prometteurs.

Engagement collectif des parties prenantes

En cette période de transition où le système de santé passe à un nouveau modèle de prestation de soins de santé axé sur les résultats thérapeutiques, il incombe aux patients, aux médecins, aux chercheurs, à Santé Canada, aux agences de santé pancanadiennes, aux agences provinciales du cancer et aux entreprises pharmaceutiques de collaborer à l'établissement de normes et mesures qui garantiront, d'une part, les meilleurs résultats thérapeutiques possible et, d'autre part, la viabilité et l'abordabilité du système de santé. La participation active de toutes ces parties prenantes à la définition des résultats thérapeutiques importants et à l'établissement de systèmes de collecte et d'échanges de données à l'échelle provinciale et territoriale et à l'échelle nationale favorisera à terme une utilisation plus efficace et plus efficiente des ressources de santé et une amélioration des résultats obtenus par les patients.



CONCLUSION

Non seulement les médicaments anticancéreux novateurs ont entraîné une hausse des taux de survie des patients et une amélioration sans précédent de la santé humaine, mais en plus ils recèlent des possibilités de transformation du paradigme de traitement du cancer tout à fait remarquables. Les découvertes scientifiques viennent enrichir les réserves de médicaments anticancéreux productives qui existent actuellement et aboutissent à la mise au point de traitements destinés à de nombreuses populations de patients qui n'avaient que peu d'options à leur disposition jusqu'à tout récemment. Et pourtant, il est de plus en plus difficile pour un grand nombre de Canadiens atteints de cancer d'avoir accès à ces nouveaux traitements indispensables.

Santé Canada, qui a adhéré à cette dynamique d'innovation, a prévu des mécanismes pour accélérer le processus d'homologation des nouveaux traitements anticancéreux prometteurs. En revanche, le PPEA a formulé des recommandations négatives à l'égard du remboursement de bon nombre d'entre eux, en invoquant dans ses conclusions les incertitudes qui persistent quant à la valeur de ces traitements. Certes, il peut sembler raisonnable de multiplier les exigences relatives aux données probantes à présenter avant l'utilisation d'un médicament afin de vérifier qu'il est doté d'un profil d'efficacité clinique et d'un rapport coût-efficacité favorables et de réduire ainsi la marge d'incertitude le concernant, mais les patients, eux, ne peuvent pas attendre. C'est pour cette raison qu'il est important de ne pas refuser ni retarder le remboursement d'un médicament lorsque les données disponibles sont suffisantes pour définir son profil d'efficacité et d'innocuité au sein d'une population de patients vulnérables.

Nous demandons instamment au PPEA de modifier le cadre de référence qu'il utilise actuellement pour formuler ses recommandations en matière de remboursement et de collaborer avec les patients, les oncologues, les entreprises pharmaceutiques et les payeurs à la mise en place de mécanismes qui permettront aux personnes atteintes de cancer d'avoir plus facilement accès à des options thérapeutiques efficaces. En l'occurrence, le maintien du statu quo ne servira qu'à creuser l'écart entre les patients qui ont besoin de nouvelles options thérapeutiques et ceux qui en reçoivent effectivement et il réduira de ce fait la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints de cancer.

1. Comité directeur des statistiques canadiennes sur le cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017*. 2017. Toronto (Ontario).
2. Karachaliou N, et al. *The combination of checkpoint immunotherapy and targeted therapy in cancer*. *Ann Transl Med* 2017;5(19):388.
3. Salles G, et al. *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. *Adv Ther* 2017;34(10): 2232-73.
4. Swain SM, et al. *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet Oncol* 2013;14(6): 461-71.
5. Yun S, et al. *Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(6): e85-94.
6. Herbst RS, et al. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. *The Lancet* 387(10027):1540-50.
7. Moreau P, et al. *Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Among Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy Based on Previous Treatment Exposure: Updated Analysis of Pollux*. *Blood* 2016;128(22):489.
8. Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. *Avis de conformité avec conditions (AC-C) (Produits thérapeutiques)*. 2007. Accessible en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/avis-conformite-conditions-produits-therapeutiques.html>. Consulté le 13 novembre 2017.
9. Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. *Comment les médicaments sont examinés au Canada*. 2015. Accessible en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>. Consulté le 13 novembre 2017.
10. Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. *Avis de conformité – Médicaments*. 2014. Accessible en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite.html>. Consulté le 13 novembre 2017.
11. Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Évaluation prioritaire des présentations de drogues*. 2012. Accessible en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/evaluation-prioritaire/intention-industrie-presentations-drogues.html>. Consulté le 13 novembre 2017.
12. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *À propos de l'ACMTS*. 2017. Accessible en ligne : <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts>. Consulté le 13 novembre 2017.
13. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *À propos de l'Institut*. 2017. Accessible en ligne : <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html>. Consulté le 13 novembre 2017.
14. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Fonctionnement du PPEA*. 2017. Accessible en ligne : <https://cadth.ca/fr/ppea/fonctionnement>. Consulté le 13 novembre 2017.
15. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Procédures du PPEA*. 2017.
16. Le Conseil de la Fédération. *Alliance pancanadienne pharmaceutique*. 2017. Accessible en ligne : <http://www.pmprovincesterritoires.ca/alliance-pancanadienne-pharmaceutique-app/>. Consulté le 13 novembre 2017.
17. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Trouver un rapport d'évaluation (PPEA)*. 2017.



18. Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP), *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenstrom's Macroglobulinemia*. 2016. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
19. Groupe d'orientation clinique du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux, *pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenstrom's Macroglobulinemia*. 2016. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
20. Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP), *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation for Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma*. 2016. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
21. Groupe d'orientation clinique du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux, *pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma*. 2016. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
22. MORSE Consulting. *pCPA Update as of October 31, 2017*. 2017. Accessible en ligne : <http://morseconsulting.ca/pcpa-update-october-31-2017/>. Consulté le 13 novembre 2017.
23. Milenkowski R, YS, Shum D. *Phase II Clinical Evidence in Canadian Oncology Health Technology Assessment Recommendations*. 2017. Symposium 2017 de l'ACMTS.
24. Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux. *Ibrance for Advanced Breast Cancer – Details*. 2016. Accessible en ligne : <https://www.cadth.ca/fr/ibrance-advanced-breast-cancer-details>. Consulté le 10 septembre 2017.
25. Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux. *Ibrance pour le cancer du sein avancé – Détails*. 2017. Accessible en ligne : <https://www.cadth.ca/fr/ibrance-pour-le-cancer-du-sein-avance-details>. Consulté le 20 septembre 2017.
26. Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP), *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation for Olaparib (Lynparza) for Ovarian Cancer*. 2016. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
27. Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP), *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (PERC) Final Recommendation for Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) for Non-Small Cell Lung Cancer*. 2017. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
28. Groupe d'orientation clinique du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux, *pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) for Non-Small Cell Lung Cancer*. 2017. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Toronto (Ontario).
29. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Recommendation Framework for CADTH Common Drug Review and pan-Canadian Oncology Drug Review Programs*. 2016. Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux.
30. National Institute for Health and Care Excellence. *Cancer Drugs Fund*. Accessible en ligne : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund>. Consulté le 24 janvier 2018.
31. Action Cancer Ontario. *Programme de collecte de données (PCD)*. Accessible en ligne : <https://www.cancercareontario.ca/fr/traitements-contre-le-cancer/chimiotherapie/financement-remboursement/programme-collecte-donnees>. Consulté le 23 janvier 2018.
32. Alberta Health Services. *AHS Strategy for Clinical Health Research, Innovation and Analytics 2015-2020*. 2015.
33. Provincial Health Services Authority. *BC Cancer Registry*. Accessible en ligne : <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/bc-cancer-registry>. Consulté le 22 janvier 2018.
34. Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada. *Canadian Kidney Cancer Information System*. 2017. Accessible en ligne : <https://www.kcrnc.ca/ckcis/>. Consulté le 23 janvier 2018.
35. Myélome Canada. *Base de données canadienne sur le myélome multiple du RRCM*. 2018. Accessible en ligne : <https://www.myelomacanada.ca/le-reseau-de-recherche-de-myelome-canada/base-de-donnees-du-rrmc>. Consulté le 23 janvier 2018.