

Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur

État des lieux et bilan du projet pilote

Septembre 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Le présent document a été approuvé par le conseil d'administration de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 21 juin 2012. Il a été rédigé à la suite du rapport du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie en ligne sur le site Web de l'INESSS.

Crédits et remerciements

Ce document présente l'état des réflexions et le bilan du projet pilote de l'INESSS, qui a été réalisé avec le concours du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie, sous la présidence du **D' Stéphane P. Ahern**. La composition élargie de ce comité est décrite à l'annexe 1, qui nomme également toutes les personnes qui ont grandement contribué aux travaux. Les présentes avancées n'auraient pu être possibles sans l'expertise et le dévouement indéfectible des membres du comité au cours des derniers mois. L'INESSS les en remercie chaleureusement.

Le présent document est également le fruit de consultations ciblées avec des experts, des cliniciens et des partenaires, dont la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), les Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D), le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM), l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'INESSS souhaite les remercier pour leur collaboration et leur ouverture.

Finalement, nous tenons à remercier particulièrement la Commission de l'éthique en science et en technologie pour sa contribution au volet éthique et sociétal du présent rapport.

AUTEURS :

Brigitte Laflamme, conseillère spéciale, dossier oncologie, INESSS

Dima Samaha, Pharm. D., M.A.S. (économie et management de la santé), conseillère - innovation et relations extérieures, INESSS

Kim Tardif, conseillère en communication, INESSS

EN COLLABORATION AVEC :

Julien Baril, économiste, INESSS

Reiner Banken, M.D., M. Sc., directeur général associé aux relations extérieures, partenaires et réseaux, INESSS

Dan Cooper, B. Pharm., Ph. D., pharmacien, conseiller scientifique principal en pharmacoéconomie, Direction de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Diane Guilbault, directrice des communications et du transfert de connaissances, INESSS

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

SOUS LA SUPERVISION DE :

Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., secrétaire générale et directrice générale associée au développement organisationnel et aux médicaments, INESSS

Avec l'étroite collaboration de **Stéphane P. Ahern**, M.D., Ph. D., interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, et président du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI).

Nous remercions mesdames Mylène Chartier ainsi que Delphine Joseph pour leur soutien administratif.

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Centre de services partagés (CSPQ)

Coordination

Véronique Baril

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Déclaration d'intérêts

L'Institut ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins du présent avis.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-66014-9 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-66013-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur. État des lieux et bilan du projet pilote. Rapport rédigé par Brigitte Laflamme, Dima Samaha, Kim Tardif et coll., sous la supervision de Lucie Robitaille et Stéphane P. Ahern. Montréal, Qc : INESSS; 2012. 38 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	i
INTRODUCTION.....	1
1 LE CANCER, UNE PRIORITÉ GOUVERNEMENTALE ET UN ENJEU POUR L'INNOVATION.....	2
2 L'ACCESSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS AU QUÉBEC, UNE COMPARAISON AVEC LES AUTRES PROVINCES CANADIENNES.....	3
3 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DES TRAVAUX.....	4
3.1 Première avenue : un élargissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription.....	4
3.1.1 Un enrichissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription.....	4
3.1.2 De nouvelles étapes en lien avec les fabricants pour les médicaments.....	5
3.1.3 Une participation citoyenne enrichie.....	6
3.1.4 Des règles d'utilisation pour certains médicaments.....	6
3.2 Deuxième avenue : de nouveaux outils pour assurer une introduction cohérente de l'innovation.....	6
3.2.1 La progression des coûts des médicaments anticancéreux.....	6
3.2.2 La démarche proposée pour les médicaments à caractère jugé prometteur issus de l'innovation.....	7
3.2.3 L'introduction de nouveaux mécanismes : les ententes de partage de risque.....	8
3.2.4 L'inscription sur une base pilote de sept médicaments : bilan et apprentissages.....	9
3.3 Troisième avenue : une meilleure gestion de l'information au niveau provincial.....	12
3.3.1 Un registre des médicaments en oncologie dans les établissements.....	12
3.3.2 Un suivi des médicaments d'exception et de la mesure du patient d'exception.....	12
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	14
ANNEXE 1 Membres du comité ou des groupes de travail.....	17
ANNEXE 2 Considérations techniques du comité présentées à l'INESSS.....	20
ANNEXE 3 Processus menant à une recommandation dans le cadre du Projet pilote pour les médicaments anticancéreux en fin de vie.....	24
ANNEXE 4 Les ententes de partage de risque.....	29
ANNEXE 5 Scénarios envisagés pour le développement de la preuve.....	33
ANNEXE 6 Liste des organismes et groupes canadiens et internationaux consultés dans le cadre des travaux (en ordre alphabétique).....	37
RÉFÉRENCES.....	38

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CEPMB	Conseil d'examen des prix des médicaments brevetés
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CSEMI	Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DSEMI	Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
FRQS	Fonds de recherche du Québec - Santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
QALY	<i>Quality adjusted life year</i> (année de vie ajustée par la qualité (AVAQ), en français)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
SCC	Société canadienne du cancer

INTRODUCTION

Peu après sa création, en janvier 2011, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a mis en place des actions visant une amélioration continue des façons de faire, dont la révision de son cadre méthodologique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. De plus, à l'instar d'autres organisations dans le monde qui font face à des défis similaires, il a entrepris une réflexion sur l'introduction de l'innovation. Cette révision, appliquée entre autres aux médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie¹ en oncologie, vise donc à explorer de nouvelles approches qui pourraient améliorer l'accès aux médicaments, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population.

En effet, on observe depuis les dernières années un enjeu de taille dans le domaine de l'évaluation des médicaments, particulièrement en ce qui concerne les médicaments anticancéreux²; cet enjeu est lié au fait que les nouveaux produits issus de l'innovation amènent parfois des bénéfices modestes sur la santé associés à des coûts de traitement très élevés.

Ainsi, au Québec, différentes réflexions ont eu cours, dont celles consécutives au rapport intitulé *Rapport du Groupe de travail sur le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux* [Groupe de travail, 2011]. Ce rapport, publié en 2010 sous la présidence de M. Léonard Aucoin, concluait notamment qu'une étroite collaboration avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) était nécessaire en matière d'évaluation de la valeur thérapeutique des médicaments en oncologie. Une telle contribution a donc été intégrée en 2011 au processus en place à l'INESSS. Or, bien qu'il y ait eu des avancées réalisées en matière d'appréciation de la valeur thérapeutique, il demeure que, dans de nombreuses situations, malgré la prise en compte de l'ensemble des critères d'évaluation prévus à la Loi³, une recommandation d'inscription est difficilement justifiable compte tenu de la relation entre les coûts et les bénéfices sur la santé.

En octobre 2011, le ministre de la Santé et des Services sociaux demandait à l'INESSS de voir si certains autres paramètres de l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux, refusés pour des considérations de nature essentiellement pharmacoéconomique, pourraient être analysés en fonction de nouveaux principes émergents. Le 18 novembre 2011, l'INESSS remettait au ministre de la Santé et des Services sociaux le Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux [INESSS, 2011], première étape d'un travail de réflexion et de concertation qui devait s'échelonner sur plusieurs mois. Il a été convenu que le projet pilote se poursuive en parallèle aux réflexions du Comité d'évaluation des innovations - volet cancer en fin de vie et qu'il prenne fin avec la parution du présent rapport.

1 Aux fins du présent rapport, la période de fin de vie correspond aux 18 à 24 derniers mois de la vie, lorsqu'il est question de stade avancé et terminal de la maladie.

2 Pour faciliter la lecture, le mot « anticancéreux » fait référence aux médicaments à l'intention des patients atteints de cancer.

3 L'INESSS recommande l'inscription ou non d'un médicament après révision de l'ensemble des critères prévus au paragraphe 8° de l'article 5 de la Loi sur l'INESSS. Dans l'exercice des fonctions prévues, l'INESSS doit en premier lieu évaluer la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication pour un médicament déjà inscrit. S'il considère que la valeur thérapeutique d'un médicament est démontrée, il transmet sa recommandation au ministre après avoir évalué les 4 aspects suivants : la justesse du prix; le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament; les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux; et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicaments.

1 LE CANCER, UNE PRIORITÉ GOUVERNEMENTALE ET UN ENJEU POUR L'INNOVATION

Le cancer est la première cause de mortalité au Canada [SCC et INCC, 2008]. C'est pourquoi il s'agit d'une préoccupation majeure pour la société actuelle, que ce soit pour les patients, leurs proches, les citoyens, les cliniciens, les décideurs ou l'opinion publique. La lutte contre le cancer représente une priorité gouvernementale. En effet, le Programme québécois de lutte contre le cancer, et la création, en avril 2011, au sein du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), d'une Direction québécoise du cancer témoignent de l'importance accordée à la prise en charge efficace des personnes atteintes de cette maladie.

L'approche thérapeutique du cancer repose sur trois axes, constitués de la chirurgie, de la radio-oncologie et de la chimiothérapie. Dans ce dernier domaine, les récentes avancées en recherche ont permis l'arrivée de nouvelles molécules prometteuses, mais coûteuses, comme les thérapies ciblées. Les organismes d'évaluation aux fins de remboursement comme l'INESSS visent à outiller la prise de décision, dans l'objectif de favoriser l'introduction cohérente de ces médicaments prometteurs dans le système de santé, dans un contexte d'incertitude thérapeutique et économique croissante, tout en valorisant une utilisation efficace et juste des ressources du système de santé.

Or, même quand la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament est reconnue, il existe une tension inhérente entre le degré d'incertitude sur l'ampleur des bénéfices réels sur la santé et le système de santé, les répercussions économiques d'un médicament prometteur, mais coûteux, et un accès rapide à l'innovation. Ainsi, pour les organismes d'évaluation comme l'INESSS, plusieurs nouvelles molécules posent des défis et ne peuvent, dans les conditions actuelles, faire l'objet d'une recommandation d'inscription favorable.

2 L'ACCESSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS AU QUÉBEC, UNE COMPARAISON AVEC LES AUTRES PROVINCES CANADIENNES

En matière d'inscription de médicaments, le Québec se démarque par la rapidité avec laquelle il procède à l'évaluation ainsi que par le nombre de molécules faisant l'objet d'une recommandation d'inscription [Rovere et Skinner, 2012]. En effet, selon le *Provincial Reimbursement Advisor*⁴, entre septembre 2009 et septembre 2011, le Québec est la province canadienne ayant inscrit le plus de médicaments, avec et sans restriction, affichant un taux d'inscription de 46 % (45 produits sur une possibilité de 98) et poursuivant une tendance amorcée il y a plusieurs années déjà. Il semble toutefois y avoir des différences en ce qui concerne les médicaments en oncologie [Hughes, 2012; SCC, 2009]. Cependant, il n'existe pas de source d'information normalisée pour présenter un portrait fiable de la situation.

Il est à noter que chaque province se distingue par la mise en place de différents régimes, programmes ou mesures visant à favoriser l'accès aux médicaments prometteurs, notamment en oncologie. Le Québec, par exemple, en plus du régime général d'assurance médicaments (RGAM), dispose de la mesure du patient d'exception, par laquelle les patients peuvent avoir accès, dans un contexte de dernier recours, à certaines molécules qui ne sont pas inscrites sur les listes de médicaments. Cependant, cette mesure n'étant pas prise en compte dans les statistiques d'accès, les chiffres pour le Québec semblent sous-évalués et rendent, par conséquent, la comparaison difficile.

À l'occasion de ses travaux de réflexion, l'INESSS s'est penché sur les modalités d'inscription qui existent ailleurs au Canada et dans le monde. Il appert que des mécanismes d'introduction de l'innovation permettent d'augmenter l'accès à certains médicaments qui pourraient être une percée significative dans le traitement d'une maladie, tout en assurant une utilisation efficiente des ressources dans un constant souci de préserver la pérennité du régime.

À titre d'exemple, en Colombie-Britannique, la *British Columbia Cancer Agency (BCCA)* et *Pharmacare* signent systématiquement des ententes de partage de risque financier avec le fabricant, d'une durée maximale de trois ans. Il en est de même pour l'Ontario et l'Alberta, où des dispositions telles que l'*Ontario Drug Benefit Act and Regulations* et l'*Alberta Pharmaceutical Strategy* ont été mises en place afin que ces provinces adoptent des stratégies de négociation avec les fabricants. Le contenu de ces ententes demeure cependant confidentiel. De plus, l'*Evidence Building Program* de *Cancer Care Ontario* vise à répondre aux incertitudes cliniques ainsi qu'aux questions en lien avec la rentabilité de l'élargissement de la couverture des médicaments anticancéreux. Un médicament, Herceptin^{MC}, est ainsi financé dans le cadre d'un programme de développement de la preuve.

4 Formulary acceptance: Monitoring and evaluation. Provincial Reimbursement Advisor [publié par IMS Brogan], November 2011, p. 55-57.

3 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DES TRAVAUX

Du point de vue éthique, lorsqu'il s'agit de maladies graves, de situations de dernier recours ou de fin de vie, il y a lieu de favoriser l'accès. En effet, dans un contexte d'incertitude, la solidarité à l'égard des plus vulnérables milite en faveur de cette orientation, qui s'appuie sur les valeurs de compassion et de protection des plus vulnérables.

Les considérations qui précèdent ainsi que le contexte général dans lequel elles sont formulées font ressortir la nécessité d'intégrer de façon plus satisfaisante la gravité de la maladie et de se donner des moyens supplémentaires pour individualiser la décision, de l'intérieur même d'un système où la rigueur de l'examen et la responsabilité dans l'allocation des ressources doivent demeurer essentielles.

La conception de nouveaux modèles de prise en charge repose sur l'équilibre entre le préjugé favorable à l'intérêt des personnes qui sont dans des situations particulières et le bénéfice de l'ensemble du système en matière d'accès à des mécanismes d'introduction de l'innovation permettant de disposer d'information de qualité pour soutenir la prise de décision. Dès lors, il faut reconnaître un impératif éthique à l'ouverture, à la fois dans la perspective individuelle et dans celle du bien commun. En conséquence, l'INESSS s'est intéressé à améliorer l'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur, tout en intégrant les particularités inhérentes au système de santé québécois, qui finance les médicaments différemment selon qu'ils sont administrés en milieu hospitalier ou ambulatoire.

Bien que les critères prévus à la Loi soient suffisants pour tenir compte adéquatement de l'ensemble des dimensions en présence, trois avenues se dessinent, soit, tout d'abord, un élargissement du cadre d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, incluant une participation citoyenne enrichie, puis de nouveaux mécanismes pour assurer une introduction cohérente des innovations, c'est-à-dire les ententes de partage de risque⁵, et, finalement, une meilleure gestion québécoise de l'information. Ces avenues sont une condition essentielle à l'amélioration de l'accès aux médicaments coûteux à caractère jugé prometteur en oncologie.

3.1 Première avenue : un élargissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription

3.1.1 Un enrichissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription

Les récentes réflexions ont permis à l'INESSS de revoir son cadre d'évaluation des médicaments, de le comparer à ce qui se fait dans d'autres provinces ou pays et de proposer de nouvelles façons de faire. Dans le cadre de ses réflexions, l'INESSS a revu son cadre d'évaluation et propose, dans un souci d'amélioration continue (voir l'annexe 2), plusieurs modifications. Le cadre d'évaluation et ses différentes composantes, nommément l'évaluation de la valeur thérapeutique, l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique, les aspects éthique et sociétal ainsi que le cadre délibératif en soi, ont été revus dans l'objectif d'améliorer les processus internes de l'INESSS. L'Institut a d'ores et déjà commencé à intégrer ces nouvelles façons de faire dans sa pratique et a l'intention de poursuivre la mise à jour de son cadre méthodologique actuel, pour

⁵ Le concept d'entente de partage de risque correspond au sens générique du terme, comme on le retrouve dans la littérature scientifique internationale (voir l'annexe 4 pour obtenir plus de détails).

s'adapter à de nouveaux contextes scientifiques, économiques, éthiques et sociétaux ainsi qu'aux considérations propres au système et à l'organisation des soins.

Parmi les critères analysés, mentionnons l'aspect pharmacoéconomique, tout particulièrement l'utilisation du *quality adjusted life year* (QALY)⁶ comme indicateur dans l'évaluation des deuxième et troisième critères prévus à la Loi sur l'INESSS, soit le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament.

3.1.1.1 L'utilisation du QALY, la pondération du QALY et l'indexation des ratios

La qualité de vie des patients est une notion essentielle, particulièrement en oncologie. C'est pourquoi cet aspect est capital dans l'évaluation des médicaments anticancéreux. Dans ses évaluations, l'INESSS emploie le QALY, un outil tenant compte à la fois de la morbidité (qualité de vie) et de la mortalité (survie globale) et qui permet d'établir le rapport entre le coût et l'efficacité d'un médicament par rapport à son ou à ses principaux comparateurs. La majorité des organisations étudiées, telles que le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni et le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) en Australie, privilégient aussi le QALY comme indicateur. Il en est de même dans les autres provinces canadiennes. Malgré la présence d'autres types d'indicateurs, il n'en demeure pas moins que ceux-ci sont peu répandus.

L'INESSS a également considéré deux possibilités : celle de pondérer les QALY dans un contexte de fin de vie et celle d'indexer à la hausse les ratios coût-efficacité habituellement jugés acceptables. Cependant, à la lumière des réflexions du comité, et par souci de rigueur et de transparence du processus d'analyse pharmacoéconomique dans un contexte de ressources limitées, il a été convenu de maintenir cet élément important de l'analyse intact et de le considérer dans le cadre d'une approche délibérative. Cette approche vise à maintenir la cohérence globale du processus d'inscription pour l'ensemble des médicaments et la pérennité du système.

3.1.1.2 Une approche pharmacoéconomique multivariée

Bien qu'il écarte l'indexation des ratios coût-efficacité jugés acceptables et la pondération des QALY en fin de vie, l'INESSS favorise une évaluation multivariée. Ainsi, d'autres indicateurs, tels que le coût par année de vie gagnée, le coût par événement évité et les coûts liés au nombre de personnes à traiter pour obtenir une seule réponse, seront considérés systématiquement dans chacune des évaluations (lorsque soumis par le fabricant) afin d'enrichir l'évaluation et les délibérations. Cet ajout permettra notamment de mieux tenir compte de l'incertitude, tout en facilitant les comparaisons entre les différents médicaments.

3.1.2 De nouvelles étapes en lien avec les fabricants

Partenaires dans l'évaluation des médicaments, les fabricants verront aussi leur apport modifié; en effet, des ajustements lors de dépôts de demandes d'inscription seront faits. Tout d'abord, une nouvelle étape s'ajoutera au processus d'évaluation, soit des rencontres avec les fabricants avant les soumissions, qui pourront servir, entre autres, à discuter de l'introduction cohérente de l'innovation. De plus, comme l'INESSS vise à optimiser l'analyse des critères éthique et sociétal, les fabricants seront invités à soumettre des argumentaires sur ces aspects, en appui à leur demande d'évaluation.

⁶ Année de vie ajustée par la qualité (AVAQ), en français.

Pour les médicaments à caractère jugé prometteur⁷, comme nous le verrons à la section 3.2, une nouvelle étape sera ajoutée avec le maintien à l'étude de ces médicaments pour une période d'une durée maximale de six mois. Ainsi, à la suite de l'annonce d'un maintien à l'étude, des rencontres auront lieu pour présenter les constats de l'évaluation et analyser la faisabilité d'une entente de partage de risque ou d'un mécanisme de développement de la preuve.

3.1.3 Une participation citoyenne enrichie

Les valeurs sociétales, citoyennes et éthiques actuelles nous enjoignent à améliorer leur intégration à l'évaluation de nouvelles molécules. Depuis septembre 2011, l'intégration de la perspective citoyenne a été améliorée dans les délibérations, car, conformément à sa loi constitutive, l'INESSS a intégré des membres citoyens à ses comités scientifiques, dont le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Afin de faciliter et d'optimiser la participation citoyenne, l'INESSS compte élaborer des outils de soutien et de formation, à l'intention des citoyens participant à ses travaux, et accroître sa collaboration avec les organismes appropriés lorsqu'une consultation élargie se révélera nécessaire. De plus, il développera des mécanismes pour systématiser la consultation et la participation de patients et de groupes de patients à ses travaux d'évaluation des médicaments.

3.1.4 Des règles d'utilisation pour certains médicaments

Certains médicaments pourront être de plus en plus associés à des règles d'utilisation, en conformité avec les meilleures pratiques cliniques se fondant sur les données scientifiques les plus récentes. Ainsi, des mécanismes administratifs appropriés devront être mis en place pour assurer le suivi des médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie ainsi que de ceux inscrits avec des règles d'utilisation et, le cas échéant, les ajustements nécessaires devront être faits.

3.2 Deuxième avenue : de nouveaux outils pour assurer une introduction cohérente de l'innovation

L'amélioration de l'accès aux médicaments anticancéreux doit se faire de façon prudente dans un contexte de ressources limitées. Elle doit se faire en tenant compte à la fois des besoins des patients, des capacités et contraintes du système de santé et de services sociaux et de la capacité collective. Elle doit viser un accès raisonnable et équitable, tout en ayant pour objectif l'accessibilité adéquate à des traitements prometteurs pour les personnes atteintes.

3.2.1 La progression des coûts des médicaments anticancéreux

Au niveau du régime public d'assurance médicaments (RPAM), entre 2003 et 2010, les dépenses en médicaments ont augmenté de 935 millions de dollars, soit une hausse annuelle moyenne de 5,7 %. Les dépenses en médicaments dans les établissements du réseau de la santé du Québec

⁷ L'INESSS juge qu'un médicament est à caractère prometteur s'il :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'amélioration du traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel pour améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé.

totalisaient 606 millions en 2010-2011, affichant une croissance similaire. De 2003-2004 à 2010-2011, les dépenses en médicaments pour les établissements de santé au Québec ont augmenté de 183 millions, soit une hausse annuelle moyenne de 5,3 %⁸. Cette augmentation des dépenses s'explique par plusieurs facteurs, notamment l'utilisation accrue des médicaments et l'arrivée de nouveaux médicaments coûteux sur le marché [ICIS, 2012].

Force est de constater que la classe de médicaments des antinéoplasiques (qui regroupe les médicaments en oncologie) a connu la plus forte progression des coûts, tant pour les établissements hospitaliers que pour le RPAM, affichant, entre 2003-2004 et 2010-2011, une croissance annuelle moyenne de 27,2 % pour le RPAM et de 15,5 % pour les établissements⁹. Les projections de l'INESSS montrent que, sur la base d'un taux de croissance annuel constant, les coûts des antinéoplasiques pour les prochaines années pourraient totaliser un peu plus de 60 millions annuellement, dont 33,3 millions pour les établissements hospitaliers et 27,3 millions pour le RPAM. Les dépenses en médicaments pourraient ainsi totaliser 302,7 millions pour les 5 prochaines années (166,3 millions pour les établissements et 136,4 millions pour le RPAM).

Coûts des médicaments pour la classe des antinéoplasiques	2003-2004	2010-2011	Croissance annuelle moyenne des dépenses de médicaments de 2003-2004 à 2010-2011		Projections de la croissance des coûts des antinéoplasiques	
	\$	\$	\$/ an	% an	\$/ an	\$ 5 ans
Établissements	78 641 373	215 133 929	19 498 937	15,5 %	33 262 724	166 313 622
RPAM	18 597 925	100 268 752	11 139 670	27,2 %	27 283 127	136 415 637
Total	97 239 298	315 402 681	30 638 607	18,3 %	60 545 852	302 729 259

Tirés des rapports financiers annuels des établissements (formulaire AS-471, p. 333), MSSS et des données informationnelles RAMQ. Projections INESSS

Ces projections sont d'autant plus réalistes lorsqu'elles sont mises en parallèle avec d'autres sources, comme le rapport *L'Observateur des médicaments émergents*¹⁰ de 2011 du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), qui dénombre 261 médicaments anticancéreux faisant l'objet d'études cliniques de phase III en cours, dont 21 présentent un développement potentiel au Canada. Selon les estimations préliminaires, 6 millions en utilisant les coûts moyens par médicament anticancéreux pour un horizon de 3 ans.

Cette tendance entraînera une pression financière accrue sur le système de santé et de services sociaux. Il apparaît donc essentiel d'introduire ces innovations de manière cohérente et prudente, dans l'objectif d'assurer un accès raisonnable et équitable aux médicaments ainsi que la pérennité du système.

3.2.2 La démarche proposée pour les médicaments à caractère jugé prometteur issus de l'innovation

Dans le cadre de son mandat d'exploration de nouvelles avenues pour les médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie, l'INESSS propose d'introduire deux mécanismes, à savoir les ententes de partage de risque financier et le développement de la preuve. Ces mécanismes permettront de favoriser l'accès aux médicaments

⁸ Tirés des rapports financiers annuels des établissements (formulaire AS-471, p. 333), MSSS et des données informationnelles de la RAMQ.

⁹ *Ibid.*

¹⁰ Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB). *L'Observateur des médicaments émergents* - Juillet 2011 [site Web]. Disponible à : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/francais/view.asp?x=1533&mp=271>.

coûteux à caractère jugé prometteur, en dotant l'INESSS d'outils supplémentaires pour une meilleure gestion de l'incertitude portant sur l'ampleur des bénéfices cliniques reconnus, le rapport entre le coût et l'efficacité ou l'impact budgétaire induit par l'introduction de ces médicaments, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour les patients et l'ensemble de la population. C'est pourquoi l'INESSS recommande que le MSSS, avec sa collaboration, adopte, dans les meilleurs délais, des stratégies garantissant des conditions favorables à la négociation, notamment pour le développement de la preuve et les ententes de partage de risque financier.

L'INESSS propose de :

- maintenir à l'étude un médicament à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie, pour une période maximale de six mois, période au cours de laquelle les avenues de développement de la preuve ou d'entente de partage de risque financier seront évaluées en collaboration avec les parties concernées; et
- faire part au ministre, par la suite, de ses recommandations quant à l'inscription du médicament.

Le processus est explicité dans l'arbre décisionnel illustré à l'annexe 3. Ces nouveaux mécanismes demandent une mobilisation importante des ressources et seraient réservés pour des situations bien circonscrites.

3.2.3 L'introduction de nouveaux mécanismes : les ententes de partage de risque

Les nouvelles avenues proposées par l'INESSS reposent sur le concept de partage de risque¹¹; ainsi, l'inscription d'un médicament pourrait dépendre soit du développement de la preuve, soit d'une entente de partage de risque financier. Les types d'ententes de partage de risque sont explicités à l'annexe 4.

3.2.3.1 Le développement de la preuve

Les ententes visant le développement de la preuve se situent en accord avec le mandat de l'INESSS. L'INESSS a donc étudié trois différents scénarios pour le développement de la preuve (voir l'annexe 5). L'un des scénarios proposés consiste à confier entièrement à l'INESSS la responsabilité de développer la preuve. Ce modèle est semblable à ceux développés dans d'autres organisations. Il a l'avantage de garantir la qualité et la rigueur de la preuve développée. Cependant, l'inconvénient réside dans le renversement du fardeau de la preuve, en plus d'une mobilisation importante des ressources, déjà limitées, de l'INESSS.

Le deuxième scénario proposé consiste à confier la responsabilité du développement de la preuve au fabricant. Dans un tel scénario, l'INESSS demanderait au fabricant de soumettre à nouveau un dossier dans un délai maximal, possiblement trois ou quatre ans, accompagné des données colligées. Bien que ce deuxième scénario soit moins contraignant pour les ressources de l'INESSS,

11 Une entente de partage de risque peut être définie comme un accord conclu entre deux acteurs économiques qui mettent des ressources en commun dans le cadre d'une transaction visant à limiter les incertitudes associées au risque. Le risque peut être financier, lorsque le produit n'a pas démontré un ratio coût-efficacité acceptable, qu'il possède un impact budgétaire trop élevé ou qu'il existe un risque d'utilisation plus importante que ce qui était prévu initialement. Le risque peut également être clinique, lorsque le produit ne possède pas toutes les données cliniques requises. Ainsi, une entente de partage de risque vient pallier les incertitudes du payeur. Dans une entente nécessitant le développement de la preuve, le fabricant prend le risque de produire de la connaissance qui pourrait ne pas parvenir à démontrer la crédibilité de ses arguments quant aux attributs du produit. Dans d'autres types d'ententes, le risque du fabricant réside dans le fait qu'en n'ayant pas accès au marché, il ne pourra générer un profit suffisant pour compenser les coûts, notamment en recherche et développement.

les expériences internationales ont démontré que ce scénario comporte peu d'incitatifs pour le fabricant et qu'il semble difficile à mettre en application.

Pour toutes ces raisons, l'INESSS a opté pour un scénario qui engage les deux parties : l'INESSS et le fabricant. Le fabricant est responsable d'assurer que le processus de développement de la preuve sera bien en lien avec les enjeux de l'évaluation, qu'il est faisable et réaliste. À la suite d'un maintien à l'étude, le fabricant soumet à l'INESSS un protocole précisant les modalités du développement de la preuve. Ce protocole repose sur les balises (questions de recherche, indicateurs, résultats cliniques attendus, etc.) définies au préalable par l'INESSS, en collaboration avec les différentes parties concernées. Le protocole est validé par l'INESSS et ajusté au besoin par le fabricant. La soumission d'un protocole pour validation constitue un engagement de la part du fabricant de développer la preuve. La validation du protocole par l'INESSS constitue une garantie de la qualité des données produites. Dans un délai convenu, habituellement trois ans, le fabricant doit soumettre à nouveau un dossier accompagné des données colligées, afin que l'INESSS puisse procéder à une réévaluation du produit et faire une nouvelle recommandation au ministre. Entretemps, un suivi régulier est assuré entre les parties.

3.2.3.2 Le partage de risque financier

Les ententes de partage de risque financier sont du ressort du ministère. Elles peuvent prendre différentes formes, selon la problématique qui a été déterminée au moment de l'évaluation par l'INESSS (voir l'annexe 4). Ainsi, à l'issue des étapes usuelles d'évaluation, une étape supplémentaire devrait permettre de préciser la problématique et les enjeux, de définir la ou les solutions appropriées en fonction de la situation et d'en discuter avec le fabricant afin de bien cerner la faisabilité. L'INESSS pourra alors présenter au ministre une avenue potentielle pour permettre un accès encadré au médicament visé. De plus, l'INESSS propose d'appuyer le MSSS dans les négociations, si ce dernier le juge nécessaire, en lui fournissant les paramètres cibles nécessaires à la réussite des ententes.

3.2.4 L'inscription sur une base pilote de sept médicaments : bilan et apprentissages

À la suite de la demande du ministre de la Santé et des Services sociaux d'accélérer ses réflexions afin d'élargir l'accès à l'innovation, particulièrement dans le domaine du cancer en fin de vie, l'INESSS avait mis en place un projet pilote pour sept médicaments anticancéreux (quatre en décembre 2011 et trois en février 2012), selon les nouvelles modalités préconisées dans le rapport *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux* [INESSS, 2011]. Ces modalités incluaient l'inscription avec développement de la preuve (pour un médicament) et la négociation d'ententes de partage de risque financier avec le fabricant (pour les sept médicaments). Le projet pilote a pris fin en juin 2012.

Les sept médicaments inscrits par le ministre depuis le début du projet pilote, en novembre 2011, sont Afinitor^{MC}, Alimta^{MC}, Iressa^{MC}, Erbitux^{MC}, Herceptin^{MC}, Revlimid^{MC} et Zitiga^{MC}. Ces sept médicaments répondent aux critères de médicaments à caractère jugé prometteur et, par conséquent, auraient pu faire l'objet de la démarche proposée pour les médicaments prometteurs issus de l'innovation.

Le projet pilote a ainsi permis à plus de 1 500 personnes atteintes de cancer (estimation annuelle) d'avoir accès à l'un ou l'autre de ces médicaments.

Les travaux associés au projet ont permis à l'INESSS de mieux connaître les mécanismes utilisés dans les autres instances canadiennes et ailleurs dans le monde (voir l'annexe 6) et de générer de nouvelles façons de faire afin de relever ce défi commun.

L'estimation de l'impact budgétaire annuel moyen pour les 7 médicaments inscrits par le ministre est de 18,1 millions pour le RPAM et de 17,0 millions pour les établissements hospitaliers. Si l'on considère la moyenne annuelle, l'impact budgétaire total serait donc de 35,1 millions.

3.2.4.1 Les coûts qui auraient pu être évités au moyen des ententes de partage de risque

Bien qu'aucune entente de partage de risque financier n'ait été conclue à ce jour, l'INESSS a estimé les coûts qui auraient pu être évités par la mise en place de ce mécanisme, selon les trois hypothèses suivantes : une entente de partage de risque financier visant un ratio coût-utilité de 50 000 \$/QALY gagné, une entente de partage de risque financier visant un ratio coût-utilité de 75 000 \$/QALY gagné ou une entente de partage de risque financier visant une diminution de prix, semblable à celle obtenue par d'autres provinces canadiennes dans le cadre d'ententes.

Ainsi, si les ententes visaient à obtenir un ratio coût-utilité de 50 000 \$/QALY gagné, l'estimation de l'impact budgétaire serait de 8,0 millions annuellement pour le RPAM et de 3,3 millions annuellement pour les établissements hospitaliers. Selon une moyenne annuelle, les coûts évités dans le cadre de cette hypothèse seraient de 10,1 millions pour le RPAM et de 13,7 millions pour les établissements hospitaliers. En conséquence, le total de coûts évités aurait été de 23,8 millions annuellement.

Si les ententes visaient à ramener le ratio coût-utilité à 75 000 \$/QALY gagné, l'estimation de l'impact budgétaire serait de 12,7 millions annuellement pour le RPAM et de 7,5 millions annuellement pour les établissements hospitaliers. Selon une moyenne annuelle, les coûts évités grâce à l'entente seraient de 5,4 millions pour le RPAM et de 9,4 millions pour les établissements. Par conséquent, le total des coûts évités serait de 14,8 millions annuellement.

Il est important de noter que ce sont des estimations sommaires qui reposent sur une base théorique du coût de revient, selon des seuils pharmacoéconomiques déterminés et non sur des balises ou des modalités d'ententes concrètes, puisque celles-ci ne sont pas disponibles.

Comme les coûts des médicaments anticancéreux sont généralement très élevés, le coût de revient nécessaire pour ramener le ratio coût-utilité des médicaments dans un écart de valeurs situé entre 50 000 \$/QALY gagné et 75 000 \$/QALY gagné représente, dans certains cas, une diminution significative du prix réel du médicament. En effet, selon les estimations, la diminution nécessaire varie, selon le médicament et le seuil pharmacoéconomique retenu, entre 7 % et 88 % du prix réel. Ainsi, les économies possibles dans le cadre d'un processus de négociation d'ententes de partage de risque financier avec les fabricants pourraient, de façon réaliste, être inférieures aux estimations présentées.

Impact budgétaire selon un prix permettant un ratio de 50 000\$/QALY

Moyenne annuelle En M\$	Impact budgétaire sans entente de partage de risque	Impact budgétaire selon un prix permettant un ratio de 50 000\$/QALY	Coûts évités avec entente selon un prix permettant un ratio de 50 000\$/QALY
RPAM	18,1	8,0	10,1
Établissements hospitaliers	17,0	3,3	13,7
Total	35,1	11,3	23,8

Impact budgétaire selon un prix permettant un ratio de 75 000\$/QALY

Moyenne annuelle En M\$	Impact budgétaire sans entente de partage de risque	Impact budgétaire selon un prix permettant un ratio de 75 000\$/QALY	Coûts évités avec entente selon un prix permettant un ratio de 75 000\$/QALY
RPAM	18,1	12,7	5,4
Établissements hospitaliers	17,0	7,5	9,4
Total	35,1	20,2	14,8

Selon des sources confidentielles, les expériences hors Québec de négociation d'ententes de partage de risque financier peuvent entraîner des diminutions de coûts variant de 5 % à 30 % selon les médicaments, y compris ceux utilisés en oncologie.

Les projections de l'INESSS, selon une hypothèse appliquant les mêmes pourcentages de diminution pour les médicaments du projet pilote, indiquent que la négociation d'ententes de partage de risque financier pourrait représenter des économies annuelles moyennes de l'ordre de 1,8 à 10,5 millions pour le Québec.

Lorsque l'on compare ce montant avec ceux calculés par l'INESSS précédemment (14,8 millions pour un ratio de 75 000 \$/QALY gagné et 23,8 millions pour un ratio de 50 000 \$/QALY gagné), on peut constater qu'une hypothèse réaliste d'économie, pour les 7 produits visés, aurait pu être de l'ordre de 10,0 millions sur une base annuelle.

3.2.4.2 Le coût de renonciation des ententes de partage de risque

La décision de permettre l'accroissement d'une dépense en médicament nécessite la considération du coût de renonciation lié à la recommandation d'inscription sans entente de partage de risque financier. À titre d'exemple, des économies potentielles, grâce aux ententes de partage de risque, de 15 millions représentent 267 places additionnelles en hébergement de longue durée ou des soins infirmiers pour plus de 15 000 usagers additionnels en soins à domicile.

3.2.4.3 Le coût de mise en place d'une structure dédiée

La mise en place des nouvelles étapes et mesures proposées au cadre d'évaluation nécessitera des investissements en ressources. Selon les expériences des autres instances, il apparaît réaliste qu'une structure dédiée aux ententes de partage de risque soit mise en place. Deux ressources

pour un ETC¹² (l'une en pharmacoéconomie et l'autre en économie de la santé) seront nécessaires à l'INESSS pour soutenir une équipe dédiée aux négociations, sous la responsabilité du MSSS. Deux ressources additionnelles pour un ETC (l'une en gestion de projet et l'autre en pharmacoépidémiologie) seront nécessaires pour le développement de la preuve.

En tenant compte des coûts évités, il s'agit d'un investissement mineur par rapport aux retombées potentielles, puisqu'on estime qu'un ajout de 6 à 8 ETC à l'INESSS et au MSSS exigera un investissement maximum annuel de 0,8 millions.

3.2.4.4 L'évaluation de l'impact des nouvelles modalités sur l'accessibilité et la qualité des soins en oncologie

La mise en place de nouveaux mécanismes d'inscription tels que l'entente de partage de risque financier et le développement de la preuve requiert des aménagements à plusieurs niveaux. Il importe de s'assurer que les efforts fournis en lien avec le cadre d'évaluation et les nouveaux mécanismes d'inscription sont porteurs de résultats. C'est pourquoi l'INESSS s'est fixé comme objectif d'évaluer, dans trois ans, avec ses partenaires, l'impact de ces nouvelles modalités sur l'accessibilité et la qualité des soins en oncologie.

3.3 Troisième avenue : une meilleure gestion de l'information au niveau provincial

Les enjeux liés aux médicaments, souvent coûteux, à caractère jugé prometteur nécessitent d'avoir accès à des données permettant d'en assurer le suivi dans des conditions de pratique réelle. Ainsi, il y a lieu de mettre en place des systèmes d'information permettant de colliger des données fiables, valides et de qualité, autant pour les médicaments inscrits sur la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments que pour ceux inscrits sur la *Liste de médicaments – Établissements*. Cela devrait se faire en collaboration avec les parties concernées, en considérant la réalité de chacune de ces parties

3.3.1 Un registre des médicaments en oncologie dans les établissements

Pour certains médicaments présentant une incertitude quant à l'ampleur des bénéfices reconnus, la collecte de données dans un contexte clinique peut contribuer au développement de la preuve. En outre, il serait souhaitable que le Québec dispose de banques de données permettant de colliger de l'information (molécules, indication thérapeutique, dosage, durée de la thérapie, etc.) pour favoriser l'usage optimal et le suivi systématique des médicaments.

3.3.2 Un suivi des médicaments d'exception et de la mesure du patient d'exception

En plus de l'inscription régulière, l'INESSS peut recommander l'inscription à la section des médicaments d'exception des listes. Les médicaments inscrits à la section des médicaments d'exception sont des médicaments jugés efficaces pour des indications restreintes ou des médicaments qui n'offrent pas d'avantage thérapeutique justifiant un coût plus élevé que celui lié à l'utilisation des produits possédant les mêmes propriétés pharmacothérapeutiques inscrites à la liste, sauf quand ceux-ci sont non tolérés, contre-indiqués ou rendus inefficaces à cause de la condition clinique du patient.

¹² Équivalent temps complet.

La mesure du patient d'exception, administrée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), permet présentement à un patient de se faire rembourser le coût de certains médicaments qui ne sont pas inscrits sur la *Liste de médicaments* du régime pour des considérations particulières (traitement de dernier recours, condition médicale grave, condition médicale chronique, complication ou manifestation graves d'une telle condition ou encore infection aiguë grave, ou encore soins palliatifs ambulatoires au cours de la phase terminale d'une maladie mortelle). Cette mesure de dernier recours ne comporte pas de considérations économiques. Or, des réflexions devraient être amorcées de façon à assurer une cohérence globale quant à l'accès aux médicaments et à rehausser la transparence, pour le bénéfice des patients et des cliniciens.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le défi de l'introduction de l'innovation médicamenteuse, notamment dans le domaine du cancer en fin de vie, nous amène à revoir nos façons de faire pour enrichir la prise de décision et nécessite la mise en place de nouvelles mesures pour favoriser et encadrer l'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur.

Devant un niveau d'incertitude élevé au moment de l'introduction sur le marché de ces produits, au regard de leurs bénéfices réels sur la santé et le système de santé et de services sociaux, les valeurs de compassion, d'aide aux plus démunis et de solidarité militent en faveur d'un accès amélioré aux médicaments à caractère jugé prometteur.

Il apparaît donc important de mettre en place une stratégie ministérielle globale pour soutenir la lutte contre le cancer, par l'ajout de mécanismes, à l'instar de ceux des autres provinces canadiennes, et permettre ainsi l'accessibilité à l'innovation médicamenteuse pour le bénéfice des personnes atteintes de cancer dans un contexte de fin de vie, dans le respect de l'équité et des ressources disponibles.

L'INESSS a entrepris d'élargir son cadre d'évaluation aux fins d'inscription. Cependant, une seule modification au processus d'évaluation à l'INESSS serait insuffisante pour relever le défi actuel. Compte tenu des principes et de la Loi qui le guident, l'INESSS ne pourra être en mesure de faire des recommandations favorables lorsqu'il évaluera des médicaments de plus en plus ciblés et de plus en plus coûteux.

De plus, les coûts induits par l'introduction de l'innovation en oncologie exerceront une pression accrue sur l'ensemble des budgets du système de santé et du Québec, si des mesures ne sont pas mises en place pour l'encadrer et limiter son impact, telles des ententes de partage de risque, soit financier, soit pour le développement de la preuve. Les économies qui seront réalisées grâce à ces ententes pourraient compenser l'investissement limité associé à leur mise en place.

Par ailleurs, la priorité accordée aux intérêts de ceux dont la vie est menacée à court terme ne doit pas faire perdre de vue l'objectif d'un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes comme celles atteintes de maladies chroniques. L'INESSS poursuivra sa réflexion pour intégrer à moyen terme les médicaments à caractère jugé prometteur prescrits pour les personnes atteintes de maladies avec un profil de comorbidité et de mortalité équivalent.

RECOMMANDATIONS

ATTENDU QUE le Comité d'évaluation des innovations - volet cancer en fin de vie a examiné toutes les avenues pour favoriser l'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur;

ATTENDU QUE l'INESSS partage son analyse concluant qu'à l'instar des autres juridictions canadiennes et internationales, le Québec doit adopter des mesures permettant aux personnes atteintes de cancer en fin de vie d'avoir accès à des médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie¹³, mais coûteux;

13 L'INESSS juge qu'un médicament est à caractère jugé prometteur s'il :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;

ATTENDU QUE l'élargissement du cadre d'évaluation de l'INESSS ne peut permettre à lui seul l'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur;

ATTENDU QUE la lutte contre le cancer est une priorité du gouvernement du Québec;

ATTENDU QU'il est essentiel, afin d'en assurer une saine gestion, que le Québec possède des données sur l'utilisation des médicaments pour la lutte contre le cancer.

Il est recommandé :

1. Que le MSSS mette en place, en collaboration avec l'INESSS, les mécanismes nécessaires pour assurer un meilleur accès aux médicaments à caractère jugé prometteur, en se dotant d'une expertise dédiée à la négociation des ententes de partage de risque¹⁴.
2. Que l'INESSS :
 - maintienne à l'étude un médicament à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie, pour une période maximale de six mois, période au cours de laquelle les moyens de développement de la preuve et d'entente de partage de risque financier seront évalués en collaboration avec les parties concernées; et
 - fasse ensuite part au ministre de ses recommandations quant à l'inscription du médicament.
3. Que le MSSS mette en place les mécanismes administratifs appropriés pour assurer le suivi des médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie ainsi que de ceux inscrits avec des règles d'utilisation, et, le cas échéant, qu'il fasse les ajustements nécessaires. Cette recommandation s'applique aux médicaments inscrits sur la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments et sur la *Liste de médicaments - Établissements*.
4. Que les établissements du Québec ayant une mission en oncologie soient soutenus par le MSSS dans la mise en place de banques de données permettant de colliger de l'information (molécules, indications thérapeutiques, dosages, durées de la thérapie, etc.) pour favoriser l'usage optimal et le suivi systématique des médicaments.
5. Que le MSSS prenne entente avec la RAMQ afin :
 - de bonifier ses bases de données sur les médicaments d'exception (régime général d'assurance médicaments), afin de rendre disponible l'information concernant l'utilisation des médicaments ainsi que les indications de traitement;
 - d'analyser l'impact de l'application de la mesure du patient d'exception afin de s'assurer de sa cohérence avec le RGAM.
6. Que l'INESSS développe des mécanismes pour systématiser la consultation et la participation de patients et de groupes de patients à ses travaux d'évaluation des médicaments.
7. Que l'INESSS élabore des outils de soutien et de formation à l'intention des citoyens participant à ses travaux et qu'il accroisse sa collaboration avec les organismes appropriés lorsqu'une consultation élargie se révèle nécessaire.

- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel; - a un potentiel élevé d'amélioration du traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel pour améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé.

14 Le concept d'entente de partage de risque correspond au sens générique du terme que l'on retrouve dans la littérature scientifique internationale (voir l'annexe 4 pour obtenir plus de détails).

8. Que l'INESSS poursuive la mise à jour de son cadre méthodologique actuel aux fins d'inscription du médicament pour s'adapter à de nouveaux contextes scientifiques, économiques, éthiques et sociétaux ainsi qu'aux considérations propres au système et à l'organisation des soins.
9. Que l'INESSS évalue, dans trois ans, l'impact de ces nouvelles modalités sur l'accessibilité et la qualité des soins en oncologie.

Enfin, l'INESSS estime qu'en respect des considérations éthique et sociétale, la question des médicaments à caractère jugé prometteur prescrits dans le cadre des maladies avec un profil de comorbidité et de mortalité équivalent devrait éventuellement être envisagée.

Annexe 1

Membres du comité ou des groupes de travail

Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie

Stéphane P. Ahern, M.D., Ph. D., interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, et président du CSEMI

Léonard Aucoin, M. Ps, M.H.P., président, InfoVeille Santé

Reiner Banken, M.D., M. Sc., directeur général associé aux relations extérieures, partenaires et réseaux, INESSS

Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm., cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, membre du CSEMI

Sylvie Bouchard, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., directrice scientifique du suivi et de l'usage optimal du médicament, INESSS

Félix Couture, M.D., hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, président du CEPO

Pierre Dagenais, M.D., Ph. D., rhumatologue, directeur du soutien à la qualité et à la méthodologie, INESSS

Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc., Hôtel-Dieu de Lévis, membre du CSEMI

Pierre Dessureault, membre citoyen du CSEMI

Marie-Andrée Gosselin, membre citoyenne du CSEMI

Alexandre Hoquart, membre patient

Bernard Keating, Ph. D., professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval, membre du CSEMI

Jean Lachaine, Ph. D., pharmacien, pharmacoéconomiste, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, membre du CSEMI

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., secrétaire générale et directrice générale associée au développement organisationnel et aux médicaments, INESSS

Angèle Saint-Jacques, infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux, membre du conseil d'administration de l'INESSS

Marc Vallée, B. Pharm., M. Sc., chef du Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, représentant du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Observatrices

Mélanie Kavanagh, Ph. D., biologiste médicale, coordonnatrice du CEPO, Direction québécoise du cancer, MSSS

Stéphanie Goulet, Ph. D., biologiste médicale, méthodologiste au CEPO, Direction québécoise du cancer, MSSS

Groupes de travail

- Groupe de travail sur la pharmacoéconomie
- Groupe de travail sur la valeur thérapeutique
- Groupe de travail sur les mécanismes d'introduction de l'innovation – objectif 1
- Groupe de travail sur les mécanismes d'introduction de l'innovation – objectif 2
- Groupe de travail sur le volet éthique et sociétal
- Groupe de travail sur le cadre délibératif
- Groupe de travail sur la transparence et les communications

Membres participant à l'un ou plusieurs de ces groupes :

Stéphane P. Ahern, M.D., Ph. D., interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, et président du CSEMI

Reiner Banken, M.D., M. Sc., directeur général associé aux relations extérieures, partenaires et réseaux, INESSS

Julien Baril, économiste, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Sylvie Bouchard, B. Pharm., M. Sc., M.B.A, directrice scientifique du suivi et de l'usage optimal du médicament, INESSS

Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, CEPO

Michel Cauchon, médecin de famille, UMF-GMF Maizerets, membre du CSEMI, INESSS

Carole Chamberland, B. Pharm., M.B.A., pharmacienne, conseillère scientifique en pharmacoéconomie, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Dan Cooper, B. Pharm., Ph. D., pharmacien, conseiller scientifique principal en pharmacoéconomie, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Ghislain Cournoyer, M.D., hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme, membre du CEPO

Félix Couture, M.D., hématologue et oncologue médical, L'Hôtel-Dieu de Québec, président du CEPO

Pierre Dagenais, M.D., Ph. D., rhumatologue, directeur du soutien et du développement méthodologique, INESSS

Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis, membre du CSEMI

Sylvie Desgagné, B. Pharm., M. Sc., conseillère scientifique en pharmacothérapie, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Pierre Dessureault, membre citoyen du CSEMI

Marie-France Dubois, M. Sc., Ph. D., Université de Sherbrooke, membre du CSEMI, INESSS (membre ad hoc)

Anne-Marie Fontaine, avocate, INESSS

Monique Fournier, M. Sc., chercheure-consultante, INESSS

Marie-Andrée Gosselin, membre citoyenne du CSEMI

Victor Gouba, M.D., M. Sc., conseiller scientifique en pharmacoéconomie, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, membre du CEPO

Diane Guilbault, directrice des communications et du transfert de connaissances, INESSS

Alexandre Hocquart, membre patient

Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, coordonnatrice clinique, Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

André Jean, conseiller-cadre, dossiers stratégiques, INESSS

Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A., chargé de projet, INESSS

Bernard Keating, Ph. D., professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval, et membre du CSEMI

Jean Lachaine, Ph. D., pharmacien, pharmacoéconomiste, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, membre du CSEMI

Éric Latimer, Ph. D., chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas, professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill et professeur associé, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

Claudine Laurier, Ph. D., professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Georges-Auguste Legault, docteur en philosophie licencié en droit, professeur associé, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., D.E.S.G., B.C.O.P., pharmacienne au CHUM, professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, membre du CEPO

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Suzanne Philips-Nootens, professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Raghu Rajan, M.D., M. Sc., oncologue médical au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), professeur associé, Université McGill, et membre du CSPSSS et du PGTM

Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., secrétaire générale et directrice générale associée au développement organisationnel et aux médicaments, INESSS

Delphine Roigt, éthicienne, CHUM

Dima Samaha, Pharm. D., M.A.S. (économie et management de la santé), conseillère - innovation et relations extérieures, INESSS

Benoît Samson, M.D., hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyné, membre du CEPO

Kim Tardif, conseillère en communication, INESSS

Geneviève Trépanier, conseillère en éthique, Commission de l'éthique en science et en technologie

Marc Vallée, chef du Département de pharmacie du CHUS, représentant du PGTM

Annexe 2

Considérations techniques du comité présentées à l'INESSS

Les considérations suivantes découlent des réflexions du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie, dans l'objectif d'élargir le cadre d'évaluation aux fins d'inscription.

L'INESSS recommande l'inscription ou non d'un médicament après évaluation de l'ensemble des critères prévus à la Loi sur l'INESSS. Dans l'exercice des fonctions prévues par la Loi sur l'INESSS, l'Institut doit, en premier lieu, évaluer la valeur thérapeutique d'un médicament. S'il considère que la valeur thérapeutique d'un médicament est démontrée, il transmet sa recommandation au ministre après avoir évalué les quatre aspects suivants : la justesse du prix; le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament; les conséquences que pourrait avoir l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux; et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicaments.

1. Évaluation de la valeur thérapeutique

- 1.1 Que l'INESSS mette en application un cadre d'évaluation de la valeur thérapeutique, lequel considèrera de façon systématique les indicateurs en oncologie et les diverses mesures de l'efficacité et de l'innocuité, pour enrichir l'évaluation, favoriser les délibérations et contribuer à la formulation d'une recommandation.
- 1.2 Que, bien que l'exigence d'une étude clinique à répartition aléatoire et contrôlée demeure, l'INESSS considère des études ayant un devis de recherche autre, dans des situations exceptionnelles telles qu'en présence d'une maladie oncologique rare.
- 1.3 Que l'INESSS considère, mais avec grande prudence, le contexte particulier de la maladie, l'effet de la classe du médicament et l'efficacité du médicament déjà reconnue à un autre stade d'évolution de la maladie.
- 1.4 Que l'INESSS apprécie le gain de survie, en considérant plusieurs éléments, dont la durée du gain, le contexte de la maladie, l'historique du traitement, les traitements actuels et la toxicité.
- 1.5 Que l'INESSS considère les valeurs de la médiane et de la moyenne, lorsque ces dernières sont disponibles, car elles fournissent des renseignements différents et complémentaires.
- 1.6 Que l'INESSS considère l'ensemble des données sur l'efficacité et l'innocuité, pour définir l'ampleur des bénéfices cliniques du médicament à l'étude.
- 1.7 Que l'INESSS retienne les mêmes principes de choix de comparateurs pour l'évaluation des médicaments anticancéreux que pour celle des autres médicaments.
- 1.8 Que, lorsque l'usage d'un médicament exige la détermination d'un biomarqueur, l'INESSS vérifie que le test pour déterminer ce dernier est disponible, validé, standardisé, reproductible et utilisé hors du seul contexte de la recherche au moment de l'évaluation du médicament.
- 1.9 Que, lors de l'inscription d'une thérapie ciblée sur les listes de médicaments, l'INESSS précise l'indication reconnue pour le paiement ainsi que les personnes pour qui le médicament est efficace.

2. Évaluation des aspects pharmacoéconomiques

- 2.1 Que l'INESSS continue de considérer le ratio coût-utilité (en coût par QALY) comme une mesure pharmacoéconomique importante de l'analyse du rapport entre le coût et l'efficacité.
- 2.2 Que, dans le contexte actuel, l'INESSS ne procède pas à l'indexation des valeurs seuils qui sont considérées comme généralement acceptables, étant donné le fardeau incrémentiel sur le système de soins de santé.
- 2.3 Que l'INESSS ne procède pas à une pondération des QALY pour un sous-groupe ou un type particulier de maladie comme le cancer, puisqu'il n'existe pas de fondement pharmacoéconomique théorique à l'appui de cette approche.
- 2.4 Que l'INESSS systématise la collecte d'information sur les données de coûts considérées dans les modèles pharmacoéconomiques.
- 2.5 Que l'INESSS systématise la collecte d'information sur les données d'utilité ou de qualité de vie considérées dans les modèles pharmacoéconomiques.
- 2.6 Que l'INESSS systématise la prise en compte de l'incertitude et exige notamment des analyses de sensibilité sur les valeurs d'utilité, afin de préciser l'incertitude associée à ce paramètre crucial de l'évaluation pharmacoéconomique.
- 2.7 Que l'INESSS élargisse son cadre d'évaluation actuel afin de privilégier une approche multivariée incluant le coût par QALY et plusieurs autres mesures pharmacoéconomiques pertinentes. Le portrait pharmacoéconomique global ainsi dressé ferait l'objet de délibérations menant à une recommandation.
- 2.8 Que l'INESSS poursuive le développement d'outils permettant d'apprécier les évaluations multidimensionnelles, afin d'en assurer la cohérence et la rigueur.
- 2.9 Que l'INESSS instaure un processus de collaboration et d'échange sur les modèles pharmacoéconomiques en amont des demandes d'évaluation faites par les fabricants, afin d'augmenter l'efficacité du processus actuel.

3. Évaluation des conséquences que pourrait avoir l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- 3.1 Que l'INESSS ait accès au contenu du Registre québécois du cancer.
- 3.2 Que l'INESSS exige le recours à une approche méthodologique reconnue lorsque les renseignements nécessaires sont obtenus auprès d'experts (déclaration des conflits d'intérêts, représentativité d'expertises cliniques et géographiques, consultation auprès d'un groupe d'experts, avec la méthode Delphi, par exemple).
- 3.3 Que l'INESSS crée des outils d'aide aux professionnels réalisant les calculs d'impact budgétaire tels que la réalisation de modèles prévisionnels et qu'il opérationnalise le processus de rétroaction sur les estimations réalisées.
- 3.4 Que l'INESSS produise un guide méthodologique plus explicite à l'intention des fabricants de produits pharmaceutiques, afin que les analyses d'impact budgétaire fournies lors des demandes d'inscription de médicaments soient de meilleure qualité méthodologique et de présentation plus homogène.
- 3.5 Que l'INESSS mette en place une approche méthodologique systématique pour recueillir et analyser la perspective des patients en matière d'évaluation des médicaments, vu la pertinence démontrée d'en tenir compte.

- 3.6 Que l'INESSS crée de nouveaux outils pour aider les membres citoyens à prendre part de façon dynamique aux décisions du comité et fonder les processus délibératifs des comités scientifiques permanents sur une éthique de la discussion.

4. Évaluation des aspects éthique et sociétal

- 4.1 Que l'INESSS encourage la création de forums sociaux visant à promouvoir la discussion sur les objectifs de société en matière de priorisation des besoins de santé, dans un souci d'excellence, de transparence, et de rigueur, et ce, en prenant en compte les ressources limitées du Québec.
- 4.2 Que l'INESSS considère que, dans un contexte de dernier recours, l'insuffisance de preuve joue en faveur du patient, tout en permettant la mise en place d'un mécanisme de suivi pour la développer.
- 4.3 Que l'INESSS prenne en compte la circonstance de dernier recours pour permettre l'accès à des traitements novateurs et prometteurs, principalement lorsque le patient est en fin de vie et aux prises avec une maladie d'une gravité particulière.
- 4.4 Que l'INESSS poursuive les travaux visant à créer un cadre méthodologique et délibératif pour les considérations éthiques et sociétales afin d'assurer une évaluation juste, équitable et impartiale.
- 4.5 Que l'INESSS poursuive la mise en place du cadre méthodologique, en partenariat avec l'industrie, les associations de patients ainsi que les associations citoyennes, visant à mieux étayer l'évaluation des considérations éthiques et sociétales des différents dossiers.
- 4.6 Que l'INESSS prenne en compte le critère de la gravité de la maladie lors de l'évaluation d'un médicament. L'utilisation de ce critère devrait toutefois être assujettie à des conditions déterminées, comme le niveau de preuve requis, ainsi qu'à des critères de cessation de traitement.
- 4.7 Que, dans une situation où la présence de *high responders*¹⁵ est reconnue, l'INESSS applique le principe général d'opportunité d'accès. Cependant, l'impératif d'un usage raisonnable engage à s'assurer que ces traitements sont réservés aux patients présentant une bonne réponse. Il y a donc lieu que cette disposition soit accompagnée de critères de réponses bien définis en matière d'ampleur et de durée. Par ailleurs, la notion clinique ou « statistique » de *high responder* doit également être définie : « Quel type de répartition de la réponse est-il nécessaire d'obtenir pour qu'il soit justifié de prétendre être en présence de *high responder*? ».

5. Évaluation des innovations

- 5.1 Que l'INESSS introduise deux nouveaux mécanismes dans le processus de l'inscription du médicament : l'inscription temporaire avec développement de la preuve et les ententes de partage de risque financier, et ce, en cohérence avec la recommandation préliminaire du Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux.
- 5.2 Que l'INESSS définisse les modalités ainsi que les outils nécessaires à la mise en place de ces mécanismes, dans un délai d'au plus six mois, afin de rendre accessibles de nouvelles thérapies à caractère jugé prometteur.
- 5.3 Que l'INESSS explore les différentes pistes permettant d'estimer l'impact budgétaire de futurs médicaments anticancéreux, comme l'instauration d'une vigie et la vérification rétrospective des estimations d'impacts budgétaires réalisées, afin d'améliorer les

¹⁵ Bons répondeurs, en français.

évaluations et de construire un modèle prévisionnel à partir de l'expérience de plusieurs années d'existence des nouvelles modalités d'évaluation.

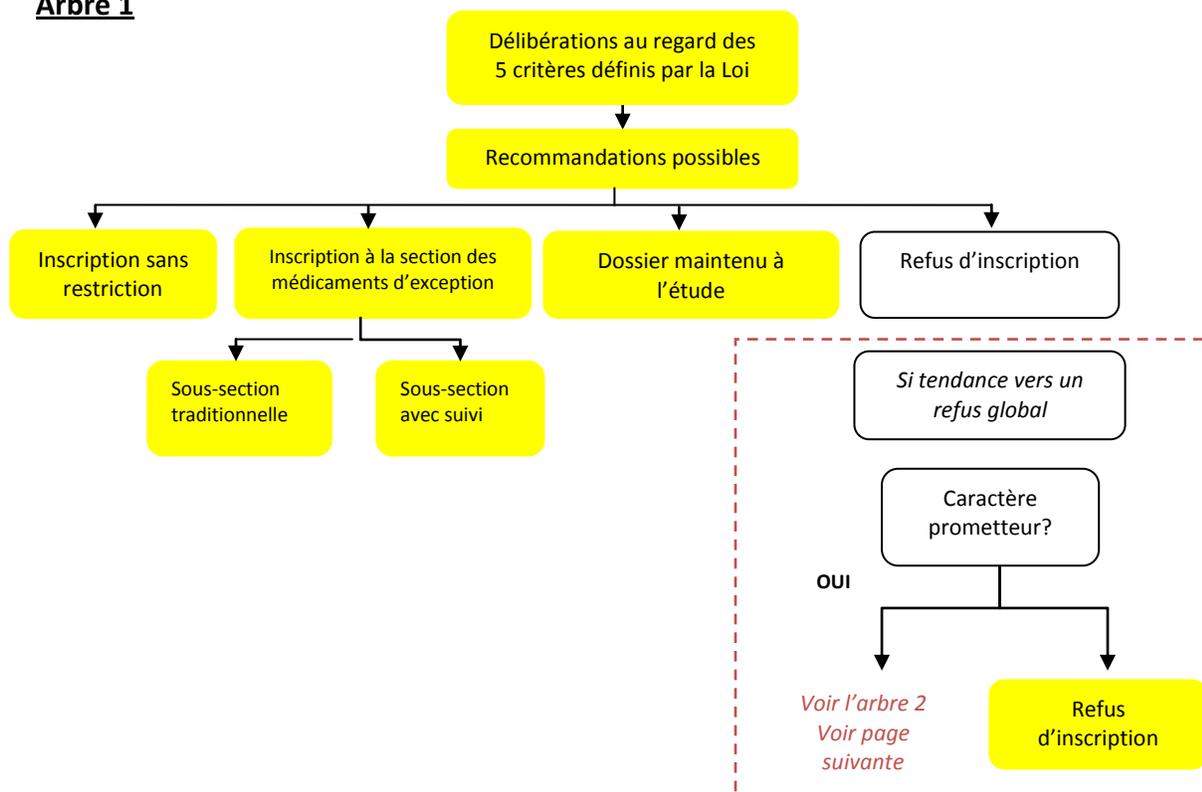
6. Transparence et communication

- 6.1 Que l'INESSS révise la disposition de l'information sur son site Web pour bien distinguer la recommandation de l'INESSS de la décision finale du ministre.
- 6.2 Que l'INESSS remanie, notamment par la rédaction d'un résumé en début d'analyse, le guide de rédaction pour faciliter la lecture et mettre en valeur la cohérence entre l'analyse et la conclusion, avec le souci constant de vulgariser l'analyse pharmacoéconomique.
- 6.3 Que l'INESSS s'assure de formuler la recommandation à la lumière de l'ensemble du processus délibératif.
- 6.4 Que l'INESSS évalue régulièrement la clarté des messages.

Annexe 3

Processus menant à une recommandation dans le cadre du Projet pilote pour les médicaments anticancéreux en fin de vie

Arbre 1

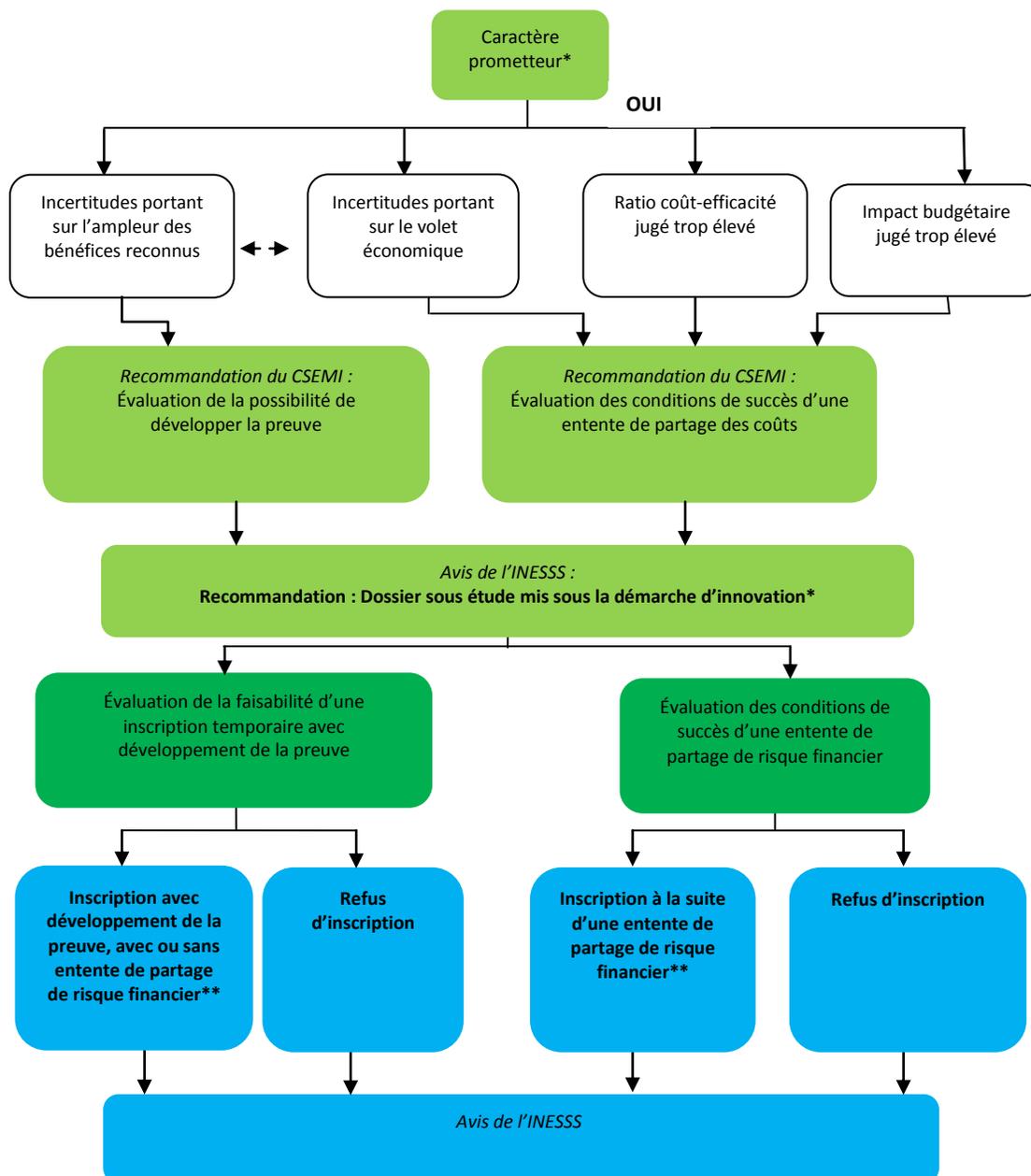


Légende pour l'arbre 1 et l'arbre 2 :

Le processus est divisé en quatre étapes :

- Le jaune correspond à l'étape 1 : Processus d'évaluation traditionnel
- Le vert clair correspond à l'étape 2 : Délibérations sur le caractère prometteur
- Le vert foncé correspond à l'étape 3 : Évaluation de la faisabilité et de la mise en application des nouvelles modalités d'introduction de l'innovation
- Le bleu correspond à l'étape 4 : Recommandation de l'INESSS

Arbre 2



* L'INESSS juge qu'un médicament est à caractère prometteur s'il :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'amélioration du traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel pour améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé.

**Les objectifs et les paramètres cibles quant aux modalités d'usage qui justifient un remboursement devront être établis.

Étape du processus	Parties prenantes au processus :					
	INESSS	CEPO	Ministre - MSSS	Fabricant	RAMQ	Autres
ETAPE 1 : Processus d'évaluation traditionnel	<p>Les demandes d'inscription des médicaments sont analysées par une équipe d'évaluateurs externes et les professionnels de l'INESSS.</p> <p>Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription soumettent des recommandations au conseil d'administration de l'INESSS.</p>	<p>Le CEPO contribue à l'évaluation de la valeur thérapeutique du produit à l'étude et fournit au CSEMI les éléments informatifs; il contribue également à l'analyse des intrants cliniques propres aux autres critères prévus à la Loi.</p>	<p>Le ministre approuve ou non les recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des listes de médicaments.</p>	<p>Le fabricant soumet une demande complète pour l'inscription d'un produit.</p> <p>La DSEMI peut demander au fabricant des précisions sur l'information soumise.</p>	<p>La RAMQ s'assure de l'insertion des critères de remboursement dans son système.</p>	<p>Les groupes et associations de professionnels de la santé ou de patients qui souhaitent émettre des commentaires ou des observations sur un ou plusieurs médicaments à l'étude sont invités à les transmettre à l'INESSS.</p>
Pour les médicaments pour le traitement du cancer dans un contexte de fin de vie :						
ETAPE 2 : Délibérations sur le caractère prometteur	<p>Les membres du CSEMI délibèrent sur le caractère prometteur du médicament à l'étude ainsi que sur la possibilité de considérer les nouvelles modalités pour l'introduction de l'innovation, à savoir le développement de la preuve et les ententes de partage de risque financier.</p> <p>Si le médicament est jugé prometteur, le CSEMI recommande au conseil d'administration de l'INESSS de maintenir le dossier à l'étude pour six mois, dans l'attente d'une évaluation de la possibilité de développer la preuve et/ou des conditions de succès d'une entente de partage de risque financier.</p>	<p>Le CEPO contribue aux délibérations sur le caractère prometteur du produit à l'étude.</p>	<p>Le ministre approuve ou non les recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des listes de médicaments.</p>	-	-	-

Étape du processus	Parties prenantes au processus :					
	INESSS	CEPO	Ministre - MSSS	Fabricant	RAMQ	Autres
ETAPE 3 : Évaluation de la faisabilité et de la mise en application des nouvelles modalités d'introduction de l'innovation	<p>L'INESSS (selon des modalités à définir) évalue la faisabilité d'un développement de la preuve et/ou les conditions de succès d'une entente de partage de risque financier.</p> <p>Au besoin, l'INESSS consulte les différentes parties prenantes.</p> <p>L'INESSS précisera le type, les objectifs et les paramètres cibles d'une entente. L'INESSS signale ceux-ci au fabricant et au MSSS.</p>	<p><i>Volet entente :</i> Le CEPO pourrait être appelé à contribuer à l'analyse de l'ampleur des bénéfiques dans le cadre de l'élaboration d'une entente.</p> <p><i>Volet développement de la preuve :</i> L'INESSS établit, avec les membres du CEPO, les indicateurs, les questions de recherche et les résultats attendus. Ils analysent la faisabilité de développer ce type de preuve (disponibilité des systèmes d'information, etc.) et déterminent les partenaires potentiels.</p>	<p><i>Volet entente :</i> L'INESSS et les représentants du MSSS établissent les paramètres cibles nécessaires à la réussite des ententes afin d'orienter la négociation (rôle accompagnateur).</p> <p><i>Volet développement de la preuve :</i> Les représentants du MSSS sont consultés dans le cadre de l'analyse de la faisabilité du développement de la preuve.</p>	<p><i>Volet entente :</i> Le fabricant est invité à soumettre une proposition d'entente de partage de risque financier au MSSS.</p> <p><i>Volet développement de la preuve (selon le scénario suggéré par le comité) :</i> L'INESSS rencontre le fabricant pour discuter des indicateurs, des questions de recherche et des résultats attendus.</p> <p>Le fabricant s'engage à développer la preuve dans un délai déterminé en associant à son dossier un protocole de développement de la preuve.</p> <p>L'INESSS valide le protocole. Le protocole est annoncé.</p>	<p><i>Volet entente :</i> La RAMQ pourrait être appelée à contribuer à l'élaboration des critères de suivi de l'entente.</p> <p><i>Volet développement de la preuve :</i> La RAMQ pourrait être appelée à contribuer à l'analyse de la faisabilité de développer la preuve requise.</p>	<p>Au cas par cas, l'INESSS sollicite l'expertise des différentes parties qui pourraient contribuer à la réflexion, entre autres :</p> <p>Les cliniciens, les centres de recherche, le PGTM, le domaine universitaire, le FRQS, etc.</p>

Étape du processus	Parties prenantes au processus :					
	INESSS	CEPO	Ministre – MSSS	Fabricant	RAMQ	Autres
ETAPE 4 : Recommandation de l'INESSS	L'INESSS transmet son avis au ministre.	-	Le MSSS signale une entente à l'INESSS, positive ou négative. Le ministre approuve ou non les recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des listes de médicaments.	-	-	-

Annexe 4

Les ententes de partage de risque¹⁶

Une entente de partage de risque peut être définie comme un accord conclu entre deux acteurs qui mettent des ressources en commun dans le cadre d'une transaction qui comporte de l'incertitude. Une entente de partage de risque a pour objectif de pallier l'incertitude du payeur, incertitude qui peut être en lien avec le résultat, un sous-groupe de la population, l'efficacité du produit (c.-à-d. un rapport coût-efficacité jugé trop élevé), le volume (c.-à-d. le nombre de patients traités) ou l'impact budgétaire.

Les ententes de partage de risque peuvent intégrer différentes composantes de l'un ou l'autre des modèles proposés ci-après et ne sont pas mutuellement exclusives.

ENTENTES DE PARTAGE DE RISQUE BASÉES SUR LA PERFORMANCE DU PRODUIT :

On retrouve, sous cette catégorie, les ententes qui nécessitent un suivi de la performance du produit, pour un groupe de patients défini et pour une durée déterminée. Le prix, le niveau ou la nature du remboursement sont liés aux mesures de la performance future du produit.

Ces ententes varient en fonction de l'objectif souhaité, à savoir :

- 1 - le développement de la preuve pour pallier l'incertitude sur l'ampleur des bénéfices reconnus;
- 2- la gestion de l'utilisation du médicament dans des conditions de pratique réelle.

OBJECTIF 1 : Le développement de la preuve pour pallier l'incertitude sur l'ampleur des bénéfices reconnus

TYPE D'ENTENTE	MODALITÉS DE L'ENTENTE	OBJECTIF DE L'ENTENTE	OBJET DE L'ENTENTE
Entente visant le développement de la preuve (<i>coverage with evidence development</i>)	Les modèles peuvent être basés sur un accès conditionnel : - l'accès au produit n'est possible que dans le cadre d'une étude clinique (<i>only in research</i>); - l'accès est conditionnel à la mise en place d'une étude clinique, mais non à la participation des patients à l'étude (<i>only with research</i>). Ces ententes peuvent être accompagnées de rabais ou d'autres formes d'ententes financières.	Production de connaissances (p. ex. pour un sous-groupe de la population).	Développement de la preuve.

¹⁶ Cette classification est adaptée à partir de celle définie par Garrison et ses collaborateurs [2012] dans le cadre du groupe de travail d'ISPOR (voir la référence complète ci-après).

Objectif 2 : La gestion de l'utilisation du médicament dans des conditions de pratique réelle			
TYPES D'ENTENTES	MODALITÉS DE L'ENTENTE	OBJECTIF DE L'ENTENTE	OBJET DE L'ENTENTE
Entente associée à la garantie de résultats (<i>outcome guarantees ou money back guarantees</i>)	Le niveau ou la nature du remboursement sont liés à l'atteinte d'objectifs cliniques définis au préalable. Il serait possible d'envisager d'associer le prix du médicament à l'atteinte d'objectifs cliniques (<i>price linked to outcome schemes</i>); cependant, ce type d'entente n'a pas été mis en pratique.	Gestion des incertitudes liées à l'efficacité pratique et/ou au rapport coût-efficacité.	Paramètres cliniques primaires ou secondaires relatant l'amélioration de la condition du patient, par exemple l'amélioration de la survie ou de la qualité de vie du patient.
Entente associée à la poursuite conditionnelle du traitement (<i>conditional treatment continuation</i>)	La poursuite du traitement est conditionnelle à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques à court terme. Certains modèles vont de pair avec un remboursement partiel ou intégral du coût de traitement des patients n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique.	Gestion des incertitudes liées à l'efficacité pratique et/ou au rapport coût-efficacité. Garantir l'usage optimal du médicament.	Poursuite du traitement.
Entente associée au processus de soins (<i>pattern or process of care</i>)	Le niveau de remboursement est lié à l'impact sur la prise de décision clinique ou la pratique (par exemple, l'association à un test génétique ou à un guide d'usage optimal).	Gestion des incertitudes liées à l'efficacité pratique et/ou au rapport coût-efficacité. Garantir l'usage optimal du médicament.	Impact sur la pratique clinique.
ENTENTES DE PARTAGE DE RISQUE BASÉES SUR LE COÛT (ENTENTES DE PARTAGE DU RISQUE FINANCIER)			
On retrouve, sous cette catégorie, les ententes qui visent à gérer l'impact budgétaire induit par l'introduction de médicaments nouveaux ou existants, des restrictions budgétaires ou des incertitudes sur le budget anticipé ou concernant la valeur thérapeutique ou pharmacoéconomique du médicament. Ces ententes visent à diminuer le coût de revient du médicament. Elles peuvent aussi contribuer à garantir l'usage optimal du médicament.			
TYPES D'ENTENTES	MODALITÉS DE L'ENTENTE	OBJECTIF DE L'ENTENTE	OBJET DE L'ENTENTE
Entente associée à un plafonnement de doses (<i>utilization capping</i>)	Le fabricant fournit, sans frais, les doses nécessaires à la poursuite du traitement, une fois qu'un seuil de doses, établi au préalable, est dépassé.	Diminution de l'incertitude pharmacoéconomique et gestion de l'impact budgétaire et/ou garantir l'usage optimal du médicament.	Nombre de doses fournies au patient, posologie ou durée de traitement prédéterminés.
Entente requérant l'initiation du traitement à la charge du producteur	Le fabricant fournit les premières doses du médicament, à prix réduit, ou même gratuitement.	Amélioration du rapport coût-efficacité et gestion de l'impact budgétaire.	Nombre de doses fournies au patient ou durée prédéterminés.

TYPES D'ENTENTES	MODALITÉS DE L'ENTENTE	OBJECTIF DE L'ENTENTE	OBJET DE L'ENTENTE
Entente visant un coût fixe par patient	Le fabricant et le payeur négocient un coût fixe par patient, indépendant du nombre de doses.	Diminution de l'incertitude pharmacoéconomique et gestion de l'impact budgétaire.	Coût par patient.
Entente visant une diminution du prix <i>(price changes)</i>	Le fabricant et le payeur négocient une diminution de prix, sans modifier le prix affiché.	Gestion de l'impact budgétaire. Diminution du rapport coût-efficacité.	Prix confidentiel.
Entente visant un plafonnement du budget <i>(budget capping)</i>	Les dépenses du payeur pour un traitement sont plafonnées, sans limiter la quantité des traitements fournis.	Gestion de l'impact budgétaire.	Dépenses pour un traitement à l'échelle de la population.
Entente de type prix- volume <i>(price-volume)</i>	Le prix par unité est associé au nombre total d'unités achetées par le payeur.	Amélioration du rapport coût-efficacité et gestion de l'impact budgétaire.	Unités achetées.

Références consultées dans le cadre de l'élaboration de l'annexe 4

- Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osinska B, Herholz H, Wendykowska K, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: Potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res* 2010;10:153.
- Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010;96(3):179-90.
- Garrison L, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr P, et al. Performance-based risk-sharing arrangements – Good practices for design, implementation and evaluation: An ISPOR Task Force report. Lawrenceville, NJ : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2012. Disponible à : <http://www.ispor.org/taskforces/documents/ISPOR-Performance-Based-Risk-Sharing-Arrangements-TF-Final-Draft-Report.pdf>.
- Klemp M, Frønsdal KB, Facey K. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27(1):77-83.
- Towse A et Garrison LP Jr. Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? Toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical products. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):93-102.
- Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing or patient access scheme? A framework for coverage decisions. York, Royaume-Uni : Centre for Health Economics (CHE); 2012. Disponible à : <http://www.york.ac.uk/che/news/che-research-paper-77/>.

Annexe 5

Scénarios envisagés pour le développement de la preuve

	Scénario A : Développement de la preuve : INESSS	Scénario B : Développement de la preuve : fabricant	Scénario C : Développement de la preuve : Collaboration INESSS - fabricant
PROCESSUS			
PHASE 1 : Dossier à l'étude	L'INESSS entreprend une analyse de faisabilité : - détermination des indicateurs; - détermination des questions de recherche; - détermination des résultats attendus; - détermination des ressources nécessaires à l'élaboration du protocole et à sa mise en place. - coordination avec les différentes parties prenantes pour évaluer la faisabilité du développement de la preuve.	L'INESSS entreprend une analyse de ses besoins en information : - détermination des indicateurs; - détermination des questions de recherche; - détermination des résultats attendus.	L'INESSS entreprend une analyse de faisabilité : - détermination des indicateurs; - détermination des questions de recherche; - détermination des résultats attendus. Rencontre INESSS - fabricant pour discuter des indicateurs, des questions de recherche et des résultats attendus. Le fabricant doit s'engager à développer la preuve, dans un délai déterminé, en associant à son dossier un protocole précisant les modalités du développement de la preuve. L'INESSS valide le protocole. Le protocole est annoncé.
PHASE 2 : Avis de l'INESSS	Le développement de la preuve est réalisable : Inscription avec développement de la preuve. Le développement de la preuve n'est pas réalisable : Refus d'inscription.	Inscription avec développement de la preuve.	Le développement de la preuve est réalisable : Inscription avec développement de la preuve. Le développement de la preuve n'est pas réalisable : Refus d'inscription.
PHASE 3 : Développement de la preuve	L'INESSS coordonne les travaux entre les différentes parties prenantes. La collecte et l'analyse des données sont réalisées par l'INESSS ou par ses partenaires, selon les besoins et les capacités de l'Institut.	Rencontre facultative INESSS - fabricant pour discuter des indicateurs, des questions de recherche et des résultats attendus. Le fabricant a la responsabilité de développer la preuve. L'INESSS ne participe pas au processus.	Le fabricant a la responsabilité de développer la preuve, selon le protocole validé par l'INESSS. L'INESSS est informé de l'évolution du projet.
PHASE 4 : Réévaluation	Soumission du dossier par le fabricant pour réévaluation. L'INESSS ajoute les données colligées aux données soumises par le fabricant.	Soumission du dossier par le fabricant pour réévaluation.	Soumission du dossier par le fabricant pour réévaluation.
Responsabilité de la preuve	INESSS	Fabricant	Fabricant avec le soutien de l'INESSS

	Scénario A : Développement de la preuve : INESSS	Scénario B : Développement de la preuve : fabricant	Scénario C : Développement de la preuve : Collaboration INESSS - fabricant
Élaboration du protocole	<p>INESSS</p> <p>Plusieurs parties prenantes peuvent participer au processus :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEPO/cliniciens ▪ chercheurs ▪ fabricant ▪ etc. 	<p>Fabricant</p> <p>L'INESSS fournit les balises pour le développement de la preuve.</p> <p>Le fabricant peut solliciter l'engagement des parties prenantes du réseau.</p>	<p>Fabricant</p> <p>L'INESSS fournit les balises pour le développement de la preuve.</p> <p>L'INESSS agit à titre de facilitateur entre les parties prenantes, au besoin.</p> <p>Le fabricant peut solliciter l'engagement des parties prenantes du réseau.</p>
Financement de la preuve	<p>Plusieurs parties prenantes pourraient participer au processus :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MSSS ▪ fabricant ▪ INESSS ▪ FRQS ▪ etc. 	<p>Le fabricant pourrait solliciter la participation des différentes parties prenantes du réseau.</p>	<p>Le fabricant pourrait solliciter la participation des différentes parties prenantes du réseau.</p>
Expériences internationales	<p>Ce modèle est semblable à plusieurs modèles élaborés dans d'autres provinces canadiennes, dans le cadre desquels l'autorité réglementaire prend en charge le développement de la preuve, en collaboration avec les différentes parties prenantes du réseau.</p>	<p>Ce modèle est semblable au modèle suédois. Dans une situation d'incertitude, l'Office national des prestations pharmaceutiques et odontologiques suédois (TLV) décide d'inscrire le produit temporairement et exige que le fabricant soumette à nouveau un dossier accompagné de la preuve développée, dans un délai de deux ans.</p>	<p>Ce modèle est semblable au modèle hollandais où une liste spéciale a été établie pour les médicaments fournis en milieu hospitalier ayant un impact budgétaire majeur.</p>
ANALYSE			
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'INESSS, acteur impartial, a un contrôle sur le développement de la preuve. ▪ Favorise le travail en réseau. ▪ Possibilité de ne pas inscrire le produit si le développement de la preuve se révèle difficilement réalisable. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le développement de la preuve est à la charge du fabricant. ▪ Mobilisation minimale des ressources de l'INESSS. ▪ Le fabricant a plus de moyens pour encourager la participation des différentes parties prenantes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le développement de la preuve est à la charge du fabricant. ▪ L'INESSS participe au développement de la preuve et est garant de la qualité des données produites. ▪ Le fabricant a plus de moyens pour encourager la participation des différentes parties prenantes. ▪ Les échanges entre le fabricant et l'INESSS sont favorisés très tôt dans le processus. ▪ Possibilité de ne pas inscrire le produit si le développement de la preuve se révèle difficilement réalisable.

	Scénario A : Développement de la preuve : INESSS	Scénario B : Développement de la preuve : fabricant	Scénario C : Développement de la preuve : Collaboration INESSS - fabricant
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté, d'un point de vue opérationnel et politique, de retirer un médicament lorsqu'il est déjà inscrit. ▪ Mobilisation importante des ressources de l'INESSS. ▪ Difficulté d'engager la participation de toutes les parties prenantes au processus. ▪ L'INESSS a la responsabilité de développer la preuve, mais aussi de la réévaluer, ce qui pourrait constituer un biais lors de la réévaluation. ▪ Enjeux de transfert de données si des partenaires de l'INESSS participent à la collecte et à l'analyse des données. ▪ Enjeux de propriété intellectuelle si des partenaires de l'INESSS participent à la collecte et à l'analyse des données. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté, d'un point de vue opérationnel et politique, de retirer un médicament lorsqu'il est déjà inscrit. ▪ L'INESSS n'a pas de contrôle sur la qualité de la preuve développée. ▪ Peu ou pas d'incitatifs pour développer la preuve, puisque le médicament est déjà inscrit. ▪ La mise en place de sanctions est difficile et coûteuse d'application, en cas de délai ou si la preuve n'est pas développée. ▪ Mobilisation importante des ressources du fabricant. ▪ Pas d'analyse de faisabilité du développement de la preuve; le produit est inscrit malgré des incertitudes sur l'ampleur de la valeur thérapeutique; par conséquent, il existe un risque que la preuve nécessaire à la prise de décision ne soit pas développée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté, d'un point de vue opérationnel et politique, de retirer un médicament lorsqu'il est déjà inscrit. ▪ Mobilisation importante des ressources de l'INESSS. ▪ Mobilisation importante des ressources du fabricant. ▪ L'INESSS, partie prenante du processus lors du développement de la preuve, doit réévaluer le dossier soumis par le fabricant.
Exigences opérationnelles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en place d'une équipe de réalisation. ▪ Besoin de prévoir des mesures transitoires en cas de refus à la suite de la réévaluation. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Besoin de prévoir des mesures transitoires en cas de refus à la suite de la réévaluation. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en place d'un comité de coordination. ▪ Besoin de prévoir des mesures transitoires en cas de refus à la suite de la réévaluation.

RECOMMANDATION

Le comité a étudié les trois scénarios pour le développement de la preuve.

Il est important de noter que, dans les trois scénarios proposés :

- l'INESSS définit, en collaboration avec les différentes parties concernées, les balises nécessaires au développement de la preuve;
- le produit est inscrit temporairement sur la liste des médicaments à la section des médicaments d'exception;
- le fabricant doit soumettre à nouveau un dossier accompagné des données colligées, afin de confirmer l'inscription du médicament, dans un délai maximal de quatre ans. Si la preuve est jugée suffisante, le dossier est inscrit à la liste régulière ou à la section des médicaments d'exception. Si la preuve est jugée insuffisante pour recommander une inscription, l'INESSS recommandera de retirer le médicament de la liste ou de le refuser conditionnellement à une entente de partage de coûts (s'il n'y a pas eu d'entente au préalable).
- Le scénario A a l'avantage de garantir la qualité et la rigueur de la preuve développée. Cependant, l'inconvénient réside dans le renversement du fardeau de la preuve, en plus d'une mobilisation importante des ressources de l'Institut.
- Le scénario B, bien que moins contraignant pour les ressources de l'Institut, comporte peu d'incitatifs ou n'en comporte aucun pour le fabricant et semble difficile à mettre en application.
- Le scénario C nécessite l'engagement et la mobilisation de l'INESSS et du fabricant. Il nécessite un travail en collaboration en amont du développement ainsi que pendant le développement de la preuve.

Pour toutes ces raisons, le comité a opté pour le scénario C, qui engage la responsabilité des deux parties : l'Institut et le fabricant.

Annexe 6

Liste des organismes et groupes canadiens et internationaux consultés dans le cadre des travaux (en ordre alphabétique)

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)
- Alzheimer's Drug Therapy Initiative (Colombie-Britannique)
- British Columbia Cancer Agency (BCCA)
- Cancer Care Ontario (CCO)
- Committee to Evaluate Drugs (Ontario)
- Direction québécoise du cancer (Québec)
- Institute of Health Economics (IHE) (Alberta)
- Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D)
- Medicinal Products Reimbursement Committee (Pays-Bas)
- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)
- Pharmaceutical Services Division (Colombie-Britannique)
- L'Office national des prestations pharmaceutiques et odontologiques suédois - TLV (Suède)

Les sites Web des organismes et groupes suivants ont été consultés (en ordre alphabétique) :

- Agenzia Italiana del Farmaco (Italie)
- Haute Autorité de Santé (France)
- Patient Access Scheme Liaison Unit du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Royaume-Uni)
- Patient Access Scheme Assessment Group du Scottish Medicines Consortium (Écosse)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (Australie)
- Santé Canada

RÉFÉRENCES

Groupe de travail sur le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux. Rapport du Groupe de travail sur le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2011. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2011/11-902-06.pdf>.

Hughes D. L'accès aux médicaments anticancéreux onéreux au Canada : une comparaison entre le Québec, l'Ontario et la Colombie-Britannique. *Prat Organ Soins* 2012;43(1):9-18.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Dépenses en médicaments au Canada, de 1985 à 2011. Ottawa, ON : ICIS; 2012. Disponible à : https://secure.cihi.ca/free_products/DEIC_1985_%202011_FR.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Projet_Pilote_Cancer/Document_synthese_final_CAV.pdf.

Rovere M et Skinner BJ. Access delayed, access denied 2012: Waiting for new medicines in Canada. *Studies in Health Policy*. Vancouver, BC : Fraser Institute; 2012. Disponible à : <http://www.fraserinstitute.org/uploadedFiles/fraser-ca/Content/research-news/research/publications/access-delayed-access-denied-2012.pdf>.

Société canadienne du cancer (SCC). Accès aux médicaments contre le cancer pour les Canadiens. Toronto, ON : SCC; 2009. Disponible à : <http://www.cancer.ca/canada-wide/about%20us/media%20centre/cw-media%20releases/cw-2009/~//media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/pdf/CANCER%20DRUG%20ACCESS%20FINAL%20-%20French.ashx>.

Société canadienne du cancer (SCC) et Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Toronto, ON : SCC; 2008. Disponible à : http://www.cancer.ca/~//media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/pdf/Canadian%20Cancer%20Statistics%202008%20PDF_404639205.ashx.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.