

Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie :

Innovation, accès, responsabilité, partage
des risques et pérennité

Septembre 2012

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

Rapport du comité de travail
Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie

Le présent rapport a été préparé par le Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

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

Sylvie Bouchard,
Dan Cooper,
Martin Darveau,
Sylvie Desgagnés,
Monique Fournier,
Marie Hotte,
André Jean,
Brigitte Laflamme,
Dima Samaha,
Kim Tardif

Supervision

Stéphane P. Ahern et Lucie Robitaille

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Centre de services partagés du Québec (CSPQ)

Graphisme

Magali Bérubé

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt Légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-66012-5 (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). Nouveaux mécanismes permettant l'accès à des médicaments à caractère jugé prometteur en oncologie : Innovation, accès, responsabilité, partage des risques et pérennité. Rapport du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie. Montréal, Qc : INESSS ; 2012. 71 p.

Québec, le 6 août 2012

Docteur Juan Roberto Iglesias
Président-directeur général
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
1195, avenue Lavigerie, bureau 60
Québec (Québec) G1V 4N3

Objet : Recommandations du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie

Monsieur le Président-Directeur général,

À l'automne 2011, vous sollicitiez mon expertise afin que je préside les travaux du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie, mandat que j'ai accepté avec enthousiasme. Au terme des travaux du comité, lesquels ont été menés avec un engagement tout particulier de la part de ses membres et des employés de l'INESSS, c'est avec une certaine fierté que je vous transmets ce rapport, qui est le fruit des réflexions des derniers mois et qui témoigne des pratiques de plusieurs autres juridictions. Celui-ci aborde plusieurs aspects de l'évaluation des médicaments à caractère jugé prometteur, dans un contexte de fin de vie en oncologie, et présente des pistes de solutions pour améliorer l'accès à ces médicaments, dans un contexte de ressources limitées. Ce type de mécanismes pourra éventuellement être appliqué dans des situations analogues, pour d'autres médicaments. Le comité propose également des pistes d'économies pour le régime d'assurance médicaments, lesquelles pourraient permettre notamment de dégager les ressources financières nécessaires à la mise en œuvre des nouvelles modalités proposées.

Les recommandations mises de l'avant ont fait l'objet d'un consensus entre les membres du comité, et j'espère que l'INESSS saura y donner suite. Il ne fait aucun doute que leur mise en œuvre est d'une importance primordiale pour assurer aux Québécoises et aux Québécois un meilleur accès à ces médicaments, tout en garantissant la pérennité du régime de santé.

Je vous prie d'accepter, Monsieur le Président-Directeur général, mes salutations les plus distinguées.



D^r Stéphane P. Ahern, M.D., Ph. D.

Président du Comité scientifique permanent
de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)
Président du Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie

COMITÉ D'ÉVALUATION DES INNOVATIONS – VOLET CANCER EN FIN DE VIE

Présidence

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)

Membres

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., hématalogue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, président du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (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

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

Alexandre Hocquard, membre patient

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 (CHUS), représentant du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

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

Pour l'INESSS

Marie-Josée Pelletier, coordination (janvier à mars 2012), Direction générale associée au développement organisationnel et aux médicaments

Kim Tardif, rédaction et coordination, conseillère en communication

Brigitte Laflamme, conseillère spéciale, dossier oncologie

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

Nous voulons souligner la contribution de mesdames **Jocelyne Gervais**, réviseure, **Delphine Joseph**, **Mylène Chartier** et **Marie-Andrée Houde** pour leur soutien administratif.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1 RÉVISION DU CADRE MÉTHODOLOGIQUE	6
1.1 Rappel de la loi et des critères d'évaluation des médicaments	6
1.2 La valeur thérapeutique : un prérequis dans l'évaluation.	7
1.2.1 La définition des notions d'efficacité, de valeur thérapeutique et de valeur thérapeutique incrémentielle.	7
1.2.2 La prise en compte des devis de recherche « autres »	8
1.2.3 L'ampleur de l'efficacité et les indicateurs pertinents en oncologie	9
1.2.4 La détermination des comparateurs de choix	10
1.2.5 Les thérapies ciblées	10
1.2.6 L'expertise clinique.	11
1.3 La justesse du prix et le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament	11
1.3.1 Les définitions des notions de justesse du prix et de rapport coût-efficacité.	12
1.3.2 Le QALY	13
1.3.3 L'incertitude et son intégration dans le processus de décision	14
1.3.4 Les indicateurs multidimensionnels des considérations pharmacoéconomiques et le nouveau cadre d'évaluation pharmacoéconomique.	14
1.4 Les conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux.	15
1.4.1 L'impact budgétaire.	16
1.4.2 Le volet organisation du système de santé et de services sociaux	16
1.4.3 La prise en compte et l'évaluation des perspectives du patient et du citoyen	17
1.5 L'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicaments	18
1.5.1 Les considérations éthiques et sociétales	19
1.6 Le cadre délibératif.	25
1.6.1 Trois étapes successives sont proposées dans le cadre délibératif :	25
1.7 La transparence et la communication.	27
1.8 L'enrichissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription : quelques conclusions.	28

2 L'INTRODUCTION RESPONSABLE DE L'INNOVATION	29
2.1 Les mécanismes d'introduction de l'innovation	30
2.1.1 La définition des notions de risque et d'entente de partage de risque.....	30
2.1.2 Les mécanismes de développement de la preuve additionnelle	32
2.1.3 Le développement de la preuve	33
2.1.4 Les conditions de succès	34
2.1.5 Le processus aboutissant à la recommandation	35
2.2 Le financement de l'innovation.....	36
2.2.1 L'évolution des coûts générés par les médicaments anticancéreux	36
2.2.2 Les grands générateurs de coûts en médicaments.....	38
2.2.3 Les pistes d'économie	39
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	41
ANNEXE 1 Considérations techniques du comité présentées à l'INESSS	43
ANNEXE 2 Composition du comité et des sous-groupes de travail	47
ANNEXE 3 Exemple de coût d'opportunité.....	52
ANNEXE 4 Place de l'analyse pharmacoéconomique dans le processus d'évaluation.....	53
ANNEXE 5 Processus menant à la recommandation pharmacoéconomique	54
ANNEXE 6 Les ententes de partage de risque	55
ANNEXE 7 Scénarios envisagés pour le développement de la preuve	59
ANNEXE 8 Processus menant à une recommandation dans le cadre du projet pilote pour les médicaments anticancéreux en fin de vie.....	63
RÉFÉRENCES.....	68

INTRODUCTION

Depuis 2010, le Conseil du médicament, maintenant l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (ci-après, INESSS), et le ministre de la Santé et des Services sociaux (ci-après, le ministre) ont été interpellés sur le fait que plusieurs médicaments à l'intention des patients atteints de cancer, remboursés par d'autres provinces au Canada, ne l'étaient pas dans les établissements de santé ou dans le régime général d'assurance médicaments du Québec, ou encore, qu'ils l'étaient de façon inégale, selon les établissements ou les cliniciens. Leur revendication avait trait à la non-reconnaissance de la valeur thérapeutique de médicaments oncologiques dont Santé Canada avait reconnu l'homologation. Par conséquent, certains de ces médicaments n'étaient pas remboursés au Québec. Le 31 mars 2011, un comité de travail créé par le ministre, le D^r Yves Bolduc, sous la présidence de Monsieur Léonard Aucoin, faisait le point sur cette question dans le *Rapport du Groupe de travail sur le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux* [Groupe de travail, 2011].

Depuis plus d'un an, le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (ci-après, le CSEMI) de l'INESSS et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (ci-après, le CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux (ci-après, le MSSS) évaluent conjointement la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments anticancéreux¹ en vue de leur inscription sur les listes de médicaments. Le CEPO assiste également le CSEMI dans le cadre de l'analyse des intrants cliniques propres aux autres critères prévus à la *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (L.R.Q., chap. I-13.03 - ci-après, la Loi). Le CSEMI et l'INESSS demeurent toutefois les seuls responsables de l'évaluation des autres critères prévus à la Loi ainsi que des recommandations faites au ministre. Ce nouveau mécanisme a contribué à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de plusieurs molécules dans le cadre du Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux [INESSS, 2011], dont le rapport a été soumis au ministre de la Santé et des Services sociaux en novembre 2011.

Dans le cadre du premier volet du projet pilote, il est apparu évident que, bien que la valeur thérapeutique en ait été reconnue, le coût important associé à ces nouveaux médicaments excédait les valeurs généralement reconnues comme acceptables par l'INESSS au cours des années antérieures, et ce, après avoir pris en considération les aspects éthiques et sociétaux afférents. Il est apparu essentiel de poursuivre l'analyse exhaustive du cadre d'évaluation pour s'assurer que celui-ci répond bien aux exigences scientifiques, tout en prenant en compte l'ensemble des critères prévus dans la Loi. Cette analyse constitue le premier chapitre du présent rapport; les considérations méthodologiques en la matière, dont le comité a fait part à l'INESSS, sont présentées à l'annexe 1.

Par ailleurs, le projet pilote a mis en évidence la difficulté de gérer adéquatement, dans le cadre législatif actuel, les médicaments prometteurs, particulièrement lorsque l'incertitude sur l'ampleur des bénéfices réels sur la santé du patient et de la population ainsi que les retombées économiques et organisationnelles sur le système de santé sont élevées. Comment permettre un accès à ces nouvelles molécules tout en assurant un accès équitable et raisonnable, dans un souci constant et renouvelé de maintien et de pérennité du système de soins de santé?

Après s'être interrogé sur les raisons expliquant les disparités d'accès à ces médicaments entre le Québec, les autres provinces canadiennes et les autres pays, l'INESSS a fait le constat que certaines juridictions ont adopté des stratégies pour la mise en place d'ententes de partage de risque avec les compagnies pharmaceutiques. Ces ententes visent à assurer que les médicaments sont offerts à un

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

coût jugé raisonnable pour l'avancée thérapeutique qu'ils représentent pour le patient et la société. De telles ententes permettraient donc l'accès à des thérapies fort coûteuses, tout en garantissant la pérennité du système de santé. L'INESSS a étudié ces avenues en concertation avec ses partenaires.

Préoccupation majeure pour la société actuelle, que l'on parle des patients, des citoyens, des cliniciens, des décideurs ou des médias, la lutte contre le cancer représente une priorité dans le domaine de la santé. En effet, le Programme québécois de lutte contre le cancer, la création, au sein du MSSS, de la Direction de la lutte contre le cancer (maintenant la Direction québécoise du cancer) ainsi que la participation du CEPO à la démarche d'évaluation des médicaments anticancéreux témoignent de l'importance accordée à la prise en charge de cette maladie. L'INESSS a amorcé cette réflexion en introduisant le concept de « médicaments à caractère jugé prometteur »² dans un contexte de fin de vie³ en oncologie, où les autres options thérapeutiques sont inexistantes ou presque inexistantes. Il s'agit d'une première étape. Dans un deuxième temps, à la lumière de cette première démarche, l'INESSS pourrait poursuivre ses travaux en examinant comment ces nouvelles modalités d'évaluation et d'accès pourraient être appliquées à des maladies ayant un profil de morbi-mortalité équivalent. Ce travail fait partie intégrante du plan triennal d'activités de l'INESSS.

Le présent rapport est présenté par le Comité d'évaluation des innovations – volet cancer en fin de vie (ci-après, le comité), créé en janvier 2012 par le président-directeur général de l'INESSS, le Dr Juan Roberto Iglesias. Le mandat du comité est de poursuivre les travaux entrepris à l'automne 2011. Ce comité réunit notamment des oncologues membres du CEPO, des membres citoyens, des éthiciens, des représentants des patients, des experts provenant du réseau de la santé et des services sociaux, des professionnels scientifiques ainsi que des membres des comités scientifiques permanents de l'INESSS. Afin de bien cerner et étayer tous les enjeux de l'évaluation des médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie, le comité s'est appuyé sur différents groupes de travail, tous formés d'experts et de membres de la permanence de l'INESSS, ayant une connaissance approfondie du domaine (voir l'annexe 2). Les réflexions de ces groupes de travail ont été soumises au comité pour que ce dernier puisse en discuter lors de ses rencontres périodiques. Ce processus a permis d'enrichir les discussions et d'étoffer les recommandations du comité.

Au terme de son rapport, le comité estime que l'INESSS devrait élargir son cadre d'évaluation afin de mieux s'adapter à de nouveaux contextes scientifiques, économiques, éthiques et sociétaux ainsi qu'aux considérations propres au système et à l'organisation des soins. De plus, le comité estime que le Québec devrait adopter des mesures permettant aux personnes atteintes de cancer d'avoir accès à des médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie. Il propose donc de nouveaux mécanismes pour permettre l'accès à ces médicaments, de façon responsable et efficiente. Pour y parvenir, le comité est d'avis que le Québec devrait implanter des mécanismes de gestion de l'innovation, lesquels exigent des ententes de partage de risque avec les compagnies pharmaceutiques. L'adoption de telles modalités est manifestement la solution la plus appropriée et la plus responsable pour répondre aux réalités complexes de la mondialisation des marchés et des avancées toujours plus compliquées et onéreuses en matière d'oncologie, tout en respectant les limites de la capacité de payer des citoyens du Québec.

2 Comme on pourra le voir à la partie suivante *L'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur*, 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 qu'il 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.

3 Aux fins de ce 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.

L'accès aux médicaments à caractère jugé prometteur

Au Québec, l'évaluation des médicaments est effectuée en fonction des critères prévus à la *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (L.R.Q., c. I-13.03). Pour mettre en œuvre ces critères, l'INESSS utilise un cadre méthodologique rigoureux⁴, qui est accessible sur son site Web. Ce cadre méthodologique a été élaboré en fonction des critères reconnus et promus par la médecine basée sur les données probantes. L'aspect pharmacoéconomique du cadre d'analyse se fonde quant à lui sur des modèles complexes favorisant l'utilisation des approches coût-utilité. Aucune modalité d'application comparable n'a été déterminée jusqu'à maintenant pour les autres critères prévus à la Loi. Ces critères servent à guider les décideurs du système de santé, qui doivent assurer l'utilisation optimale et judicieuse des médicaments, tout en garantissant un accès équitable, et la pérennité du système dans un contexte où les ressources sont limitées.

En comparant les pratiques québécoises en matière d'évaluation à celles d'autres juridictions, il est apparu important de proposer l'adoption de nouvelles modalités pour favoriser l'accès à des médicaments ayant un caractère innovateur⁵.

Il n'existe pas de définition largement partagée dans les écrits scientifiques et dans les autres provinces ou pays de ce qu'est un médicament innovateur. En effet, le terme « innovateur » est souvent ambigu, car il peut faire référence à trois concepts différents : le concept commercial, le concept technologique et celui du progrès thérapeutique. La littérature sur l'innovation pharmaceutique met cependant l'accent sur le médicament innovateur en tant que progrès thérapeutique. L'innovation est alors définie par rapport à la nouveauté du produit, à l'importance du besoin de santé à combler, à l'amélioration que le produit apporte comparativement aux produits existants (en ce qui a trait à l'efficacité, à la sécurité et au confort d'utilisation), au caractère incrémentiel ou de rupture de l'innovation et à l'acceptabilité du coût [Aronson *et al.*, 2012; Ferner *et al.*, 2010; Kennedy, 2009; Morgan *et al.*, 2008].

Il ressort néanmoins que ces médicaments sont associés à plusieurs enjeux selon les différents acteurs à l'œuvre dans la prise en charge des patients atteints de cancer pour lesquels les options thérapeutiques sont inexistantes ou presque inexistantes.

Dans le cadre du Programme québécois de lutte contre le cancer, l'accès aux nouvelles thérapies est valorisé, tant par la communauté scientifique, les patients et leurs proches que par la société. Cet accès, facilité ou favorisé, vise à offrir un plus grand éventail de traitements pouvant améliorer la qualité des soins, voire prolonger la vie. Pour l'industrie et les chercheurs du Québec, le fait de favoriser l'accès à l'innovation présuppose notamment d'apporter un soutien au domaine de la recherche et du développement. Pour les décideurs et les gestionnaires, il s'agit, tout en reconnaissant ce caractère prometteur, de prendre des décisions responsables qui tiennent compte des risques cliniques, financiers et organisationnels inhérents.

4 Le cadre d'évaluation a été élaboré par le Conseil du médicament en 2007 [CdM, 2007].

5 L'évaluation vise à outiller la prise de décision pour favoriser l'introduction cohérente de médicaments novateurs, tout en valorisant une utilisation efficiente et équitable des ressources. Différentes modalités permettent d'intégrer l'innovation à l'évaluation. Conformément à la Politique du médicament, l'INESSS évalue un produit de manière prioritaire s'il considère que le fabricant a démontré que le délai de l'évaluation est susceptible d'amener, pour les malades devant recevoir ce médicament, une progression rapide et irréversible de la maladie pouvant entraîner des préjudices importants et qu'aucune autre solution thérapeutique n'apparaît sur la *Liste de médicaments* du régime général ou sur la *Liste de médicaments — Établissements*. Un médicament peut aussi faire l'objet d'une évaluation prioritaire si son inscription est susceptible d'apporter des économies significatives pour le régime public.

Santé Canada a créé de nouveaux mécanismes pour autoriser l'homologation de « drogues nouvelles prometteuses » dans certaines circonstances⁶. Ainsi, un tel médicament peut obtenir une autorisation conditionnelle, qui sera soumise à des obligations de suivi particulières. Cette homologation conditionnelle est souvent associée à des données issues d'échantillons de petite taille ne permettant pas de répondre à l'incertitude clinique quant à l'efficacité ou à l'innocuité du produit.

Un médicament homologué de façon conditionnelle par Santé Canada peut être soumis à l'INESSS pour être évalué dans le cadre du mandat de l'Institut. Ce dernier dispose alors de données probantes limitées. Cette situation a des répercussions sérieuses, tant pour l'appréciation de la valeur thérapeutique que pour la modélisation pharmacoéconomique.

Puisque le caractère innovant de nouveaux médicaments peut varier considérablement, et après une analyse critique de différentes définitions proposées dans les écrits, le comité retient les caractéristiques fondamentales suivantes du caractère jugé prometteur d'un médicament [Aronson *et al.*, 2012; Ferner *et al.*, 2010; Kennedy, 2009; Morgan *et al.*, 2008] :

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

Ces nouvelles molécules sont souvent associées à un important degré d'incertitude quant à leur efficacité, leur innocuité ou leur capacité de répondre de façon efficiente à un besoin de santé. Cette incertitude a souvent trait aux limites méthodologiques propres aux devis des études cliniques soumises aux fins d'inscription, aux caractéristiques de la maladie limitant le type de devis de recherche possible (maladie ayant une faible prévalence, maladie à évolution rapide et dramatique, maladie ayant une évolution variable, etc.) ainsi qu'aux données et modèles soumis pour analyser le ratio coût-utilité de la molécule ou aux conséquences qu'aurait son inscription au système de santé. On dira qu'un produit comporte un risque clinique lorsqu'une incertitude est présente quant à la valeur thérapeutique. Le risque sera pharmacoéconomique, économique ou organisationnel lorsque l'évaluation du produit n'a pas démontré une relation coût-efficacité acceptable, que son impact budgétaire est trop élevé ou lorsqu'il existe un risque d'utilisation plus importante que ce qui était prévu initialement. Les réflexions, analyses et mécanismes d'accès relatifs à l'évaluation des médicaments à caractère jugé prometteur doivent aller de pair avec une politique de gestion du risque adaptée au système de santé et au régime d'assurance public, voire aux régimes d'assurance privés, et ce, dans le contexte législatif québécois.

Le comité a procédé à une révision du cadre d'évaluation, lequel tient compte de l'intérêt que présentent les médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie pour les patients dont les autres options thérapeutiques sont inexistantes ou presque inexistantes. De plus, l'une des caractéristiques des médicaments à caractère jugé prometteur

6 Selon Santé Canada, l'admissibilité est restreinte aux thérapies comprenant l'utilisation de drogues nouvelles prometteuses indiquées pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies ou affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitantes pour lesquelles a) il n'y a pas de thérapies alternatives sur le marché canadien ou b) lorsque ce nouveau produit représente une amélioration importante du profil avantages/risques supérieur aux produits existants (Avis de conformité avec conditions (AC-C) (Produits thérapeutiques) [site Web], disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/nocfcs_accfd-fra.php).

est que leur rapport coût-efficacité est souvent trop élevé. Au terme de cette révision, il apparaît opportun et nécessaire d'explorer de nouvelles stratégies d'accès qui tiennent compte de la nécessité d'une gestion responsable du risque. Dans ses travaux, le comité a priorisé les principes suivants :

- répondre à un besoin de santé jugé important ou non comblé;
- permettre un accès raisonnable et équitable;
- assurer une rigueur scientifique se fondant sur les données probantes disponibles et l'expertise clinique;
- favoriser une utilisation efficiente des ressources à court, moyen et long terme;
- permettre un partage équitable des risques et des responsabilités entre le payeur et le fabricant; et
- promouvoir la transparence.

1 RÉVISION DU CADRE MÉTHODOLOGIQUE

1.1 Rappel de la loi et des critères d'évaluation des médicaments

Les travaux de l'INESSS en matière d'évaluation des médicaments doivent être effectués en fonction des principes édictés dans la *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (L.R.Q., c. I-13.03). L'article 7 de cette loi précise les cinq aspects qui devront être analysés. La reconnaissance de la valeur thérapeutique d'un médicament est un prérequis. Elle doit être démontrée avant que l'INESSS puisse procéder à l'analyse des autres critères :

« Dans l'exercice des fonctions prévues au paragraphe 8° de l'article 5, l'Institut doit en premier lieu évaluer la valeur thérapeutique d'un médicament. S'il considère que celle-ci n'est pas démontrée à sa satisfaction, il transmet un avis au ministre à cet effet.

Si l'Institut considère que la valeur thérapeutique d'un tel médicament est démontrée, il transmet sa recommandation au ministre après avoir évalué les aspects suivants :

1° la justesse du prix;

2° le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;

3° 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;

4° l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicaments. »

Le cinquième critère, faisant référence à l'objet du régime, formulé à l'alinéa 4 de l'article 7 de la Loi, renvoie à l'article 2 de la *Loi sur l'assurance médicaments du Québec* (L.R.Q., chap. A-29.01) :

« Le régime général a pour objet d'assurer à l'ensemble de la population du Québec un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes.

À cette fin, il prévoit une protection de base à l'égard du coût de services pharmaceutiques et de médicaments et exige des personnes ou des familles qui en bénéficient une participation financière tenant compte notamment de leur situation économique. »

Cet objet du régime est lui-même éclairé par la lecture des principes édictés à l'article 1 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* (L.R.Q., chap. S-4.2) :

« Le régime de services de santé et de services sociaux institué par la présente loi a pour but le maintien et l'amélioration de la capacité physique, psychique et sociale des personnes d'agir dans leur milieu et d'accomplir les rôles qu'elles entendent assumer d'une manière acceptable pour elles-mêmes et pour les groupes dont elles font partie.

Il vise plus particulièrement à :

1° réduire la mortalité due aux maladies et aux traumatismes ainsi que la morbidité, les incapacités physiques et les handicaps;

2° agir sur les facteurs déterminants pour la santé et le bien-être et rendre les personnes, les familles et les communautés plus responsables à cet égard par des actions de prévention et de promotion;

3° favoriser le recouvrement de la santé et du bien-être des personnes;

4° favoriser la protection de la santé publique;

5° favoriser l'adaptation ou la réadaptation des personnes, leur intégration ou leur réintégration sociale;

6° diminuer l'impact des problèmes qui compromettent l'équilibre, l'épanouissement et l'autonomie des personnes;

7° atteindre des niveaux comparables de santé et de bien-être au sein des différentes couches de la population et des différentes régions. »

Depuis sa création et dans un souci de transparence, l'INESSS rend public ses « avis » après les avoir transmis au ministre de la Santé et des Services sociaux.

1.2 La valeur thérapeutique : un prérequis dans l'évaluation

La reconnaissance de la valeur thérapeutique d'un médicament est préalable à l'évaluation des autres aspects spécifiés par le législateur. L'INESSS s'assure d'évaluer avec rigueur si le critère de la valeur thérapeutique est satisfait ou non pour l'ensemble des médicaments sur lesquels il doit se prononcer.

L'évaluation des médicaments utilisés dans un contexte de fin de vie en oncologie est un domaine thérapeutique en rapide et constante évolution, en raison notamment de l'introduction de thérapies ciblées. Le comité, en étroite collaboration avec plusieurs membres du CEPO, a revu le cadre d'évaluation de la valeur thérapeutique de ces médicaments. Pour ce faire, il a poursuivi les objectifs de travail suivants :

- différencier efficacité, valeur thérapeutique et valeur thérapeutique incrémentielle;
- déterminer les situations où des études ayant un devis de recherche autre que l'étude clinique à répartition aléatoire et contrôlée peuvent être considérées ainsi que les exigences méthodologiques requises et leurs limites;
- définir l'ampleur de l'efficacité du point de vue quantitatif et le mode de qualification des gains; étudier l'utilisation de la médiane par rapport à la moyenne;
- déterminer les comparateurs de choix;
- déterminer le mode d'évaluation des thérapies ciblées; et
- déterminer comment prendre en compte l'expertise clinique.

1.2.1 La définition des notions d'efficacité, de valeur thérapeutique et de valeur thérapeutique incrémentielle

L'**efficacité** d'un médicament s'évalue en comparant l'ensemble des bénéfices cliniques obtenus lors des essais cliniques à ceux d'un placebo, d'un comparateur actif ou d'une autre intervention non pharmacologique, dans le contexte de la maladie à l'étude.

La **valeur thérapeutique** d'un médicament s'évalue en analysant les résultats des essais cliniques réalisés dans le but de démontrer son efficacité (ses bénéfices) en parallèle avec son innocuité (ses risques). L'innocuité d'un médicament fait donc partie intégrante de sa valeur thérapeutique. Elle est liée au profil d'effets indésirables ainsi qu'au profil d'interactions médicamenteuses ou alimentaires du médicament, s'il y a lieu. L'évaluation de la valeur thérapeutique d'un médicament,

en plus de tenir compte de ses bénéfices et de ses risques, comprend notamment l'étude des avantages thérapeutiques pouvant être liés à sa voie d'administration, à sa facilité d'utilisation et à une posologie favorisant à divers degrés l'observance thérapeutique. La reconnaissance de la valeur thérapeutique présuppose de reconnaître les faits scientifiques tels qu'ils sont rapportés dans les études, puis de les apprécier en tenant compte des besoins thérapeutiques auxquels le médicament répond. La reconnaissance de la valeur thérapeutique d'un médicament nécessite donc un jugement de valeur par rapport aux données scientifiques dans leur ensemble et au contexte clinique particulier de la maladie à l'étude.

Une **valeur thérapeutique incrémentielle** peut être accordée à un médicament lorsque son efficacité ou son profil d'innocuité sont jugés supérieurs à ceux de son comparateur. Les bénéfices thérapeutiques ayant un impact sur l'organisation des soins de santé sont aussi pris en considération.

Le comité souhaite que le cadre d'évaluation des médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie soit élargi afin d'inclure d'autres indicateurs et diverses mesures de l'efficacité et de l'innocuité, et ce, afin d'enrichir l'évaluation, de favoriser les délibérations et d'aider à la formulation de la décision relative à la reconnaissance de la valeur thérapeutique. En outre, ces modifications assureront une démarche systématique commune entre les membres et les experts consultés et favoriseront la cohérence entre les décisions.

1.2.2 La prise en compte des devis de recherche « autres »

La valeur thérapeutique des médicaments doit être évaluée et établie sur la base des meilleures preuves scientifiques disponibles. Il en est de même pour les médicaments à l'intention des patients atteints de cancer. À cet égard, l'INESSS exige au moins une étude clinique à répartition aléatoire et contrôlée de phase III, de bonne qualité méthodologique, publiée ou acceptée pour publication.

L'évaluation de la valeur thérapeutique d'un médicament est effectuée à partir des études cliniques fournies par le fabricant, de toute autre donnée probante disponible, ou encore, de toute information supplémentaire jugée pertinente par les membres du CSEMI et du CEPO. À cet égard, le contenu d'abrévés de communication ou d'affiches présentés à des congrès internationaux peut ajouter de l'information supplémentaire, qui doit néanmoins être analysée avec prudence puisque la robustesse de la preuve ne peut être déterminée, faute de renseignements nécessaires pour en évaluer la qualité. Il faut par ailleurs souligner que les membres du CSEMI et du CEPO procèdent, non seulement à une appréciation du niveau de la preuve à partir des études soumises, mais aussi à une appréciation de la qualité de la méthodologie, de la validité, de la précision et de l'ampleur des résultats, ainsi que de la concordance des résultats entre les différentes études.

Cependant, comme le fait déjà l'INESSS, le comité est d'avis qu'il ne faut pas exclure la possibilité d'appuyer exceptionnellement les recommandations portant sur des études ayant un devis de recherche « autre », dans les situations où les caractéristiques épidémiologiques ou pathophysiologiques de la maladie l'imposent. Ainsi, par exemple :

- dans le cas d'une maladie oncologique rare où une étude à répartition aléatoire et contrôlée ne serait pas réalisable (on considère que la maladie est rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/50 000 au Canada ou qu'elle affecte 150 personnes ou moins au Québec. Ce seuil constitue une balise de départ et pourrait éventuellement être revu au besoin);
- dans le cas où les résultats d'une étude ayant un devis de recherche autre démontrent que le médicament est exceptionnellement efficace;
- dans le cas où la conduite d'une étude clinique à répartition aléatoire et contrôlée n'est pas réalisable pour des considérations éthiques ou sociétales.

L'évaluation d'un médicament dans un contexte de fin de vie en oncologie doit prendre en considération, bien qu'avec 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. Le comité souligne l'importance de considérer l'ensemble des données qui constitue la preuve et l'assise de la reconnaissance de la valeur thérapeutique.

1.2.3 L'ampleur de l'efficacité et les indicateurs pertinents en oncologie

L'**ampleur minimale du gain de survie**, que ce soit en termes de survie globale ou de survie sans progression, est difficile à déterminer de façon générique, notamment en oncologie. Toutefois, le comité est d'avis que le gain de survie doit être cliniquement significatif. Plusieurs éléments doivent être examinés pour l'apprécier, dont :

- la durée;
- le contexte de la maladie, l'espérance de vie ou l'histoire naturelle à ce stade de la maladie;
- l'historique du traitement de cette maladie;
- les traitements actuels;
- l'effet du traitement à l'étude sur les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité, sur les symptômes et sur la qualité de vie; et
- la toxicité du traitement à l'étude.

Les résultats sur la survie globale sont généralement présentés sous forme de valeur médiane. La **valeur médiane** est une mesure de dispersion statistique qui est peu sensible aux données extrêmes; elle ne permet donc pas d'apprécier l'ampleur de l'effet chez les sujets qui bénéficient le plus du traitement. La **valeur moyenne** tient compte pour sa part de toute la distribution et est influencée par les extrêmes. Le comité est d'avis que, lorsque la valeur médiane et la valeur moyenne sont disponibles, ces deux valeurs doivent être considérées, car elles fournissent des éléments d'information différents et complémentaires.

La **survie globale** est la mesure d'efficacité la plus fiable et la plus objective. Cependant, lorsque des traitements subséquents sont administrés au moment où la maladie progresse, la survie globale est influencée et difficile à interpréter.

Le **bénéfice clinique** s'apprécie en prenant en compte tous les indicateurs d'efficacité pertinents. Plusieurs d'entre eux sont d'intérêt pour l'évaluation des médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie, notamment la survie sans progression ou sans récurrence, le délai avant progression ou récurrence, le pourcentage de réponse objective, le contrôle de la maladie, le pourcentage de survie à un an, à deux ans ou à cinq ans, la qualité de vie et l'innocuité.

La **survie sans progression** est définie par la période écoulée entre la répartition aléatoire et le premier événement, soit la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause. Elle est préférée au **délai avant progression**, car cette mesure ne prend pas en compte les décès. La corrélation entre la survie sans progression et la survie globale, les résultats provenant d'une étude de bonne qualité méthodologique, l'ampleur de l'effet, l'évaluation des résultats par un comité indépendant ainsi que la confirmation des résultats par une deuxième étude sont autant d'éléments à considérer dans l'évaluation de l'efficacité d'un médicament.

Le **pourcentage de réponse** est un paramètre d'efficacité qui a peu de valeur en soi, sauf s'il est associé à une réduction des symptômes ou à une amélioration de la qualité de vie.

La **qualité de vie** est un paramètre d'évaluation très important en oncologie. Le comité déplore que la qualité de vie des patients ne soit pas systématiquement évaluée et rapportée dans les études cliniques. Malgré le fait que plusieurs échelles d'évaluation de la qualité de vie propres au domaine oncologique soient disponibles et validées, le comité est conscient du fait qu'il demeure difficile de la mesurer de manière précise.

Le comité est d'avis que l'ensemble des données sur l'efficacité et l'innocuité doit être utilisé pour définir l'ampleur des bénéfices cliniques d'un médicament dans un contexte de fin de vie en oncologie. C'est pourquoi il y a lieu d'intégrer ces indicateurs dans le cadre d'évaluation de la valeur thérapeutique.

1.2.4 La détermination des comparateurs de choix

La comparaison de la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament avec celle d'un comparateur actif dont l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique est privilégiée. Cette façon de faire permet d'apprécier les bienfaits et les risques d'une thérapie par rapport à des standards déjà reconnus. Il y a toutefois lieu d'apprécier le choix des comparateurs retenus ainsi que la validité des résultats de l'essai comparatif; les doses utilisées pour chaque médicament doivent également être équipotentes.

L'INESSS reconnaît actuellement plusieurs choix de comparateurs :

- le médicament le plus utilisé pour traiter la même condition médicale;
- un médicament de la même classe chimique (même mécanisme d'action);
- un médicament utilisé à la même étape de traitement de la condition médicale visée; et
- une technique médicale ou chirurgicale ou les meilleurs soins de soutien.

Le comité est d'avis que les mêmes comparateurs doivent s'appliquer au domaine oncologique et que le choix du comparateur doit tenir compte de la pratique actuelle. La comparaison d'un nouveau médicament avec un placebo, généralement en association avec les meilleurs soins de soutien, se révèle appropriée dans certaines situations, notamment lorsqu'il n'y avait pas de traitement standard de référence défini au moment où l'étude a débuté ou lorsque le traitement comparateur est très toxique et n'est pas utilisé ou est très peu utilisé en pratique. De façon générale, le comparateur de choix sera celui qui est appelé à être remplacé par le nouveau traitement à l'étude.

1.2.5 Les thérapies ciblées

Certains nouveaux médicaments, appelés **thérapies ciblées**, ont pu être développés grâce aux récents progrès de la recherche. À la différence de la chimiothérapie, la thérapie ciblée repose sur une connaissance approfondie des mécanismes génétiques moléculaires à l'œuvre dans la cancérogenèse. Le développement de cette classe de produits a été rendu possible grâce aux progrès réalisés dans la compréhension des interactions protéiques et des voies de signalisation intracellulaires. On parle de thérapies ciblées, car leur action est généralement propre aux cellules cancéreuses. D'une manière générale, toutes ces nouvelles thérapies reposent sur les connaissances sur les récepteurs, les ligands et l'activation des voies de signalisation.

La **pharmacogénomique** est une discipline scientifique qui vise à étudier l'interaction entre l'ensemble des gènes et un médicament, à la suite de son absorption. Elle se base sur la présence d'une réponse différente au traitement, selon les personnes. Cette discipline permettrait d'adapter les traitements selon de nouveaux critères, mesurés directement à partir du génome, puisque l'une

des causes sous-jacentes aux différences de réponse est la variabilité génétique. À cet égard, l'étude des mécanismes génétiques moléculaires à l'œuvre dans la cancérogenèse permet de mieux cibler la thérapie médicamenteuse.

Le profil de toxicité des thérapies ciblées diffère considérablement de celui des chimiothérapies classiques, car ces thérapies ciblées entraînent peu d'alopécie, de nausées et de vomissements. Il existe en revanche une toxicité dite « de classe » en plus de la toxicité propre à chaque agent.

Dans certains cas, l'usage d'un médicament exige la détermination d'un biomarqueur (par exemple : ligand, récepteur, présence d'une mutation activatrice ou inhibitrice) afin, d'une part, d'en faire bénéficier les patients dont la tumeur est porteuse de la cible du médicament, et, d'autre part, de ne pas nuire aux patients chez qui la thérapie ne serait pas efficace, et pourrait même être nocive. Dans ces circonstances, la technologie utilisée pour identifier le biomarqueur doit être accessible au moment de l'évaluation du médicament. Le test doit être validé, standardisé, reproductible et utilisé hors du seul contexte de la recherche. De plus, le délai pour en connaître le résultat doit être raisonnable.

L'appréciation de la valeur thérapeutique des thérapies ciblées ou des médicaments issus de la pharmacogénomique se fait de la même manière que celle utilisée pour tous les médicaments anticancéreux (niveau de preuve des études, ampleur de l'efficacité, choix adéquat des comparateurs, indicateurs, etc.). Le comité précise que, lors de l'inscription d'une thérapie ciblée sur les listes de médicaments, il est primordial que l'indication reconnue pour le remboursement précise les caractéristiques des personnes pour lesquelles le médicament est efficace et pour lesquelles il est proscrit.

1.2.6 L'expertise clinique

L'**expertise clinique** permet de dresser un portrait de la pratique clinique utilisée auprès des patients atteints de la pathologie en question. Elle se révèle donc utile et complémentaire dans l'évaluation de la valeur thérapeutique. Toutefois, le poids à accorder à cette dernière ne peut être déterminé de façon abstraite et dépendra des contextes précis.

Le comité est d'avis qu'il est important de considérer l'expertise clinique, notamment pour la mise en contexte de la maladie, la description des options thérapeutiques offertes ainsi que la définition des critères de jugement et de suivi. Elle doit également servir à apprécier la valeur thérapeutique, particulièrement au regard des données sur l'innocuité et la qualité de vie.

1.3 La justesse du prix et le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament

L'évolution des traitements contre le cancer a contribué à l'obtention de bénéfices cliniques importants pour la santé des patients. L'évaluation des médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie pose toutefois un défi majeur, particulièrement du point de vue de l'évaluation pharmacoéconomique, aux organismes, qui, comme l'INESSS, doivent recommander ou non de les inscrire aux systèmes de santé et aux régimes d'assurance publics. En effet, ces médicaments sont généralement très coûteux, et la mesure de leurs bénéfices, quoique potentiellement cliniquement significatifs ou prometteurs, repose sur des indicateurs intermédiaires ou sur des données cliniques d'un niveau de preuve plus faible. Il en découle un rapport entre le coût et l'efficacité du médicament qui peut être défavorable ou qui présente un niveau d'incertitude élevé. Dans l'analyse des aspects pharmacoéconomiques, le défi est de répondre à la question suivante : « Les bénéfices cliniques additionnels démontrés par le médicament justifient-ils les coûts additionnels de traitement? ».

Dans le contexte d'un environnement thérapeutique changeant, mettant en cause de nouvelles modalités de traitement coûteuses, il est nécessaire de revoir et d'ajuster le processus d'évaluation des médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie, en particulier les méthodes d'appréciation du rapport entre leur coût et leur efficacité. Pour ce faire, le comité a poursuivi les objectifs de travail suivants :

- déterminer l'importance relative des divers indicateurs pertinents (coût par année de vie ajustée par la qualité ou QALY⁷ et autres);
- évaluer la pertinence ou non de procéder à l'indexation des ratios coût-utilité (\$/QALY) avec les années, et analyser les répercussions économiques possibles dans le cas d'une hausse des seuils d'acceptabilité (conséquences sur l'offre de soins);
- évaluer la pertinence d'adopter une approche multivariée, tenant compte de plusieurs marqueurs pharmacoéconomiques;
- réfléchir à la disposition à payer (seuils pharmacoéconomiques);
- catégoriser les niveaux d'incertitude et déterminer une façon d'intégrer cet élément dans le processus de prise de décision;
- reconsidérer les types de recommandations afin de tenir compte de l'efficacité démontrée et de l'incertitude; et
- analyser les répercussions sur l'opérationnalisation des différentes recommandations formulées.

1.3.1 Les définitions des notions de justesse du prix et de rapport coût-efficacité

La **justesse du prix** d'un médicament s'évalue en comparant le coût de traitement du médicament pour une période donnée (coût par cycle de traitement, coût quotidien de traitement, coût mensuel de traitement, coût annuel de traitement) à ceux de ses comparateurs⁸ pour la même période.

Le **rapport entre le coût et l'efficacité** d'un médicament s'évalue en analysant les résultats de son efficacité (ses bénéfices) et de son innocuité (ses risques) additionnels par rapport à ceux de ses principaux comparateurs, parallèlement aux coûts différentiels qu'engendre l'usage du médicament évalué. Les coûts alors considérés sont les **coûts directs** (médicaux et non médicaux) lorsque l'analyse est effectuée selon la perspective du système de santé et les **coûts indirects** (liés à la perte de productivité) lorsque l'analyse est effectuée selon la perspective sociétale. En oncologie, les notions de **ratio coût-efficacité différentiel** (coût/année de vie gagnée) et de **ratio coût-utilité différentiel** (coût par QALY gagné) sont habituellement utilisées. La reconnaissance de l'efficacité d'un médicament sous-entend donc que les ratios pharmacoéconomiques obtenus sont inférieurs à certaines valeurs seuils explicites ou implicites.

$$\text{Ratio coût-utilité différentiel} = \frac{\text{coûts du médicament évalué} - \text{coûts du médicament comparateur}}{\text{QALY du médicament évalué} - \text{QALY du médicament comparateur}}$$

Lorsqu'il doit juger du caractère acceptable ou non du rapport entre le coût et l'efficacité d'un médicament, l'INESSS détermine un écart de valeurs jugées acceptables au cas par cas, tout en tenant compte de l'incertitude (clinique et pharmacoéconomique) et du contexte particulier du médicament évalué.

⁷ QALY : *quality adjusted life years*, traduit par AVAQ (années de vie gagnées ajustées par la qualité de la vie).

⁸ Les comparateurs retenus doivent être inscrits sur les listes de médicaments.

1.3.2 Le QALY

La qualité de vie des patients est une notion essentielle, particulièrement en oncologie. Ainsi, cet aspect demeure capital dans l'évaluation des médicaments pour les patients atteints de cancer. **Le QALY** est un outil qui agrège la morbidité (qualité de vie) et la mortalité (survie globale) en un indicateur unique permettant d'établir le rapport entre le coût et l'efficacité d'un médicament par rapport à son ou à ses principaux comparateurs [Zeckhauser et Shepard, 1976; Torrance *et al.*, 1972; Fanshel et Bush, 1970; Torrance, 1970]. Il permet une cohérence dans les recommandations entre les différents dossiers, dans le but d'assurer une équité. Le QALY est actuellement la mesure de résultat privilégiée à l'INESSS ainsi que dans la majorité des pays possédant un processus d'évaluation transparent et public, comme le Royaume-Uni et l'Australie. Cette mesure présente toutefois des limites, notamment en raison de l'incertitude découlant des données cliniques probantes et de la difficulté d'obtenir des données d'utilité (dont des données sur la qualité de vie) fiables et valides, particulièrement dans le domaine du traitement du cancer en fin de vie. À ces limites s'ajoute l'incertitude provenant des hypothèses nécessaires à la modélisation. Les autres types d'indicateurs qui pourraient être utilisés au lieu du QALY, par exemple le DALY [Murray et Acharya, 1997; Murray, 1994] (année de vie ajustée en fonction de l'incapacité, AVAI en français) proposé par l'Organisation mondiale de la Santé, les *HYE* [Wakker, 1996; Mehrez et Gafni, 1989] (équivalent d'années en bonne santé) et les analyses coût-bénéfices, sur la base de la disposition à payer [Donaldson *et al.*, 2011], demeurent peu utilisées en pratique et ne recueillent pas le même niveau de consensus scientifique sur le plan international [Drummond *et al.*, 2005; McPake *et al.*, 2002; Gold *et al.*, 1996].

1.3.2.1 Indexation des ratios coût-utilité (\$/QALY) acceptables

Le comité s'est interrogé sur la pertinence d'indexer à la hausse les ratios coût-efficacité habituellement jugés acceptables. Une analyse de la documentation scientifique pertinente permet de constater que la question fait l'objet d'un certain débat. L'inflation est à la base des arguments favorables à une hausse [Sullivan *et al.*, 2011; Towse, 2009], alors que le fait qu'il s'agisse du ratio coût-efficacité différentiel et que le contexte de ressources limitées pour un système de santé gagne en efficience avec le temps militent contre [Raftery, 2009].

L'opinion des experts consultés et la documentation disponible amènent le comité à conclure qu'il n'est pas souhaitable de rehausser ou d'indexer les valeurs généralement considérées comme acceptables. Le système de santé et de services sociaux actuel n'est pas optimal et les ressources sont limitées. De plus, en l'absence d'une enveloppe budgétaire définie, il apparaît hasardeux de reconnaître la pertinence d'une indexation de ces valeurs, puisque la hausse des coûts qui pourrait découler d'une indexation est difficile à estimer.

Le **coût d'opportunité** désigne la perte des biens auxquels on renonce lorsqu'on affecte les ressources disponibles à un usage donné au détriment d'autres usages. C'est le coût d'une décision en termes d'opportunités non réalisées, ou encore la valeur de la meilleure autre option que nous écartons par notre décision. Dans le domaine de l'évaluation des médicaments, le coût d'opportunité représente le surplus des coûts totaux (le coût de traitement en médicaments, les coûts directs médicaux comme les hospitalisations liées à la maladie ou aux effets indésirables, les tests diagnostiques et de suivi, etc.), les coûts directs non médicaux comme les frais de transport des patients et des aidants, etc. ainsi que les coûts indirects comme la perte de productivité, l'absentéisme, etc. qui doivent être assumés par la société, par rapport aux coûts totaux habituellement engagés pour le traitement comparateur utilisé en pratique courante. À ce sujet, le lecteur pourra consulter l'exemple à l'annexe 3.

1.3.2.2 Pondération des QALY en fin de vie

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a mis en place, en 2009, un processus d'évaluation particulier pour les médicaments utilisés en fin de vie dans le but de la prolonger [NICE, 2009]. Dans le cadre de ce processus, du point de vue pharmacoéconomique, une pondération favorable aux QALY obtenus en fin de vie est effectuée et l'analyse des répercussions de cette pondération sur le rapport entre le coût et l'efficacité est réalisée. L'ampleur de la pondération nécessaire afin de rendre la valeur du ratio coût-efficacité acceptable est évaluée et sert de base à la recommandation qui s'ensuit. Ce processus a pour effet ultime que des médicaments dont le rapport coût-efficacité dépasse les valeurs différentielles jugées acceptables font maintenant l'objet d'une recommandation favorable [Cooper *et al.*, 2011].

Le principe et la méthode de la pondération du QALY, comme le NICE le propose, sont sujets à discussions. Par souci de rigueur, de transparence et de compréhension du processus d'analyse pharmacoéconomique, qui est déjà complexe, le comité est d'avis que les estimations du coût par QALY ne devraient pas être pondérées ou transformées. Cet élément important de l'analyse devrait être gardé intact afin qu'il reflète la même réalité dans tous les cas et pourrait plutôt être considéré comme tel à l'intérieur d'une approche délibérative. Une approche par pondération du QALY n'est donc pas retenue comme étant une option souhaitable.

1.3.3 L'incertitude et son intégration dans le processus de décision

Les principales limites et sources d'incertitude en pharmacoéconomie ont été déterminées. Une part de cette incertitude provient des données probantes appréciées lors de l'analyse de la valeur thérapeutique du médicament, de même que de l'estimation des composantes de coûts et des hypothèses nécessaires à la modélisation. Dans le contexte actuel, les études pharmacoéconomiques soumises par les fabricants en appui aux demandes d'inscription sont généralement produites par des employés de la compagnie ou par des consultants et ne sont généralement pas publiées. Une autre part de l'incertitude pharmacoéconomique provient également des hypothèses retenues.

Le comité est d'avis qu'il est très important de systématiser l'approche d'analyse de l'incertitude et de bien préciser ses sources principales. Un processus de collaboration avec les fabricants, en amont de l'évaluation faite par l'INESSS, permettrait de mieux contextualiser chaque situation et de s'entendre sur des orientations préliminaires dans le choix des hypothèses retenues. Un tel processus permettrait d'augmenter l'efficacité du processus d'évaluation pharmacoéconomique.

1.3.4 Les indicateurs multidimensionnels des considérations pharmacoéconomiques et le nouveau cadre d'évaluation pharmacoéconomique

Dans le souci d'une vision globale des aspects pharmacoéconomiques et dans le but de mettre en perspective le ratio coût par QALY tout en tenant compte de ses limites, plusieurs autres indicateurs et ratios pharmacoéconomiques devraient être considérés, lorsqu'ils sont jugés pertinents, et analysés dans un contexte d'approche multivariée et délibérative. Parmi ceux-ci, on retrouve le coût par année de vie gagnée, le coût par événement évité, le coût par durée de traitement, le coût par mois de survie sans progression de la maladie, le coût par mois de survie sans progression de la maladie tenant compte de la qualité de vie, le coût par réponse complète et le coût par événement indésirable évité. L'ensemble de ces mesures pharmacoéconomiques permettrait d'enrichir l'évaluation de même que les délibérations, et de mieux tenir compte de l'incertitude, tout en facilitant les comparaisons entre les différents médicaments évalués.

Le cadre d'évaluation pharmacoéconomique standard repose principalement sur le ratio coût-utilité différentiel exprimé par un coût par QALY gagné. Il s'agit de la mesure pharmacoéconomique la plus fréquemment estimée dans les études soumises par les fabricants, et elle demeure à la base de l'analyse. Toutefois, le nouveau cadre d'évaluation pharmacoéconomique proposé par le comité (voir les annexes 4 et 5), qui s'appuie sur une approche multivariée, comporte plusieurs avantages, puisqu'il permettra :

- de mieux tenir compte de l'ensemble des indicateurs cliniques pertinents pouvant faire l'objet d'une évaluation pharmacoéconomique;
- d'élaborer un portrait global du rapport entre le coût et l'efficacité;
- de faciliter les délibérations et la prise de décision;
- de systématiser la démarche d'évaluation, tout en assurant une cohérence d'une recommandation à l'autre;
- de parvenir à une harmonisation avec le cadre d'évaluation de la valeur thérapeutique; et
- de définir les balises permettant d'encadrer les nouvelles modalités d'accès aux médicaments jugés à efficience limitée, comme les ententes de partage de risque financier, qu'elles soient de nature strictement économique ou basées sur la performance du médicament.

Ce cadre d'évaluation pharmacoéconomique se veut une démarche délibérative en soi sur l'aspect pharmacoéconomique. Il permet de mettre en relief tous les éléments importants devant faire l'objet de délibérations élargies, afin de tenir compte adéquatement de l'ensemble des éléments pertinents et de mener à une recommandation juste et équitable reposant sur une analyse systématique de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

1.4 Les conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

Le quatrième critère prévu à la Loi fait appel à l'évaluation de l'impact organisationnel et systémique de l'ajout d'un nouveau médicament sur les listes de médicaments, tant pour le système de santé québécois et ses établissements, que pour le régime général d'assurance médicaments. L'analyse de ce critère est une démarche complexe qui exige la prise en compte de considérations économiques, organisationnelles et opérationnelles. Ces dernières peuvent avoir trait aux coûts d'achat du médicament en fonction de la population visée (impact budgétaire), aux considérations propres aux ressources requises pour administrer le médicament ou aux économies en ressources matérielles ou financières pouvant être obtenues par l'introduction de cette nouvelle option thérapeutique.

Le cadre méthodologique actuel prend uniquement en compte les éléments qui n'ont pas été considérés dans l'analyse pharmacoéconomique ou les éléments dont l'impact doit être apprécié à la lumière d'une autre perspective. Ce critère renvoie aussi à la notion d'effet sur la santé de la population et interpelle ainsi le regard citoyen et celui du patient, ce dernier étant un partenaire actif et dynamique du réseau de la santé.

Pour apprécier ce critère, les défis méthodologiques posés par les médicaments anticancéreux ont été analysés. Dans le contexte d'un environnement thérapeutique changeant, compte tenu des conséquences potentielles de ces nouvelles thérapies sur le système de santé et de services sociaux, il se révèle nécessaire de revoir et d'ajuster le processus d'évaluation de ce critère. De

façon plus précise, on doit examiner les méthodes d'estimation de l'impact budgétaire de l'ajout de ces molécules ainsi que les considérations systémiques, organisationnelles et opérationnelles liées aux différents acteurs du réseau, aux patients et à leurs proches. Pour étudier ces questions, le comité a poursuivi les objectifs de travail suivants :

- étudier les besoins précis, en termes économiques, organisationnels et opérationnels, nécessaires pour l'analyse d'impact, ainsi que les mesures d'incertitude propres aux médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie; et
- examiner les diverses méthodes permettant de faire participer les patients et les citoyens au processus d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription au régime général d'assurance médicaments.

1.4.1 L'impact budgétaire

La réalisation d'une analyse d'impact budgétaire liée à l'inscription d'un nouveau médicament requiert la détermination de nombreux éléments qui peuvent provenir de différentes sources, ainsi que le recours à plusieurs hypothèses. Ce processus entraîne parfois des résultats comportant une grande incertitude. Le comité a répertorié plusieurs limites à l'obtention de données valides et fiables et au calcul précis des impacts budgétaires. Ces limites se retrouvent tant dans les prévisions présentées par les fabricants que dans celles réalisées par l'INESSS. L'évaluation des médicaments s'accompagne d'incertitude quant à l'impact budgétaire puisqu'il manque souvent de données normalement issues des essais cliniques à répartition aléatoire effectués auprès de larges populations. Qui plus est, contrairement à ce qui se fait dans d'autres provinces, le Québec ne détient, pour le moment, aucune donnée fiable quant à l'incidence et à la prévalence du cancer au sein de sa population, alors que ces données sont critiques dans l'évaluation du cancer⁹. Contrairement à l'Ontario, le Québec ne dispose pas non plus de données centralisées sur l'utilisation réelle des médicaments anticancéreux dans les différents établissements. Enfin, pour ce qui est des médicaments remboursés par le régime général d'assurance médicaments, il est actuellement difficile de bien circonscrire l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est utilisé, puisque les systèmes informatiques ne sont pas aisément déployés pour ce faire; or, ces données sont également essentielles pour bien apprécier l'impact sur le système de santé et la population.

Après avoir déterminé les principales limites à l'obtention de données valides et fiables et au calcul précis des impacts budgétaires, le comité a formulé des recommandations d'ordre opérationnel, dont certaines à l'endroit du processus interne des travaux à l'INESSS (voir l'annexe 1).

1.4.2 Le volet organisation du système de santé et de services sociaux

L'évaluation des conséquences de l'ajout d'un nouveau médicament sur l'organisation du système de santé est importante. Ces conséquences peuvent avoir trait à plusieurs dimensions, notamment l'économie du système de soins, l'impact sur l'organisation ainsi que l'accès aux services de santé et aux services sociaux. Par exemple, le remplacement d'un médicament intraveineux, doté d'un lourd fardeau d'effets indésirables et nécessitant un suivi important en milieu intra-hospitalier, par un nouveau médicament administré par voie orale ayant un profil d'innocuité favorable peut représenter un transfert important des ressources d'un secteur du système de santé à un autre. Bien que, dans ce cas, le ratio coût par QALY gagné puisse être élevé, il est important de tenter d'apprécier les conséquences de cet ajout au système, dans une perspective économique et organisationnelle.

9 L'Alberta et la Colombie-Britannique se sont dotées de registres provinciaux des tumeurs, lesquels permettent de mieux comprendre l'évolution naturelle de la maladie oncologique au sein même de la population de la province.

1.4.3 La prise en compte et l'évaluation des perspectives du patient et du citoyen

Dans les travaux d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription aux régimes d'assurance, différentes instances ont mis en place des mécanismes visant à consulter les patients et les citoyens¹⁰. Ce processus de consultation s'appuie sur le fait qu'un « patient » peut être défini comme toute personne possédant une connaissance expérientielle d'une maladie, d'une condition médicale ou d'un traitement précis et de ses effets indésirables [Facey *et al.*, 2010]. Le patient détient ainsi une connaissance différente de l'expert, connaissance qui ne peut pas être explicitée dans un essai clinique à répartition aléatoire. Le processus de consultation permet de documenter :

- les besoins, les préférences et les attentes en matière de traitement;
- l'expérience de la maladie et des effets indésirables à court, moyen et long terme des traitements;
- la valeur que les patients accordent à la fin de vie, à la notion de dernier recours ou à toute autre considération éthique;
- une conception de la qualité de vie et du bien-être dans le contexte d'une maladie;
- l'acceptabilité des traitements proposés et la tolérance aux effets indésirables et à leurs répercussions sur la qualité de vie;
- les conditions d'adhésion au traitement;
- l'impact de la maladie et des traitements sur les aidants; et
- les risques que sont prêts à prendre les patients en fonction des bienfaits attendus d'un traitement à caractère jugé prometteur.

Ces données sont utiles pour apprécier la valeur thérapeutique telle qu'elle est perçue par le patient, estimer les répercussions d'un traitement sur l'adhésion et contrebalancer l'insuffisance de données issues d'essais cliniques, notamment celles sur la qualité de vie. Le fait que les patients sont les premiers concernés par les traitements exige qu'ils soient considérés comme parties prenantes dans la décision.

Une telle approche devrait reposer sur une recension des écrits primaires et secondaires existants¹¹ et de la littérature grise, sur une revue de la littérature non scientifique, ainsi que sur des méthodes de consultation telles que le questionnaire standardisé en ligne, les groupes de discussions, les entrevues semi-dirigées, la technique de groupe nominal ou la méthode Delphi, les forums de consultations, etc. Le choix d'une méthode dépend des objectifs visés, des enjeux ciblés, du contexte, du degré de participation recherché et des contraintes de temps et de ressources. Combiner la recherche documentaire avec la consultation des patients a pour but d'assurer une triangulation des données provenant de sources et de méthodologies variées afin d'accroître la robustesse des résultats obtenus [Patton, 2008; 2002].

La perspective citoyenne renvoie aux intérêts à la fois des usagers du système de santé, des contribuables et des membres de la société, dans une visée du bien commun. À cet égard, les comités scientifiques permanents de l'INESSS comptent deux membres citoyens. La prise en compte

10 Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) et le Public Drug Programs Committee to Evaluate Drugs de l'Ontario (OPDP-CED). Au Royaume-Uni : le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

11 Le lecteur peut consulter des recherches qualitatives publiées dans des revues telles que *The Patient, Health Expectations, Value in Health, Medical Anthropology Quarterly, Social Science and Medicine, Culture, Medicine and Psychiatry, Anthropology and Medicine, Sociology of Health and Illness*.

de la perspective citoyenne sous-entend la considération des dimensions cliniques, économiques, organisationnelles, professionnelles, expérientielles, sociétales et éthiques, lors des évaluations et des délibérations. Les citoyens agissent en tant que témoins du caractère juste du processus; ces derniers rappellent constamment à l'INESSS que c'est au public que l'Institut doit rendre des comptes, notamment par l'explicitation des contenus des délibérations. Le comité est d'avis que, pour être efficace, la participation des citoyens devrait être soutenue par :

- une documentation des données contextuelles liées aux conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux, ainsi qu'aux considérations éthiques et sociétales et à la perspective des patients;
- une détermination *a priori* des principaux enjeux associés à chaque critère d'évaluation;
- une préparation adéquate des membres;
- un temps de discussion dédié à ces enjeux lors des délibérations; et
- l'intégration de la perspective citoyenne dans l'argumentaire final.

Lorsqu'il est question de déterminer les valeurs de la société envers un traitement ou une pratique, une consultation élargie des citoyens devrait être envisagée, notamment en partenariat avec des organismes tels le Commissaire à la santé et au bien-être¹².

1.5 L'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicaments

Le cinquième critère prévu à la Loi exige de bien situer l'évaluation du médicament dans le cadre du rôle qu'il joue au sein du système de santé québécois, afin d'assurer un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes, et ce, dans le souci du bien-être collectif. La présente section traite des questions ayant trait aux enjeux sociétaux et éthiques ainsi qu'aux éléments de délibération propres à chacune des différentes évaluations. Bien que ces éléments aient toujours été des parties constituantes de la démarche évaluative du Conseil du médicament et de l'INESSS, ceux-ci étaient parfois moins explicités.

En matière de médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie, les considérations éthiques et sociétales jouent un rôle particulier. La gravité de la maladie et l'horizon d'une mort prochaine, l'incertitude des résultats escomptés¹³, les niveaux d'incertitude très grands et les coûts dépassent de loin les barèmes habituels. Ils nécessitent donc une réflexion éthique plus approfondie.

Dans le cas d'un patient en fin de vie, atteint d'une maladie très grave et en situation de dernier recours, certaines situations peuvent-elles moduler et constituer une priorité pour la prise de décision? Face à l'insuffisance de preuves, quelles sont les considérations éthiques pouvant contribuer à la prise de décision? La plus grande part d'incertitude ainsi que l'inadéquation relative des outils traditionnels exigent que soient mises en place de nouvelles méthodes délibératives

12 En organisant des forums de consultation par Internet ou en partenariat avec des organismes comme le Commissaire à la santé et au bien-être ou en créant un conseil de citoyens tel le Citizens Council du NICE, qui est composé de trente (30) membres du public appelés à commenter sur les enjeux éthiques, moraux et sociaux des technologies en santé.

13 Il est important de reconnaître que le résultat clinique peut être apprécié de points de vue différents. Ainsi, dans la perspective du bien-être collectif, l'ajout de quelques semaines de vie pour une seule personne, à un lourd coût en ressources, peut être perçu comme un résultat modeste. Pour cette personne, le gain de quelques semaines pour accomplir son projet de vie peut constituer un gain important, selon les représentations de la santé et de la mort qui l'animent, ses croyances religieuses ou spirituelles, voire ses obligations personnelles, familiales ou sociales.

en soutien à la prise de décision. Pour étudier ces questions, le comité a poursuivi les objectifs de travail suivants :

- étudier les modalités d'évaluation des considérations éthiques et sociétales dans le cadre du processus d'évaluation des médicaments à caractère jugé prometteur, en explicitant et appréciant les argumentaires étayés sur les concepts de fin de vie, de dernier recours, de gravité de la maladie et de *high responder*¹⁴;
- étayer les principes éthiques qui appuient la révision du cadre méthodologique d'évaluation des médicaments à caractère jugé prometteur aux fins d'inscription; et
- étudier et parfaire la délibération et les processus délibératifs ainsi que l'accompagnement des participants dans le cadre de l'évaluation des médicaments anticancéreux dans un contexte de fin de vie aux fins d'inscription.

1.5.1 Les considérations éthiques et sociétales

Formuler un avis sur l'inscription aux fins de remboursement d'un nouveau médicament en fonction des critères prévus à la Loi exige un jugement complexe, porté au terme d'un processus délibératif. À ce jugement qui, de prime abord, concerne des faits, sont intrinsèquement liés des jugements de valeurs. Le jugement final, récapitulatif de la démarche et appuyant la recommandation, reposera donc en dernier lieu sur l'explicitation et la pondération de valeurs, de normes et de règles, ainsi que sur la prise en compte des intérêts et contraintes que l'on ne peut ignorer pour qu'une recommandation soit applicable dans un dossier¹⁵. Une telle démarche, poursuivie dans la perspective institutionnelle propre à l'INESSS, se doit de respecter une éthique de la décision publique dont les contours sont balisés par les divers codes d'éthique régissant les acteurs de la décision. Un nouveau médicament représente un espoir pour les malades et les médecins. Même dans des circonstances où cet espoir serait jugé illusoire aux yeux d'un observateur distant et impartial, il n'en demeurerait pas moins un espoir pour les personnes directement en cause. Refuser l'accès dans le contexte d'une enveloppe budgétaire ouverte est particulièrement difficile, car cette situation ne favorise pas la conscience qu'il y a toujours un coût d'opportunité quand il s'agit d'allouer des ressources. De ce point de vue, le modèle québécois est bien différent de celui de la Colombie-Britannique, qui a opté pour une enveloppe fermée consacrée aux médicaments oncologiques.

1.5.1.1 L'évaluation éthique : sa place dans le processus

L'évaluation éthique n'est pas le simple ajout d'un nouvel angle d'évaluation, car elle est, en bonne partie, dépendante des conclusions tirées au terme des étapes précédentes. Ces conclusions ne sont toutefois pas simplement reprises comme si elles constituaient des faits établis et indiscutables. Les évaluations en matière de qualité de vie illustrent parfaitement cette idée, car tout examen d'un instrument de mesure de la qualité de vie mènera rapidement à la conclusion que la conception d'un tel instrument sous-entend la valorisation de certains états ou de certaines activités. L'analyse éthique recevra donc toujours les conclusions des étapes préalables de façon critique. Elle comportera évidemment une analyse critique des arguments proprement éthiques, une recherche et une écoute des valeurs dites « sociétales » ainsi qu'une prise en compte des valeurs inscrites dans les chartes.

14 Bon répondeur, en français.

15 Il importe de rappeler que le respect de l'équité exige que la façon d'évaluer les médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie soit le tremplin pour les autres maladies graves comportant un fardeau de morbidité et de mortalité élevé. Les décisions qui sont prises dans ce contexte se répercuteront donc inévitablement sur d'autres pathologies et sur l'accès à des technologies et des modes d'intervention multiples. La lutte contre le cancer étant une priorité gouvernementale en raison de sa fréquence et de sa gravité, il n'est pas étonnant que celle-ci devienne le banc d'essai pour l'ajustement à des tendances à l'œuvre dans d'autres champs thérapeutiques. Le présent travail devrait poser les bases d'une délibération qui servira ensuite aux autres maladies.

Les valeurs d'équité, de justice et de solidarité sociale sont interpellées dans chacune des évaluations effectuées par l'INESSS et sont des valeurs fondamentales au Québec, inscrites dans la Charte des droits et libertés de la personne. Le concept de justice renvoie aux enjeux de la justice distributive tout autant que de la justice procédurale, laquelle peut être appliquée en fonction d'un accès équitable entre les différents établissements de santé du Québec, entre les différentes maladies ayant un facteur de morbi-mortalité équivalent ou entre les dossiers soumis par les fabricants, le cas échéant. La valeur de la solidarité sociale renvoie à la propension à aider les personnes plus vulnérables de notre société, que ce soit les enfants, les adolescents ou les patients se voyant confrontés à une perte d'autonomie significative.

Les valeurs d'excellence, d'indépendance, d'ouverture, de rigueur scientifique, de transparence, de probité et d'équité envers ceux qui utilisent les services de santé et les services sociaux, sont considérées en tenant compte de ses ressources, car elles se trouvent à l'article 4 de la Loi. Les valeurs d'autonomie de la personne, de préservation de son intégrité et de sa capacité fonctionnelle ainsi que les valeurs de préservation de la santé et du bien public sont, quant à elles, enchâssées dans la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* (L.R.Q., chap. S-4.2). À ces valeurs s'ajoute la considération des autres normes et règles qui doivent être prises en compte; leur énumération transcende cependant la portée du présent rapport.

Plus encore, la réflexion sera attentive aux questions du sens et des représentations sociales. Les choix thérapeutiques des médecins et des patients reposent ultimement sur nos façons de faire devant ces interrogations fondamentales et influent à leur tour sur les représentations sociales et sur la capacité de donner sens à ces événements qui surgissent comme un non-sens absolu. Le médicament joue donc un rôle au sein de l'univers social et cet univers réunit des acteurs interprétant le monde et agissant à partir de cadres de références culturels et professionnels multiples.

1.5.1.2 Examen des arguments éthiques

Le comité s'est également penché sur les éléments reliés à la contestation des avis de refus d'inscription et a soulevé un certain nombre d'arguments éthiques, notamment la situation de fin de vie, la situation de derniers recours, la gravité de la maladie et l'accès aux *high responders*.

1.5.1.3 Situation de fin de vie

L'un des arguments les plus souvent invoqués est celui selon lequel une situation de fin de vie justifierait une appréciation des critères habituels en faveur du patient. Les interventions en fin de vie ont pour but de modifier le cours de la maladie sans la guérir (prolonger la survie du patient de quelques mois sans progression de la maladie) et d'assurer le confort du patient, y compris le contrôle de la douleur. La fin de vie est donc invoquée comme justifiant une exigence moins élevée quant à la qualité de la preuve, une estimation plus positive de résultats thérapeutiques autrement qualifiés de modestes; pensons à quelques semaines additionnelles de survie ou encore à un investissement financier dépassant largement les valeurs habituellement respectés. L'une des formes radicales de l'argument voudrait qu'il soit contraire à l'éthique de poser une barrière à l'accès s'il existe une possibilité réelle d'allonger la vie. Associée à cette dernière forme de l'argument est l'idée que le refus d'inscrire pour des considérations économiques équivaldrait à mettre un prix sur une vie humaine.

Cette démarche d'appréciation des critères d'évaluation des médicaments dans un contexte de fin de vie trouve un appui fondamental dans le concept du caractère sacré de la vie, concept largement partagé par le droit et l'éthique. Ce concept doit cependant être apprécié dans le contexte sociétal actuel, où les notions de qualité de vie et d'autonomie fonctionnelle des personnes ont aussi

une grande importance. Enfin, pour plusieurs patients et leurs familles, le contrôle de la douleur constitue aussi une préoccupation tout aussi importante en soins de fin de vie.

Du point de vue sociétal, l'attribution d'une valeur particulière aux derniers mois de la vie semble poser un problème d'équité puisque, dans une perspective utilitariste, il pourrait sembler inapproprié et injuste, dans la quête d'un bien-être collectif accru, de dépenser de telles sommes pour prolonger de quelques mois – ou de quelques semaines – la vie de certains patients. Or, à la lumière de certains écrits scientifiques¹⁶, médiatiques et sociaux étudiés, il appert que de nombreuses personnes accordent une valeur supplémentaire à un gain de survie pendant les 18 à 24 derniers mois de la vie, dans la mesure où ce gain de survie est significatif; ces mêmes personnes mentionnent cependant que le gain de survie doit être accompagné d'un maintien ou d'une amélioration de la qualité de la vie pendant la période de vie ainsi prolongée.

L'argument s'appuie également sur une vision historique des développements scientifiques en médecine où les traitements innovants d'hier pour les pathologies mortelles (les antibiotiques pour la pneumonie, la thrombolyse pour l'infarctus du myocarde) sont aujourd'hui les standards de soins.

Il est également constaté que, dans les dernières phases de traitement, la prudence s'impose afin de ne pas oublier le rôle que ce traitement joue dans le projet de vie du patient et le sens qu'il lui accorde, afin d'éviter des situations d'acharnement thérapeutique.

Cependant, dans une éthique de société, on ne peut passer sous silence le fait que les ressources consenties à cette période de la vie ne pourront pas être affectées ailleurs et ne pourront donc pas concourir à la réalisation d'autres objectifs du bien-être collectif, par exemple le maintien ou la promotion de programmes de santé publique ou la création de maisons de soins palliatifs. La prise en compte de ces facteurs dans le processus évaluatif doit demeurer raisonnable.

1.5.1.4 Situation de dernier recours

Un deuxième argument évoqué est celui du dernier recours documenté dans la littérature en plusieurs usages. Leur point commun est que la perspective de dernier recours permet de suspendre l'application de processus d'évaluation ou d'accepter des actions qui seraient normalement discutables, cela au profit de personnes dont la vie ou la santé sont gravement compromises.

Selon King et Henderson [1991], les enjeux des exceptions, peuvent justifier l'argument de dernier recours. En effet, le contexte de la montée de la médecine définissant sa scientificité notamment par les données probantes et au même moment, la sollicitation par des groupes de patients touchés par des maladies graves, comme par exemple, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), exige un accès plus rapide aux médicaments expérimentaux malgré les risques que cela comporte.

Devant les effets regrettables de l'utilisation de la thalidomide par les femmes enceintes dans les années 1950 et 1960, des exigences d'information rigoureuse en matière d'innocuité et d'efficacité se sont révélées nécessaires. De plus, la montée en parallèle des exigences en matière de consentement libre et éclairé alimente cette dynamique : cette information est l'une des conditions préalables pour que le consentement soit considéré comme éclairé.

¹⁶ Au Royaume-Uni, le mécanisme *End-of-life (EOL) guidance* du NICE permet d'approuver des médicaments qui ne sont pas coût-efficaces, mais qui permettraient de prolonger la vie d'un petit nombre de patients en phase terminale. Les principaux critères sont que le traitement est indiqué pour des patients dont l'espérance de vie est inférieure à 24 mois, qu'il y a suffisamment de preuves que le traitement permettra de prolonger la vie d'au moins 3 mois et que la population de patients pouvant bénéficier du traitement est petite [Chalkidou *et al.*, 2012, p. 2-3]. Il existe des dispositifs analogues dans d'autres administrations, dont l'Allemagne.

Par ailleurs, la pauvreté de l'arsenal thérapeutique pour traiter les personnes atteintes du SIDA, le caractère très sombre du diagnostic dans les années 1980 et 1990 et le rythme lent imposé par les essais cliniques et les processus réglementaires conduisent les groupes de malades à réclamer des assouplissements aux modalités d'accès au traitement. L'argument de l'autonomie justifie alors que les personnes concernées et adéquatement informées puissent prendre les risques qu'elles souhaitent prendre. Cette revendication sera progressivement reconnue. C'est ainsi qu'est né au Canada le programme d'acceptation conditionnelle des médicaments. Ce « gain individuel » doit toutefois, pour éviter des dérives, faire l'objet d'un encadrement rigoureux.

L'argument du dernier recours prend toutefois une nouvelle signification lorsqu'il s'adresse au tiers payeur. Il ne s'agit plus simplement de réclamer la liberté de prendre le risque d'une thérapie dont l'efficacité et l'innocuité sont insuffisamment démontrées selon les standards habituels; il s'agit de réclamer l'accès aux ressources de la collectivité pour prendre ce risque. S'ajoute donc un risque financier, pris cette fois non par l'individu, mais par la collectivité. Les règles d'allocation des ressources doivent alors être élargies. Le pacte de solidarité à l'origine des régimes publics nous engage-t-il à répondre positivement à cette demande? Encore une fois, il faut interroger nos concitoyens pour connaître leur avis. Que souhaitent les contractants de notre pacte de solidarité collective? Pour l'instant, la réponse la plus adaptée serait de croire qu'ils souhaitent la mise en place d'un encadrement préservant le statut d'exception à de telles mesures et conçu en fonction du contrôle constant des dérives auxquelles de telles mesures peuvent donner lieu. Il est en effet primordial de ne pas compromettre la qualité de la pratique médicale, d'éviter les initiatives qui auraient pour effet net de couper court à la recherche ou de compromettre le respect des exigences du consentement.

À la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), la notion de derniers recours est définie dans le contexte des conditions d'admissibilité à la mesure du « patient d'exception »¹⁷. Il correspond à la condition 4 : le médicament demandé est exceptionnellement couvert par le régime général d'assurance médicaments lorsqu'aucun autre traitement ne peut être envisagé parce qu'il est contre-indiqué, non toléré de façon significative ou inefficace en raison de l'état de la personne assurée. Notons, par ailleurs, que lors de l'application de la mesure du « patient d'exception » les considérations économiques ne sont pas prises en considération.

1.5.1.5 La gravité de la maladie

Une maladie grave est une maladie qui menace la survie ou dont les symptômes portent une atteinte significative à la qualité de vie; elle peut être aiguë ou chronique. Elle se répercute sur le réseau social de l'individu et compromet sa capacité à s'épanouir. Elle peut aussi engendrer un fardeau important pour les proches aidants qui devront compenser les incapacités ou les handicaps générés par la maladie.

Pourquoi une maladie très grave et incurable justifierait-elle une pondération en faveur de l'accès lorsque la valeur thérapeutique est faible ou incertaine ou lorsque le ratio coût/QALY est jugé trop élevé?

L'égalité des chances de préserver une vie de qualité, la protection des plus vulnérables et la solidarité sont des principes qui permettent de mieux saisir l'importance d'un critère comme la gravité de la maladie. Les citoyens ont le droit d'accéder à des moyens pour se garder en santé et l'État a la responsabilité de répondre aux besoins actuels en santé, tout en assurant la pérennité du système.

¹⁷ Les conditions d'admissibilité établies par le règlement sont disponibles dans une des rubriques du site Web de la RAMQ, Patient d'exception, à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-omnipraticiens/medicaments/medicaments-patient-exception/Pages/patient-exception.aspx>.

Il est raisonnable de croire qu'une maladie grave puisse justifier l'acceptation d'une incertitude plus grande quant à l'efficacité et à l'innocuité d'une molécule. Il est généralement admis que, plus une maladie génère un fardeau de morbidité et de mortalité élevé, plus les patients vont tolérer des effets indésirables importants. Cependant, lorsque le patient est en fin de vie, le maintien de la qualité de vie sera plutôt visé.

Dans le cas des maladies graves à évolution rapide, les équipes soignantes ont tendance à utiliser des médicaments novateurs, voire expérimentaux, selon la tolérance des patients. Cette attitude se rencontre particulièrement dans les centres spécialisés et ultra-spécialisés où il est fréquent que les cliniciens cumulent à la fois les rôles de cliniciens et de chercheurs. La prise en compte de la gravité pourrait, dans cette perspective, justifier l'acceptation d'un niveau de preuve moins robuste. Toutefois, ce ne sont pas tous les patients qui sont disposés à accepter davantage de risques. Enfin, la prise en compte de la gravité de la maladie permet de compenser l'accumulation de problèmes mineurs.

Ailleurs dans le monde, des mécanismes d'évaluation se mettent en place afin de considérer des critères qui vont au-delà de l'évaluation pharmacoéconomique. Par exemple, en 2014, le gouvernement anglais négociera les prix de tous les médicaments avant qu'ils n'entrent sur le marché. En plus de l'analyse coût-efficacité et des comparateurs cliniques du NICE¹⁸, la négociation considèrera les avantages sociaux plus larges, la gravité de la maladie et le degré d'innovation que présente la nouvelle thérapie [Chalkidou *et al.*, 2012, p. 4]. De son côté, Santé Canada possède un statut d'évaluation prioritaire qui s'applique aux nouveaux médicaments pour les maladies graves, mettant la vie en danger ou gravement débilantes¹⁹.

1.5.1.6 Donner une juste opportunité d'accès aux high responders

La réflexion éthique sur les thèmes de la priorité accordée à ceux qui sont en fin de vie, du dernier recours et de la gravité de la maladie tire ultimement son origine d'une intuition morale commune aux trois thèmes : l'exercice de la solidarité, individuelle ou collective, s'adresse, en priorité, aux plus vulnérables. Le fait que le résultat d'un essai clinique soit décevant quand il est examiné en fonction de la cohorte et que, néanmoins, des individus au sein de cette cohorte en tirent des bénéfices significatifs pose un sérieux problème éthique quand il s'agit d'une maladie grave. En effet, les essais cliniques et les processus d'homologation et de remboursement des médicaments ont en commun de considérer au premier chef des cohortes. Des mesures comme le médicament d'exception et le patient d'exception viennent déjà mitiger cette orientation; la prise en considération des *high responders* nécessite de faire un pas de plus en direction d'une individualisation de la décision.

La présence de *high responders* n'est pas propre au cancer, mais elle requiert une attention particulière dans la mesure où l'enjeu ici est un allongement possible de la vie. La logique d'une recommandation basée sur la cohorte ne reflète pas adéquatement le fait qu'un médicament peut présenter un profil d'efficacité et d'innocuité nettement favorable pour un individu, même si cela ne semble pas être le cas dans la cohorte.

18 Traduction libre de : « *In addition to NICE's analysis of comparative clinical and cost-effectiveness, the negotiation will consider...* ».

19 « Pour être admissible au statut d'évaluation prioritaire, le produit doit non seulement être destiné à des patients atteints d'une maladie ou d'une affection graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilantes, mais doit aussi être indiqué pour traiter, prévenir ou diagnostiquer un symptôme ou une manifestation grave de cette affection. [...] De plus, les maladies ou affections graves, mettant la vie en danger ou sévèrement débilantes, pour lesquelles aucune drogue thérapeutique n'est actuellement mise sur le marché au Canada, représentent un besoin médical évident. Toute nouvelle thérapie efficace pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de l'affection en question satisfera donc le critère pour l'octroi du statut d'évaluation prioritaire. » [Santé Canada, 2009, p. 4-5].

Les *high responders* sont des individus qui, au sein d'un groupe de patients, sont plus aptes que les autres à bénéficier du potentiel thérapeutique d'un médicament. Lorsqu'il est possible de prévoir qui seront les *high responders* et que l'on dispose de la technologie pour les reconnaître, l'utilisation de la procédure du médicament d'exception permet de favoriser l'accès. Cependant ce n'est pas le cas lorsqu'il est *a priori* impossible de prévoir qui seront les patients à qui bénéficiera pleinement la molécule, tout en sachant qu'il y en aura. Dans ce cas, il serait souhaitable de traiter tous les patients et fixer un délai et des critères de réponse qui justifieront la poursuite ou l'arrêt du traitement. Ce faisant, et ce, sous réserve de la conclusion d'une entente appropriée à la situation, on peut faire un premier pas vers une médecine individualisée.

La gravité de la maladie associée à l'absence d'option thérapeutique milite en faveur de mesures favorisant l'accès individualisé à un médicament dont on sait qu'il offrira un bénéfice significatif aux *high responders*. Pour demeurer dans les limites du raisonnable et de l'équitable, le bénéfice doit être significatif et appuyé par un niveau de preuve comparable à celui exigé dans des situations analogues.

Quelques pays, dont l'Écosse et l'Australie, ont adopté des critères pouvant influencer sur la décision finale d'inscription du médicament [Timoney, 2012]. Dans les deux cas, il est nécessaire de cibler les meilleurs répondants pour maximiser le ratio coût-efficacité. Par exemple, en Australie, pour être admissibles au remboursement, les patients doivent satisfaire les critères suivants : la présence d'une maladie grave et active, la présence de marqueurs moléculaires indiquant une bonne réponse, l'échec des thérapies moins coûteuses offertes et la signature d'un accord spécifiant que le traitement va se poursuivre seulement si la réponse est satisfaisante lors de l'évaluation de suivi [Lu *et al.*, 2008]. Cette politique correspond au premier cas de figure.

1.5.1.7 Conclusion de la réflexion sur l'évaluation éthique

Qu'il s'agisse de maladies graves, de situations de dernier recours ou de fin de vie, le comité est d'avis que l'incertitude devrait être résolue en faveur de l'accès. La solidarité à l'égard des plus vulnérables milite en faveur de cette orientation, selon des modalités à déterminer avec plus de précision (consentement libre et éclairé, ententes de partage de risque financier avec l'industrie, mécanismes de développement de la preuve, protocoles de cessation de traitement, etc.). Cette conclusion s'appuie sur les valeurs de solidarité, de compassion et de protection des plus vulnérables.

Selon le comité, 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, à l'intérieur même d'un système où la rigueur de l'évaluation et la responsabilité dans l'allocation des ressources doivent demeurer essentielles. Par ailleurs, la priorité accordée aux intérêts de ceux dont la vie est menacée à court terme ne doit pas faire perdre de vue une autre figure de la vulnérabilité : celle des patients atteints de maladies chroniques. Des réflexions à cet égard devront être entreprises pour éviter qu'en tentant de corriger des injustices induites par le système actuel, nous en créions de nouvelles et de pires.

La conception de nouveaux modèles de prise en charge repose sur l'équilibre entre le préjugé favorable à l'intérêt des personnes dans des situations particulières et le bénéfice de l'ensemble du système concernant l'accès à des mécanismes d'introduction de l'innovation permettant de disposer d'informations 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. Cet impératif correspond à la double opportunité énoncée plus haut. Finalement, l'ensemble des mécanismes d'introduction de l'innovation devra obéir aux balises et aux conditions énoncées dans les différents codes d'éthique et de déontologie applicables au contexte clinique et à celui de la recherche.

1.6 Le cadre délibératif

L'évaluation des médicaments repose sur un processus délibératif visant à produire une recommandation à l'intention du ministre de la Santé et des Services sociaux. Cette démarche s'applique dans tous les cas et vise à prendre une décision en délibérant et en pondérant les éléments propres aux différents critères prévus à la Loi. Ainsi, pour chaque critère, il faut déterminer les différents enjeux, les acteurs à l'œuvre et les valeurs et impacts de ceux-ci. Étant bien circonscrite par des enjeux explicites, la délibération permettra une mise en perspective des cinq critères. En pratique, une première délibération portera sur la valeur thérapeutique et se poursuivra en fonction des quatre autres critères. Elle se conclura par une recommandation. Il est également important d'assurer une délibération de qualité, structurée et pragmatique. La section suivante constitue, en elle-même, un ensemble de recommandations méthodologiques et d'explicitations propres aux processus délibératifs. Elles sont présentées ici afin de rendre plus explicites et plus transparents les éléments propres à la prise de décision du CSEMI de l'INESSS.

L'expérience délibérative, au sein du CSEMI de l'INESSS, nous apprend que certaines situations font l'objet d'un consensus spontané, alors que d'autres nécessitent un niveau d'explicitation plus exhaustif, parce que le niveau de preuve est controversé, les données sont incomplètes ou absentes, des incertitudes existent sur l'innocuité ou d'autres aspects de la preuve, des problèmes méthodologiques limitent la validité des résultats, l'impact sur le système de soins est élevé et les conséquences éthiques et sociétales doivent être prises en compte. Il est à noter que, même dans le cas d'un consensus spontané, les raisons justifiant la recommandation d'inscription ou de refus doivent être précisées. Le consensus ne doit toutefois pas être recherché à tout prix; il apparaît important que les preneurs de décisions puissent avoir accès tant aux arguments qui appuient l'inscription d'un médicament qu'aux arguments qui sont en sa défaveur. En conséquence, les enjeux sur lesquels l'INESSS s'est prononcé doivent être clairement présentés.

Pour mieux apprécier la reconnaissance sociale de ces différentes valeurs ainsi que la priorisation accordée à chacune d'elles au sein de la société québécoise, il serait pertinent d'obtenir plus d'information sur les visions du peuple québécois.

1.6.1 Trois étapes successives sont proposées dans le cadre délibératif :

1. Des délibérations sur la reconnaissance des faits scientifiques

La reconnaissance de la valeur thérapeutique s'appuie sur les meilleures données disponibles générées par une recherche scientifique ayant une méthodologie rigoureuse et tenant compte du contexte clinique, et ce, en collaboration avec le CEPO. Bien que toutes les données probantes doivent être interprétées selon le contexte, les valeurs sociétales, les incertitudes qui s'y rattachent et l'expérience clinique, une délibération doit d'abord être entreprise sur la qualité des études retenues dans chaque dossier. Il est nécessaire de faire la distinction entre la reconnaissance de la justesse des conclusions scientifiques et cliniques auxquelles sont arrivés les auteurs des études consultées et la reconnaissance de la valeur thérapeutique qui correspond à un besoin clinique et qui intègre un jugement de valeur. Les outils portant sur la valeur thérapeutique doivent d'abord servir à établir la reconnaissance des faits scientifiques et le niveau de preuve requis pour statuer

sur l'effet thérapeutique. Cette première étape est essentielle pour déterminer l'efficacité d'un médicament.

2. Des délibérations sur la reconnaissance de la valeur thérapeutique

Après avoir reconnu l'efficacité d'un médicament, les membres du CSEMI et du CEPO devront juger si celui-ci répond à un besoin clinique et ils devront se prononcer sur la reconnaissance de sa valeur thérapeutique. À cette étape, l'ensemble des données probantes sera considérée afin d'évaluer de façon critique l'ampleur de l'effet clinique du médicament. La reconnaissance de la valeur thérapeutique sous-entend nécessairement un jugement de valeur. La prise de décision dans le cadre du processus délibératif devrait d'abord reposer sur les preuves scientifiques, mais également permettre d'intégrer les preuves contextuelles et celles tirées de l'expérience. Pour cela, il est souhaitable que la décision finale repose à la fois sur la médecine fondée sur les données probantes et sur un élargissement du spectre de la « preuve », en y intégrant de l'information tirée de divers modes de connaissances : expérience clinique, études réalisées à l'aide de méthodes qualitatives, recommandations éthiques, perspective des citoyens, perspective des patients, etc.

La « vérité » est donc une construction alimentée par des processus interprétatifs propres aux différentes sciences et constituant autant d'accès partiel à la réalité. La reconnaissance de la valeur thérapeutique est toutefois une condition essentielle à cette étape.

3. Des délibérations sur la recommandation d'inscription du médicament

Dans un troisième temps, les membres du CSEMI devront considérer l'ensemble des critères prévus à la Loi et l'ensemble des éléments discutés lors des délibérations et être en mesure d'en faire une pondération relative afin de pouvoir statuer sur la recommandation, et ce, tant au CSEMI que pour le conseil d'administration de l'INESSS et le ministre de la Santé et des Services sociaux. Par conséquent, la décision de recommander l'inscription d'un médicament devrait être prise en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, ceux-ci exigeant, au-delà des considérations de coût et d'efficacité, l'examen de plusieurs facteurs, dont les valeurs sociétales, le fardeau de la maladie, la gravité de la maladie, la prévalence, l'impact au niveau fonctionnel et autonome du patient, les options médicales offertes ou l'ampleur du bénéfice. La délibération qui survient à cette étape permet de considérer l'ensemble des éléments afin de porter un jugement sur le caractère raisonnable et équitable du remboursement d'un médicament, aux fins de l'objet du régime.

Bien que la reconnaissance de la valeur thérapeutique soit un prérequis, tous les autres critères devraient être considérés au même titre. Par souci de transparence et de justice procédurale, le comité estime qu'une documentation et une uniformisation des méthodes d'évaluation des critères 4 et 5²⁰, pour chacun des dossiers, sont nécessaires afin de les apprécier lors des délibérations. Une recension des écrits portant sur les éléments susceptibles de contribuer à l'application de ces critères devrait toujours être faite. Il serait également souhaitable d'exploiter le potentiel informatif des banques de données médico-administratives existant dans le réseau de la santé. Le cas échéant, la possibilité d'interroger d'autres banques de données dans d'autres administrations devrait être évaluée.

Le comité souhaite également que soit élaboré un outil d'aide à la décision pour les participants du CSEMI, afin que la recommandation d'inscrire un médicament soit la plus éclairée possible. L'outil devra être pragmatique et permettre de tenir compte de l'ensemble des considérations propres à l'organisation des soins de santé, ainsi que des valeurs et des aspects éthiques et sociétaux. Afin

20 Les critères 4 et 5 de l'article 7 de la Loi se lisent respectivement ainsi : « *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* ».

d'alimenter la délibération, il est souhaité que l'outil puisse mettre en perspective le poids relatif accordé à chacun des critères prévus à la Loi en regard de la décision finale.

En conséquence, l'INESSS mise sur les facteurs suivants afin d'assurer un processus délibératif optimal :

- des périodes d'étude, d'analyse, de réflexion et de discussion;
- la contextualisation de la maladie;
- la diversité des membres qui délibèrent;
- l'ouverture aux différentes parties prenantes (dont les citoyens et les patients), et ce, notamment en favorisant les opportunités d'échange et en documentant les enjeux inhérents;
- la transparence; et
- la déclaration, l'explicitation et la gestion de conflits d'intérêts des membres votants et des experts et, en autant que faire se peut, l'absence de tels conflits.

1.7 La transparence et la communication

L'ensemble des réflexions sur l'évaluation des médicaments pour les patients atteints de cancer a mis en lumière la complexité de répondre aux exigences de l'INESSS concernant la transparence, notamment en raison du respect de la protection des renseignements confidentiels. Le défi est considérable puisque la recommandation émise par l'INESSS est souvent basée sur des données confidentielles, dont celles relatives aux entreprises pharmaceutiques. Cependant, l'objectif d'augmenter la transparence, tout en respectant la confidentialité de ces renseignements, doit néanmoins être maintenu; le comité prend acte d'actions prévues à cet effet. Ainsi, les règles de caviardage seront éventuellement rendues publiques et la lettre d'engagement à la confidentialité qui doit accompagner chaque soumission sera mise à jour.

En plus de la transparence, les textes constituant l'*Avis au ministre* doivent refléter les autres valeurs de l'INESSS, notamment la cohérence et la rigueur. L'objectif demeure toujours d'émettre des recommandations d'inscription au ministre de la Santé et des Services sociaux, sur la base des meilleures données probantes disponibles et en tenant compte des considérations éthiques et sociétales. La décision d'inscrire un médicament étant de la compétence du ministre, il importe que l'information publiée sur le site Web de l'INESSS permette de bien différencier la recommandation de la décision.

Quoique les recommandations s'adressent au ministre, le législateur a voulu que celles-ci soient publiques; c'est pourquoi il faut s'assurer de répondre le plus efficacement possible aux impératifs communicationnels qui s'imposent lorsqu'il s'agit de communiquer avec l'ensemble des citoyens. Pour cela, le comité souhaite que l'INESSS vulgarise les enjeux scientifiques et pharmacoéconomiques et rende mieux compte des délibérations conduisant aux conclusions et aux recommandations d'ajout ou non aux listes de médicaments. Ainsi, au cours des prochains mois, il serait souhaitable que l'INESSS propose une façon améliorée de communiquer ses recommandations, pour rendre celles-ci plus accessibles, tant aux cliniciens qu'aux citoyens.

Il est à noter que les propositions concernant la transparence et la communication dans le cadre du projet pilote sur les médicaments pour les patients atteints de cancer sont aussi valables pour les avis concernant les autres médicaments.

1.8 L'enrichissement du cadre d'évaluation aux fins d'inscription : quelques conclusions

Le comité a étudié le cadre méthodologique traditionnel de l'INESSS et proposé différents aménagements pour répondre à la complexité croissante de l'évaluation des médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie, dans le cas de patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inexistantes ou presque inexistantes.

Le comité estime que, pour assurer un usage optimal, efficient et raisonnable des ressources, il est important que l'INESSS maintienne ses exigences méthodologiques en ce qui a trait à l'évaluation des médicaments. Après que l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique d'un produit, il importe par la suite de procéder aux évaluations économiques et pharmacoéconomiques, reposant généralement sur le coût par QALY différentiel. Dans le cas où l'évaluation conclut à un rapport entre le coût et l'efficacité jugé à la limite de l'acceptabilité, l'approche pharmacoéconomique multivariée devrait être considérée. Celle-ci serait effectuée parallèlement à l'évaluation des autres critères, notamment les considérations éthiques et sociétales pouvant influencer sur l'analyse ou l'interprétation des résultats pharmacoéconomiques, dans un processus délibératif. Cette étape est réalisée en cohérence avec les décisions antérieures prises à propos de dossiers semblables.

Après avoir délibéré sur l'ensemble des différents critères et sur les éléments s'y rattachant, s'il appert que le médicament est jugé coût-efficace par rapport à son comparateur et qu'il est reconnu acceptable en fonction des autres critères, il fera l'objet d'une recommandation favorable.

Néanmoins, pour certains médicaments dans un contexte de fin de vie en oncologie, le cadre méthodologique traditionnel de l'INESSS ne permet pas un accès facilité à ces molécules, qui peuvent avoir un intérêt certain tant du point de vue clinique qu'éthique. En effet, même si la valeur thérapeutique est démontrée, des incertitudes subsistent quant à l'ampleur des bénéfices cliniques reconnus et à l'impact de l'introduction de ces médicaments sur les ressources du système de santé et de services sociaux. Le comité propose alors de formuler une recommandation d'inscription modulée selon le niveau d'efficacité reconnu, en tenant compte de ces incertitudes. Ainsi, si le nouveau médicament n'atteint pas des valeurs pharmacoéconomiques acceptables et si aucun des éléments de la délibération ne permet de justifier l'efficacité du médicament, il serait envisageable, si le médicament est à caractère jugé prometteur, d'explorer de nouveaux mécanismes, comme nous le verrons dans le cadre du chapitre suivant. Ces mécanismes existent dans plusieurs autres administrations et font l'objet du chapitre suivant.

Finalement, dans les cas où la délibération ne permet pas de reconnaître l'efficacité du médicament ou même de l'envisager dans le cadre de la démarche pour l'innovation (c'est-à-dire que le médicament n'est pas jugé à caractère prometteur), une recommandation de ne pas inscrire le médicament sera formulée.

2 L'INTRODUCTION RESPONSABLE DE L'INNOVATION

Doter le Québec de nouveaux mécanismes d'inscription aux listes de médicaments des établissements et du régime général d'assurance médicaments (RGAM) repose sur une analyse détaillée et complexe du cadre d'évaluation ainsi que sur une approche de gestion du risque. Cette analyse s'appuie également sur les fondements de l'éthique de société dont nous avons parlé précédemment et vise à partager le fardeau économique imposé par ces nouvelles options thérapeutiques entre les citoyens du Québec et les compagnies pharmaceutiques, dans un souci renouvelé de maximiser le bien-être collectif du peuple québécois.

Bien que le Québec soit l'une des provinces où l'accès aux médicaments est le plus facilité pour plusieurs molécules, il n'en va pas de même pour les médicaments anticancéreux [Hughes, 2012; Rovere et Skinner, 2012; SCC, 2009]. Certains de ces médicaments ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments remboursés par les établissements ou par le RGAM puisqu'ils ne satisfont pas les exigences d'évaluation. Par contre, ces médicaments peuvent, dans certains cas, être remboursés grâce à la mesure du patient d'exception. La mise en place récente d'une collaboration entre le CEPO et l'INESSS a permis de parfaire les mécanismes d'évaluation de la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments anticancéreux. Néanmoins, au cours des derniers mois, malgré ces interactions étroites et collégiales, il est apparu de plus en plus évident que les nouveaux devis d'étude en oncologie sont associés à une plus grande part d'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice produit par la molécule ou aux effets à long terme de celle-ci sur l'état clinique du patient, de même que sur ses répercussions économiques et pharmacoéconomiques. En effet, l'incertitude, qu'elle soit clinique ou pharmacoéconomique, ainsi que les coûts très élevés de ces médicaments génèrent souvent des ratios coût-utilité qui ne permettent pas de reconnaître l'efficacité du produit pour répondre aux besoins de santé, et ce, dans la perspective d'un accès équitable et raisonnable.

Quoique les citoyens et les patients atteints de cancer comprennent l'importance d'assurer une évaluation rigoureuse pour maintenir un accès équitable et raisonnable à des produits dont l'efficacité a été démontrée ainsi que l'importance de préserver la qualité, l'efficacité et la pérennité du régime public en fonction des ressources disponibles, ils s'expliquent mal d'avoir un accès limité à certaines ressources, ou d'y avoir accès de façon inégale, selon des mécanismes d'exception qui sont tributaires de l'hétérogénéité des praticiens qui en font la demande ou des mécanismes d'évaluation des établissements.

Le comité a examiné les mécanismes de remboursement de différentes instances canadiennes et internationales, notamment en ce qui concerne le remboursement des médicaments anticancéreux. Bien que ces différentes administrations aient chacune leur façon de procéder, il ressort qu'elles ont toutes adopté des mécanismes pour gérer l'incertitude, les coûts jugés trop élevés et le risque de nature clinique, pharmacoéconomique ou économique. En effet, il appert que le remboursement de ces médicaments est associé à des ententes de partage de risque, de type développement de la preuve, ou à des ententes de partage de risque de type financier. Ces mécanismes font l'objet de la première partie du présent chapitre.

Les fondements théoriques de ces ententes émanent de plusieurs principes qui sont d'ordre clinique, économique, éthique, pharmacoéconomique et sociétal. Du point de vue clinique, la mise en place d'un mécanisme de remboursement avec développement de la preuve permet d'accélérer l'accès à des médicaments ayant démontré un potentiel prometteur, mais devant prouver leur efficacité à plus long terme. Du point de vue économique et pharmacoéconomique, ces ententes s'appuient sur des théories de gestion du risque et sur une vision de développement de la preuve en partenariat public-privé. Par ailleurs, du point de vue éthique et du point de vue sociétal,

ces ententes s'appuient sur des valeurs de justice distributive, d'équité, de bienfaisance et de valorisation de la promotion d'une vie plus longue en meilleure santé, le tout dans une éthique de responsabilité et un souci renouvelé d'assurer l'usage optimal des ressources communes dédiées à la promotion de la santé et du bien-être collectif.

Dans plusieurs administrations, la mise en place de ces nouveaux outils de gestion du risque est associée à un important travail de réflexion sur la révision des médicaments faisant l'objet d'un remboursement et sur la mise en place de stratégies novatrices pour encourager un usage optimal des ressources, tout en maximisant le potentiel de réponses aux besoins de santé. Le comité a entrepris de répertorier et d'analyser ces différents mécanismes.

2.1 Les mécanismes d'introduction de l'innovation

À la suite d'une recension extensive des écrits sur le sujet et de discussions avec les représentants des organismes d'évaluation de différentes administrations, le comité a jugé important de détailler plusieurs des mécanismes d'introduction de l'innovation. Bien que l'INESSS ne soit pas le seul acteur du système à l'œuvre dans la mise en place de ces nouveaux outils, il y a lieu d'établir, avec rigueur, diligence, transparence, et dans le souci d'une utilisation optimale des ressources, des mécanismes qui pourraient contribuer à la promotion des principes à la base des régimes d'assurance et qui pourraient mieux outiller le décideur public québécois. Afin de rendre compte de ces questions, le comité s'est donné les objectifs de travail suivants :

- décrire les notions de base que sont le risque et les ententes de partage de risque ;
- exposer une typologie de certaines formes d'ententes de partage de risque financier ; et
- présenter les ententes avec développement de la preuve.

2.1.1 La définition des notions de risque et d'entente de partage de risque

Le risque peut être clinique ou pharmacoéconomique. Un produit comporte un **risque clinique** lorsqu'une incertitude subsiste quant à l'ampleur des bénéfices cliniques. Le risque est pharmacoéconomique lorsque le produit évalué n'a pas démontré une relation coût-efficacité acceptable, qu'il possède un niveau d'incertitude ou un impact budgétaire trop élevés lorsqu'il est utilisé chez les personnes pour qui il est recommandé, ou encore lorsqu'il existe un risque d'utilisation plus importante que ce qui était prévu initialement.

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 qui comporte de l'incertitude. Une entente de partage de risque a pour objectif de pallier l'incertitude du payeur en lien avec le résultat, un sous-groupe de la population, l'efficacité du produit (un rapport coût-efficacité jugé trop élevé), le volume (le nombre de patients traités) ou l'impact budgétaire [Towse et Garrison, 2010]. Pour le fabricant, le risque est de produire de la connaissance ou un autre service qui pourraient ne pas parvenir à démontrer la crédibilité de ses arguments quant aux attributs du produit [De Pourville, 2006] ou même quant au fait de ne pas générer un profit suffisant. En principe, tous les acteurs en jeu dans une telle entente peuvent partager le risque : le gouvernement, les autres payeurs, les fabricants, les patients et les hôpitaux. Toutefois, dans la majorité des cas, le risque sera partagé par le régime public (le gouvernement) et le fabricant [Savoie, 2010].

Dans la documentation scientifique, diverses appellations sont utilisées pour faire référence à un concept souvent similaire : *outcomes-based schemes*, *risk-sharing agreements*, *coverage with evidence development*, *access with evidence development*, *patient access schemes*, *conditional licensing*, *conditional listing*, *managed entry schemes*, *pay-for-performance programs*, *performance-based agreements*, etc.

Globalement, on distingue différents types d'ententes de partage de risque (voir l'annexe 6).

2.1.1.1 Les ententes de partage de risque basées sur la performance du médicament

Pour ce type d'entente, une partie est suffisamment confortable avec ses prétentions pour accepter une récompense ou une sanction, en fonction de la performance observée. La réalisation de la transaction doit produire des connaissances qui permettront de lever l'incertitude et de déterminer le partage final des ressources (ou la rémunération de la prestation dans le cas d'une innovation) [De Pourville, 2006].

Ces ententes peuvent être définies en termes de bénéfices cliniques (réaction clinique, amélioration de la qualité de vie) ou en termes de rapport coût-efficacité. La performance peut être évaluée sur le plan individuel ou collectif. Appartient à ce type d'ententes une entente entre le payeur et le fabricant dans le cadre de laquelle le prix, et donc les profits, sont tributaires de la performance future du produit, mesurée au moyen d'une recherche ou dans des conditions de pratique réelle [Towse et Garrison, 2010]. Le modèle des ententes de partage de risque basées sur la performance du médicament peut être basé sur un accès conditionnel²¹ (*conditional coverage*) ou de la performance (*performance-linked reimbursement*) [Walker *et al.*, 2012; Carlson *et al.*, 2010].

2.1.1.2 Les ententes qui reposent exclusivement sur un partage des coûts ou ententes de partage de risque financier

Ces ententes sont un moyen de gérer l'incertitude, qu'elle repose sur l'ampleur des bénéfices cliniques ou qu'elle soit de nature pharmacoeconomique, sans la nécessité de développer la preuve en vue de diminuer cette incertitude. Elles visent à diminuer l'impact budgétaire de médicaments nouveaux ou existants, dans un contexte de restrictions budgétaires ou de doutes sur le budget anticipé, ou encore concernant la valeur thérapeutique du médicament [Adamski *et al.*, 2010]. Ce type d'entente peut aussi ramener un rapport coût-efficacité que l'on sait déraisonnable à des valeurs plus raisonnables. Il peut enfin contribuer à garantir l'usage optimal du médicament [Klemp *et al.*, 2011].

Le comité propose les modalités suivantes pour les ententes de partage de risque financier :

- une proposition d'entente pourrait d'abord émaner d'un fabricant;
- lors de la phase d'évaluation de la faisabilité de l'entente, l'INESSS, en collaboration avec différentes parties prenantes, fixera les balises nécessaires à sa réussite afin d'orienter la négociation;
- suivant l'évaluation de la faisabilité de l'entente, le ministère, à titre de responsable de la négociation des ententes, signifiera alors aux fabricants visés son ouverture à l'égard de la signature d'une entente; et
- la compagnie pharmaceutique qui commercialise le médicament sera invitée à soumettre une proposition d'entente.

Les ententes de partage de risque financier peuvent se fonder sur des aspects financiers ou sur des résultats cliniques. Cependant, dans un souci d'efficience, le comité estime qu'il y a lieu de prendre

21 Le concept de remboursement conditionnel s'applique déjà au Québec pour la modalité des médicaments d'exception. Ces médicaments sont couverts par le régime public, par l'assureur ou par l'administrateur du régime d'avantages sociaux visé, s'ils sont prescrits pour des indications thérapeutiques et aux conditions (incluant parfois la durée) énoncées pour chacun d'eux. Il est aussi prévu d'ajouter, dans la section des médicaments d'exception, la possibilité d'y inscrire temporairement des médicaments dont la condition de paiement nécessitera un suivi. La Politique du médicament prévoit que la « section d'exception avec suivi » puisse être créée et utilisée dans plusieurs circonstances, par exemple, dans les cas suivants : un médicament déjà inscrit à la section d'exception pour lequel on envisage un transfert à la section ordinaire, un médicament inscrit à la section régulière de la *Liste de médicaments* lorsqu'un usage non optimal est suspecté, que ce soit à la suite d'une évaluation ou à cause de la présence d'une nouvelle indication.

en compte, lors de la négociation, les coûts administratifs associés au suivi de l'entente. De plus, une entente de partage de risque financier ne saurait justifier une preuve insuffisante quant à l'efficacité, à l'innocuité ou à l'usage non approprié du produit. En conséquence, les balises quant aux modalités d'usage qui justifient un remboursement devront être établies.

Ainsi, une entente de partage de risque financier constituerait un accord, entre le gouvernement du Québec et le fabricant, visant à diminuer l'impact budgétaire anticipé de médicaments nouveaux, impact qui serait induit par des incertitudes concernant l'ampleur des bénéfices cliniques d'un médicament ou sa valeur économique, par le fait que la relation entre le coût et l'efficacité est jugée défavorable ou celui que l'impact budgétaire est jugé trop élevé.

2.1.2 Les mécanismes de développement de la preuve additionnelle

2.1.2.1 Définition de la notion de preuve

Le mot « **preuve** » est ordinairement utilisé pour décrire une chose qui permet d'en prouver une autre [McQueen et Anderson, 2004]. Une **donnée probante** est une donnée, issue de la recherche scientifique et médicale, qui est utilisée ou qui pourrait l'être pour prendre une décision, prononcer un jugement ou résoudre un problème. La notion de données probantes sous-entend une référence importante à la causalité et à la preuve [McQueen et Anderson, 2000]. Dans le domaine de l'évaluation en santé, la hiérarchie des preuves permet de classer de façon systématique les conclusions d'une étude, en fonction de la pertinence du devis d'évaluation, de la qualité de l'exécution, du nombre d'études, de la cohérence des résultats, de l'ampleur des effets observés, etc. Les différentes méthodes de recherche sont ainsi classées selon leur validité scientifique. De façon générale, les preuves considérées comme de plus haut niveau sont les revues systématiques d'essais cliniques à répartition aléatoire, puis les essais cliniques à répartition non aléatoire; les études de cohortes et les études cas-témoins se trouvent au bas de l'échelle, suivies des études descriptives et des opinions d'experts. Les opinions d'experts sont actuellement contestées en tant que « preuves » par certains auteurs [Cookson, 2005; Harbour et Miller, 2001]. Cependant, des travaux récents ont évalué, sur la base d'un certain nombre d'exemples, le niveau de preuve des approches observationnelles par rapport aux approches expérimentales. Ces travaux soulignent globalement la complémentarité des deux approches en matière d'évaluation en santé [Concato *et al.*, 2000].

Les données contextuelles et celles tirées de l'expérience permettent quant à elles de considérer les dimensions éthiques, juridiques, organisationnelles, professionnelles et psychosociales. Habituellement, ces preuves sont obtenues au moyen d'études observationnelles et descriptives, dont les devis sont souvent mixtes, quantitatifs et qualitatifs. Elles peuvent également provenir de l'étude de documents non scientifiques, comme les documents juridiques ou les témoignages de patients, pour ne citer que deux exemples. Par conséquent, la prise de décision fondée sur des données probantes se base sur de multiples formes de données et différents niveaux de preuve. Ainsi, « les preuves » sont des éléments de preuve; un ensemble de ces éléments constitue « la preuve ».

2.1.2.2 Les ententes basées sur le développement de la preuve

Dans un contexte d'incertitude sur l'ampleur des bénéfices cliniques, une prise en charge conditionnelle à la production de données supplémentaires peut être envisagée dans le but de favoriser l'accès à un médicament à caractère jugé prometteur. L'Ontario, la Colombie-Britannique, les États-Unis, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et la Suède ont mis en place des mécanismes de remboursement conditionnel au développement de la preuve [Lexchin, 2011; OCDE, 2010; Stafinski *et al.*, 2010; Willis *et al.*, 2010; Niezen *et al.*, 2006; Anell et Persson, 2005].

Les modèles basés sur un accès conditionnel peuvent être de deux types : **l'inscription avec développement de la preuve** (*coverage with evidence development*) ou la **poursuite du traitement conditionnelle à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques à court terme** (*conditional treatment continuation*). Il existe deux variantes à l'inscription conditionnelle au développement de la preuve : *only in research*, où l'accès au médicament n'est possible que dans le cadre d'une étude clinique, et *only with research*, où l'accès est conditionnel à la mise en place d'une étude clinique, mais non à la participation des patients à l'étude [Carlson *et al.*, 2010]. Le développement de la preuve peut se faire à partir de données individuelles (par exemple, au moyen de registres) ou dans le cadre d'une recherche clinique.

Le comité propose l'inscription avec développement de la preuve comme étant une modalité permettant d'inscrire temporairement, dans un contexte d'incertitude sur l'ampleur des bénéfices cliniques, un médicament à caractère jugé prometteur. Le remboursement est conditionnel à la collecte de données qui permettront, lorsqu'elles seront associées aux données issues de la littérature scientifique et à celles soumises par le fabricant, de mieux apprécier les bénéfices cliniques des médicaments.

Il est important de noter que l'incertitude par rapport à l'ampleur du bénéfice n'est pas synonyme d'absence totale de données; elle signifie plutôt que l'ampleur du bénéfice reconnu est jugée faible ou modeste. En effet, dans certaines situations, les membres du CSEMI et du CEPO jugent que le bénéfice démontré est modeste. Les données fournies par le fabricant semblent indiquer que le médicament est prometteur, mais des données additionnelles sont nécessaires pour entraîner une recommandation favorable. C'est notamment le cas lorsque :

- l'indication concerne un groupe restreint de patients (par exemple, pour les maladies oncologiques rares);
- l'incertitude porte sur le devis, par exemple, les données de survie globale sont peu fiables ou les patients du groupe contrôle sont transférés au groupe expérimental au moment de la progression (*crossover*);
- les données de survie globale ou d'innocuité à long terme ne sont pas disponibles;
- les données ayant des répercussions sur l'analyse pharmacoéconomique (par exemple, les données de qualité de vie) sont absentes;
- les incertitudes liées à l'usage optimal du médicament peuvent avoir des répercussions importantes sur l'analyse pharmacoéconomique.

La reconnaissance de la valeur thérapeutique du médicament en soi demeure un prérequis. Ainsi, l'inscription avec développement de la preuve ne devrait pas remplacer les essais cliniques ou s'y substituer.

Puisque les incertitudes sur le volet thérapeutique ont un impact sur le volet pharmacoéconomique, il est fort probable que cette recommandation soit accompagnée d'une recommandation d'entente de partage de risque financier.

2.1.3 Le développement de la preuve

À la lumière des expériences des autres administrations, le développement de la preuve est un processus complexe nécessitant un grand nombre de ressources. L'implantation d'un tel mécanisme de suivi constitue une exception et ne peut être envisageable pour un grand nombre de médicaments.

Pour qu'une inscription avec développement de la preuve soit recommandée, les critères suivants doivent être satisfaits :

- la collecte de données est jugée nécessaire à la prise de décision;
- la collecte de données constitue la solution la plus appropriée pour pallier l'incertitude sur l'ampleur des bénéfices cliniques;
- la collecte de données est réalisable dans un délai raisonnable (3 à 4 ans);
- la qualité des données recueillies sera suffisante pour contribuer à la décision;
- les paramètres de suivi déterminés doivent être réalistes, mesurables à un coût acceptable et jugés acceptables (notamment par les membres du CSEMI et du CEPO);
- une entente de partage de risque financier ne permet pas de compenser les incertitudes.

Le comité estime à deux ou trois par année le nombre de médicaments qui pourraient être assujettis à ce type de recommandation.

Le comité a étudié différents scénarios pour le développement de la preuve (voir l'annexe 7).

Le premier scénario proposé consiste à confier à l'INESSS la responsabilité de développer la preuve. Ce modèle est semblable à plusieurs modèles élaborés dans d'autres administrations. Il permet de garantir la qualité et la rigueur de la preuve développée. Cependant, son 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. L'INESSS demande au fabricant de soumettre à nouveau un dossier, dans un délai maximal de quatre ans, accompagné des données colligées. Bien que ce deuxième scénario soit moins contraignant pour les ressources de l'INESSS, les expériences internationales ont démontré qu'il comporte peu d'incitatifs ou qu'il n'en comporte pas pour le fabricant et qu'il semble difficile à mettre en application.

Après analyse, le comité opte pour un scénario qui engage la responsabilité des deux parties : l'Institut et le fabricant. Le fabricant est responsable du développement de la preuve. Le fabricant soumet à l'INESSS un protocole précisant les modalités du développement de la preuve. Ce protocole repose sur les balises définies au préalable par l'INESSS, en collaboration avec les différentes parties concernées, notamment les questions de recherche, les indicateurs ainsi que les résultats cliniques attendus. Le protocole est validé par l'INESSS et ajusté au besoin par le fabricant. La soumission d'un protocole à être validé par l'INESSS constitue un engagement de la part du fabricant à développer la preuve. La validation du protocole par l'INESSS constitue une garantie de la qualité des données produites. Dans un délai maximal de quatre ans, le fabricant devra soumettre à nouveau un dossier, accompagné des données colligées, afin de confirmer l'inscription du médicament. Si la preuve est jugée suffisante, le dossier est inscrit à la liste régulière ou à la section des médicaments d'exception. Par contre, si la preuve est jugée insuffisante pour recommander une inscription, l'INESSS recommandera de retirer le médicament de la liste ou de le refuser, à moins d'une entente de partage risque financier (s'il n'y a pas eu d'entente au préalable).

2.1.4 Les conditions de succès

L'engagement de toutes les parties prenantes et un travail en étroite collaboration entre celles-ci sont des conditions essentielles au succès d'un projet de développement de la preuve. L'expérience internationale indique que les programmes de type développement de la preuve profitent

d'une participation active des cliniciens à l'élaboration et à la collecte des données, ainsi que de la collaboration d'organismes de recherche et universitaires ayant une expertise pertinente à l'évaluation indépendante des données.

La mesure du patient d'exception, administrée par la 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 grave d'une telle condition ou encore infection aiguë grave ou soins palliatifs ambulatoires au cours d'une phase terminale d'une maladie mortelle). Bon nombre de médicaments en oncologie pourraient ainsi être remboursés; ce remboursement rendrait inopérantes les mesures de gestion efficiente et responsable proposées dans le cadre du présent rapport. Bien qu'il soit difficilement envisageable d'exclure un médicament inscrit dans le cadre de la mesure du patient d'exception administrée par la RAMQ, certains aménagements devraient toutefois être envisagés.

Le comité note que le processus d'inscription avec développement de la preuve nécessite de favoriser le dialogue avec le fabricant, notamment en lien avec l'élaboration et le financement du protocole de collecte de données. Par conséquent, la participation du fabricant ne sera nécessaire qu'à la suite d'une décision de garder un dossier sous étude dans l'attente de l'analyse de faisabilité. L'évaluation ayant conduit à la démarche ne devrait pas être discutée lors de ces échanges.

Dans le cadre actuel, l'INESSS émet ses avis selon un échéancier fixe, soit trois fois par an. L'introduction de nouveaux mécanismes complexes nécessitera une révision de cet échéancier, dans le but d'éviter des retards dans l'accès.

Le processus de collecte de données exige la mobilisation de nombreuses ressources. Une analyse de la valeur de l'information (*value of information* ou *VOI*) permet de déterminer si une recherche additionnelle est requise, compte tenu de l'information disponible. L'objectif d'une analyse *VOI* est de faciliter la prise de décision, au moyen de la comparaison de la valeur attendue de l'information parfaite (*expected value of perfect information* ou *EVPI*) aux coûts attendus de l'incertitude et aux coûts attendus de la recherche additionnelle.

Le mécanisme proposé suppose une inscription du médicament qui serait revue ultérieurement. Cette modalité nécessite de prévoir des mesures transitoires pour assurer la continuité des soins ainsi qu'un retrait de la liste si les données analysées ne sont pas en faveur de l'inscription du médicament.

Le développement de recommandations méthodologiques permettrait d'accompagner le fabricant dans la conception du protocole et de réduire au minimum les délais de validation.

La transparence, tant en ce qui a trait à la recommandation d'inscription avec développement de la preuve qu'à la publication de l'engagement du fabricant à développer la preuve, doit être valorisée.

2.1.5 Le processus aboutissant à la recommandation

Dans le cadre du processus actuel, les membres du CSEMI délibèrent sur la base des critères d'évaluation prévus à la Loi. Selon le jugement qualitatif et quantitatif qui est prononcé, l'un des quatre types suivants de recommandations en découle : inscription sans restriction, inscription à la section des médicaments d'exception, refus d'inscription ou dossier maintenu à l'étude.

Le comité propose d'ajouter une nouvelle étape à ce niveau du processus. Dans le cadre de l'évaluation des médicaments pour les patients atteints de cancer, le CSEMI pourrait recommander

d'évaluer la faisabilité d'une entente de type développement de la preuve ou de partage de risque financier, selon le cas, si le médicament a un caractère jugé prometteur et si, dans un contexte d'incertitude sur l'ampleur des bénéfices cliniques ou sur le volet économique, la relation entre le coût et l'efficacité est jugée défavorable ou l'impact budgétaire est jugé trop élevé.

L'INESSS recommanderait alors au ministre de maintenir le dossier sous étude pour une période maximale de six mois. Pendant cette période, l'INESSS ferait part de ses réflexions aux différentes parties prenantes, notamment le MSSS et le fabricant. Un groupe de travail serait constitué pour échanger sur les conditions de succès ainsi que sur les modalités à mettre en œuvre afin de mener à bien l'inscription avec développement de la preuve (avec ou sans entente de partage de risque financier) ou l'entente de partage de risque financier. Les recommandations du groupe de travail seraient rendues publiques, après consultation avec les différentes parties prenantes, lors de la publication de l'avis.

À la lumière de l'analyse de faisabilité de l'une ou l'autre ou de la combinaison de ces modalités, l'INESSS émettrait l'un des avis suivants pour un médicament à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie :

- inscription avec développement de la preuve (avec ou sans entente de partage de risque financier) ;
- inscription à la suite d'une entente de partage de risque financier ;
- refus d'inscription.

Dans le cas d'une entente de développement de la preuve ou de partage de risque financier, les conditions dans lesquelles le médicament pourra être utilisé seraient encadrées par des critères assurant un usage optimal. Des conditions semblables à celles requises à la section des médicaments d'exception seraient donc établies.

Le processus est explicité dans l'arbre décisionnel à l'annexe 8.

2.2 Le financement de l'innovation

2.2.1 L'évolution des coûts générés par les médicaments anticancéreux

2.2.1.1 Impact budgétaire

L'analyse des prévisions d'impact budgétaire fait partie des évaluations économiques dont il faut tenir compte pour apprécier un aspect des conséquences que pourrait avoir l'inscription d'un médicament à la Liste de médicaments sur les différentes composantes du système de santé et de services sociaux.

En regroupant par année les résultats des estimations d'impact budgétaire, il est possible de comparer, lors des mises à jour des années précédentes, les sommes correspondant à l'incidence monétaire des trois années pendant lesquelles les médicaments sont inscrits aux listes. Les économies ou les coûts additionnels sont estimés selon que l'inscription du médicament a été faite dans le cadre traditionnel, avec le nouveau mode délibératif nécessitant la participation du CEPO, ou encore dans le cadre du *Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux* [INESSS, 2011].

Le cadre traditionnel correspond aux évaluations réalisées pour des médicaments à l'intention de patients atteints de cancer, selon le processus usuel mis en place en février 2008 par le Conseil du médicament et reconduit pour être adapté aux délibérations du CSEMI de l'INESSS.

Le nouveau mode délibératif avec les membres du CEPO fait référence au processus de collaboration instauré entre le CSEMI et le CEPO de la Direction québécoise du cancer du MSSS, pour l'évaluation des médicaments destinés aux patients atteints de cancer. Ce nouveau processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Pour l'examen des autres critères prévus dans le cadre de la Loi, les membres du CEPO sont consultés, notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'appréciation de l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire une recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments. Dans le cadre de cette approche, les recommandations demeurent de même nature que celles faites antérieurement (inscription aux listes, inscription à titre de médicament d'exception, refus ou maintien sous étude).

Le cadre du projet pilote de l'évaluation de médicaments pour les patients atteints de cancer comprend le processus délibératif du CSEMI avec le CEPO. Toutefois, dans un contexte d'accès élargi, les travaux ont entraîné des recommandations d'inscription sous certaines conditions faisant appel à de nouvelles modalités telles que le recours à des ententes de partage de risque financier ou la mise en place de processus de développement de la preuve.

En 2011 (3 médicaments en octobre) et à la première mise à jour de 2012 (4 médicaments en février), sept médicaments ont fait l'objet d'une inscription à la suite d'une recommandation conditionnelle aux nouvelles modalités du projet pilote en oncologie. L'estimation de l'impact budgétaire annuel moyen pour les sept médicaments inscrits par le ministre est de 18,1 millions de dollars pour le régime public d'assurance médicaments (RPAM) et de 17,0 millions de dollars pour les établissements hospitaliers. Si l'on considère la moyenne annuelle, l'impact budgétaire total serait donc de 35,1 millions de dollars.

2.2.1.2 Prévision des coûts liés à l'arrivée de nouveaux médicaments

De nombreuses limites inhérentes au calcul des prévisions d'impact budgétaire rendent difficile le calcul des prévisions de coûts liés à l'arrivée de nouveaux médicaments. Cependant, certains constats peuvent se dégager selon l'horizon observé.

- **À court terme** : Il y a lieu de prévoir le nombre de médicaments à évaluer par la transmission d'une lettre d'intention des fabricants. Des médicaments à caractère jugé prometteur dans un contexte de fin de vie en oncologie, refusés pour inscription aux listes dans le passé, pourraient faire l'objet de demandes de réévaluation. Les prévisions d'impact budgétaire pour ces médicaments totalisent entre 6 et 8,4 millions pour une période de trois ans suivant leur inscription. Puisque les estimations de l'INESSS varient, dans une proportion variant de 6 % à 150 %, de celles des fabricants, les coûts additionnels potentiels pourraient varier entre 360 000 \$ et 12,6 millions.
- **À moyen terme** : Il est difficile de faire des prévisions de cet ordre. Toutefois, un processus de veille, couvrant un horizon de moins d'un an, pourrait être mis sur pied. Parmi différentes sources, le rapport *L'Observateur des médicaments émergents* de 2011 du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) répertorie 261 médicaments, à l'intention des patients atteints de cancer, faisant l'objet d'études cliniques de phase III, dont 21 présentent un développement potentiel au Canada. L'inscription de ces derniers pourrait représenter des coûts additionnels variant entre 69,6 et 210,6 millions, sur la base des coûts moyens de l'inscription des médicaments recommandés dans le cadre du projet pilote. Notons que les quatre médicaments à l'intention des patients atteints de cancer évalués pour la mise à jour de juin 2012 pourraient se retrouver parmi eux.

- **À long terme** : Il est pratiquement impossible de prévoir à plus long terme le coût lié aux médicaments anticancéreux. Certaines sources mentionnent cependant que 887 médicaments pour le traitement du cancer sont en développement. Sur la base d'un produit commercialisé pour cinq ayant fait l'objet d'études cliniques, 175 nouveaux médicaments à l'intention des patients atteints de cancer pourraient voir le jour dans les années à venir. Faute de connaître leurs indications de traitement ou leur prix, aucune prévision d'impact budgétaire ne peut être avancée.

Le coût d'opportunité

La décision de permettre l'accroissement d'une dépense en médicaments 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 possibles grâce aux ententes de partage de risque de l'ordre de 15 millions représentent 267 places additionnelles en hébergement en longue durée ou des soins infirmiers pour plus de 15 000 usagers additionnels en soins à domicile.

2.2.2 Les grands générateurs de coûts en médicaments

2.2.2.1 Les dépenses en médicaments dans les établissements et par le régime public d'assurance médicaments

Les dépenses en médicaments dans les établissements du réseau de la santé du Québec totalisaient 606 millions en 2010-2011. Entre 2003-2004 et 2010-2011, ces dépenses ont augmenté de 183 millions, soit une hausse annuelle moyenne de 5,3 %. Pour ce qui est du RPAM, les coûts en médicaments remboursés totalisaient 2,9 milliards de dollars en 2010, ce qui constituait une augmentation de 935 millions par rapport à 2003, soit une hausse annuelle moyenne de 5,7 %. Quatre classes de médicaments (antinéoplasiques, médicaments du système nerveux autonome, médicaments du sang et électrolytes-diurétiques) ont fortement pesé sur la progression des coûts, tant pour les établissements que pour le RPAM.

2.2.2.2 La mesure du patient d'exception

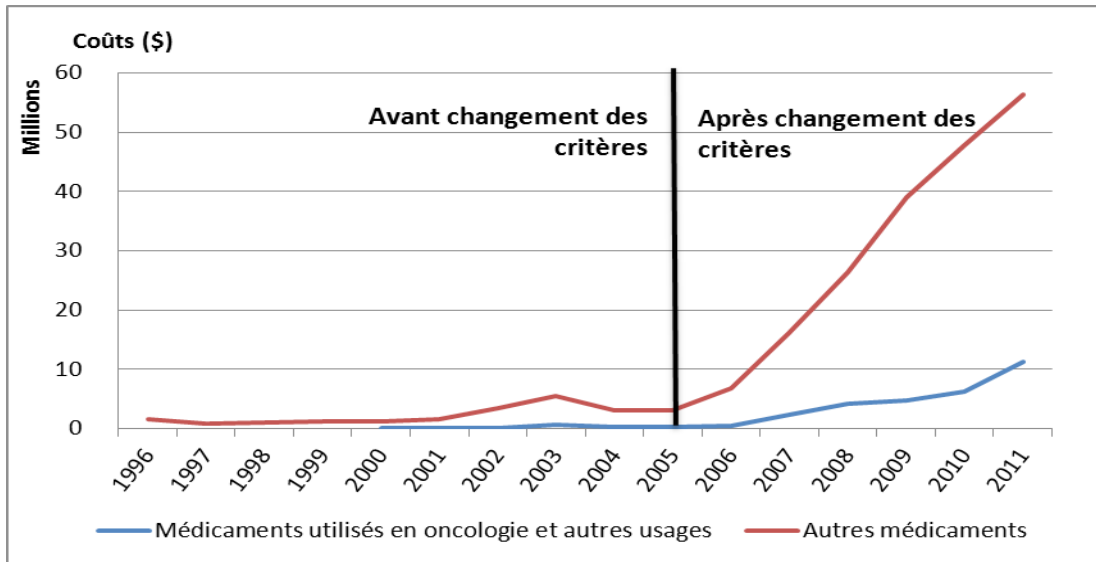
Depuis l'abrogation du programme « patient d'exception » le 1er septembre 2005 et son intégration au régime général d'assurance médicaments, ce dernier couvre, à certaines conditions, des médicaments non-inscrits sur la Liste de médicaments ainsi que des médicaments d'exception prescrits dans une indication thérapeutique ne figurant pas parmi les indications reconnues pour le remboursement. Le changement dans l'administration de cette mesure par la Régie de l'assurance maladie s'est accompagné d'un changement dans les critères utilisés pour décider du remboursement ou non de ces traitements.

Ainsi la mesure du patient d'exception s'applique lorsque le médicament constitue une nécessité particulière pour le patient :

- Le médicament demandé doit être un traitement de dernier recours pour la personne assurée
- La condition médicale de la personne assurée doit être grave
- La condition médicale de la personne assurée doit être chronique

Avant septembre 2005, les critères de la valeur thérapeutique et de la justesse du prix étaient utilisés pour déterminer le remboursement ou non d'un médicament par la mesure du patient d'exception. Depuis cette date, les nouveaux critères utilisés sont relatifs à la gravité de la condition médicale, à sa chronicité, au traitement d'une infection aiguë grave ou aux soins palliatifs ambulatoires entre autres.

Graphique 1- Évolution du coût de la mesure du patient d'exception selon l'année et selon le fait que le médicament est utilisé ou non en oncologie



Le changement dans les critères utilisés pour analyser les demandes de remboursement pourrait avoir contribué à l'évolution des coûts, qui ont augmenté de 250 % entre 2005 et 2011 (graphique 1). Ces données soulèvent des questions quant à l'application des conditions et des circonstances d'utilisation.

2.2.3 Les pistes d'économie

Parmi les différentes pistes d'économie analysées, celles portant sur l'usage optimal de certains médicaments sont prometteuses. À titre d'exemple, les deux pistes suivantes ont permis d'importantes économies.

2.2.3.1 Exemple 1 : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [INESSS, 2012]

À l'échelle canadienne, le Québec est la province ayant délivré le plus d'ordonnances d'IPP par habitant, soit deux fois plus que l'Ontario, qui est la deuxième province à ce titre. Toujours à l'échelle canadienne, le Québec est la province dépensant le plus par habitant dans le remboursement des IPP, soit 1,5 fois plus que la Saskatchewan, qui vient juste après.

L'augmentation importante de l'usage des IPP a contribué de façon non négligeable au coût croissant du RPAM. Sauf en 2005 (avec l'arrivée du générique de l'oméprazole) et en 2009 (où l'utilisation des génériques a fortement augmenté), les coûts associés aux IPP connaissent une hausse continue depuis 10 ans. Ces coûts ont atteint 222 millions en 2010, soit une augmentation de 70 % comparativement à 2001. Cette croissance des coûts a été observée malgré la hausse continue de l'utilisation des génériques dans les ordonnances d'IPP (62 % en 2010). Cette hausse de l'utilisation des génériques tend néanmoins à ralentir, notamment et dans une moindre mesure, en raison de l'utilisation plus fréquente de la mention « ne pas substituer » indiquée par les prescripteurs sur les ordonnances d'IPP novateurs.

Plusieurs scénarios de remboursement pourraient être envisagés pour réduire le coût des IPP, des médicaments efficaces et bien tolérés. Ces scénarios auraient pour effet de réduire le coût des IPP tout en continuant d'assurer aux Québécois un accès correspondant à un usage optimal de ces médicaments.

2.2.3.2 Exemple 2 : Les bandelettes de mesure de la glycémie [CADTH/ACMTS, 2009]

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a produit, en décembre 2009, un rapport portant sur l'usage optimal des bandelettes de test dans le cadre de l'autosurveillance glycémique (ASG). Le rapport mentionne que, même si l'autosurveillance de l'ASG est largement utilisée, ses avantages sont controversés, surtout chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas insulinotraités. Par ailleurs, la fréquence optimale des tests glycémiques n'a été définie chez aucune population. Il faut des données probantes cliniques et économiques pour déterminer la façon optimale de prescrire et d'utiliser l'ASG.

En 2010-2011 au Québec, les personnes assurées par le RPAM dont le traitement du diabète n'est constitué que d'hypoglycémifiants oraux (HGO) ont utilisé en moyenne 1,7 bandelettes de mesure de la glycémie par jour. Cela correspond à 48 % des 76 millions dépensés en bandelettes en 2010-2011 par le RPAM. D'après le rapport de l'ACMTS, le test périodique, à raison d'une ou deux fois par semaine, de la glycémie des diabétiques de type 2 qui ne sont pas traités au moyen de l'insuline peut se révéler rentable. Il est toutefois difficile d'en dire autant par rapport au testage quotidien par des bandelettes de mesure de la glycémie, ce qui ne constitue probablement pas l'utilisation la plus efficace des ressources. En émettant l'hypothèse qu'au maximum 3 bandelettes par semaine seraient utilisées par les diabétiques non insulinotraités qui utilisent des HGO, des économies annuelles de l'ordre de 27 millions pourraient être réalisées.

Pour la même période, les assurés du RPAM qui ont reçu un diagnostic de diabète et qui sont uniquement traités au moyen de l'insuline ont utilisé en moyenne 3,5 bandelettes par jour, ce qui représente 23 % des 76 millions dépensés par le RPAM. Toujours selon le rapport de l'ACMTS, l'utilisation de plus de 21 bandelettes par semaine ne paraît pas rentable chez les diabétiques de type 2 traités au moyen de l'insuline. En tenant compte de ces conclusions, des économies de l'ordre de 2 millions pourraient être réalisées si au maximum 3 bandelettes par jour étaient utilisées par les diabétiques insulinotraités.

D'autres pistes ont été analysées et certaines ont un potentiel d'économie important, mais elles méritent des analyses plus approfondies afin d'en mesurer le montant exact. Ces pistes d'économie portent sur l'usage optimal des statines et des médicaments pour les patients atteints de cancer et sur la réallocation de ressources, notamment la révision du statut d'inscription de médicaments déjà inscrits aux listes, le remboursement hors RPAM de certains produits et l'utilisation de processus d'appels d'offres.

CONCLUSION 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 prometteurs.

Devant le 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 jugés prometteurs.

Il apparaît donc important de mettre en place une stratégie ministérielle globale pour soutenir la lutte contre le cancer, avec l'ajout de mécanismes, à l'instar des autres provinces canadiennes, et de 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 sera insuffisante pour faire face au 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 du Québec si des mesures telles que les ententes de partage de risque ne sont pas mises en place pour en encadrer et en limiter l'impact. Les économies qui seront réalisées grâce à ces ententes ne tarderont pas à compenser l'investissement associé à leur mise en place. Par ailleurs, les travaux sur l'usage optimal des médicaments permettront de trouver des pistes d'économie non négligeables.

Enfin, la priorité accordée aux intérêts de ceux dont la vie est menacée à court terme ne doit pas faire perdre de vue une autre figure de la vulnérabilité : celle des patients atteints de maladies chroniques. L'INESSS poursuivra sa réflexion pour intégrer, à moyen terme, les médicaments à caractère jugé prometteur prescrits pour les maladies ayant un profil de comorbidité et de mortalité équivalent.

Recommandations du comité

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 oncologie²², mais coûteux;

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;

22 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;
- 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.

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 risque²³.
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.
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.

²³ 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).

ANNEXE 1

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*²⁴ 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 évaluations et de construire un modèle prévisionnel à partir de l'expérience de plusieurs années d'existence des nouvelles modalités d'évaluation.

24 Bons répondants, en français.

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 2

Composition du comité et des sous-groupes de travail

Membres du 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, hématologue et oncologue médical, L'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 Hocquard, 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, et 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 (CHUS), représentant du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

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

Membres du groupe de travail sur la pharmacoéconomie

Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, CEPO

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

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

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

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, 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

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

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

Membres du groupe de travail sur la valeur thérapeutique

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres du groupe de travail sur les mécanismes d'introduction de l'innovation – objectif 1

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 scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

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

Anne-Marie Fontaine, avocate, INESSS

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

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

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

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

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

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

Membres du groupe de travail sur les mécanismes d'introduction de l'innovation – objectif 2

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

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

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

Membres du groupe de travail sur le volet éthique et sociétal

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

Alexandre Hocquard, représentant des patients

André Jean, conseiller-cadre, dossiers stratégiques, 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

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

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

Delphine Roigt, éthicienne, CHUM

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

Membres du groupe de travail sur le cadre délibératif

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

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

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

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

Marie-Andrée Gosselin, superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation, membre citoyenne du CSEMI

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

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

Membres du groupe de travail sur la transparence et les communications

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 scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

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

Pierre Dessureault, professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières, membre citoyen du CSEMI

Anne-Marie Fontaine, avocate, INESSS

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

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

ANNEXE 3

Exemple de coût d'opportunité

Considérons une valeur cible indexé à 100 000 \$/QALY gagné. Le médicament utilisé en pratique courante engendre des coûts totaux de 25 000 \$ par personne traitée. Un nouveau médicament, avec un gain médian de trois mois de survie globale de parfaite qualité et des coûts totaux liés à son inscription de 50 000 \$ par personne traitée, pourrait être inscrit puisque son ratio coût-utilité différentiel est de 100 000 \$/QALY gagné, comparativement à la pratique courante. Si la population cible annuelle pour ce médicament est de 2 000 personnes, l'impact budgétaire net de ce nouveau médicament pour la société québécoise sera de 150 millions de dollars les 3 premières années suivant l'inscription du produit. Le coût d'opportunité de cet effort financier supplémentaire représente la valeur de la meilleure utilisation alternative de la somme de 150 millions. Une telle situation peut avoir comme conséquence non souhaitable que certaines offres de santé ou de services sociaux soient supprimées ou bien que la mise en place de nouveaux services de soins pourtant considérés comme efficaces soit annulée ou retardée.

Coût d'opportunité = coûts totaux liés au médicament – coûts totaux liés au comparateur

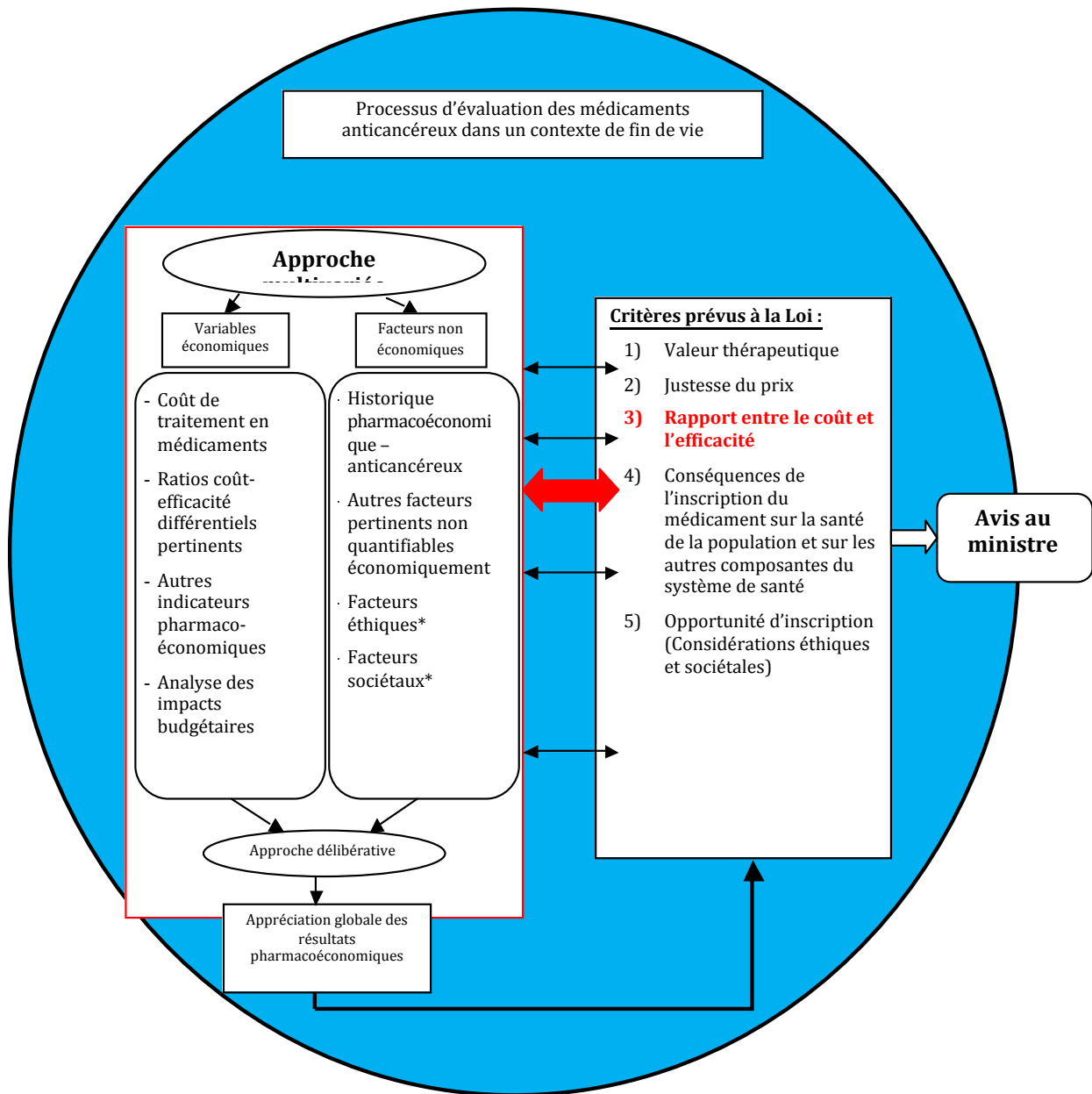
Coût d'opportunité = [(50 000 \$/personne x 2 000 personnes) – (25 000 \$/personne x 2 000 personnes)] x 3 ans

Coût d'opportunité = 150 millions sur 3 ans

Si ce même médicament avait plutôt un coût total lié à son inscription de 37 500 \$ par personne, soit 12 500 \$ de plus par personne, comparativement au médicament utilisé en pratique courante, son ratio coût-utilité différentiel serait de 50 000 \$/QALY gagné, et il aurait engendré un coût d'opportunité pour la société de 75 millions les 3 premières années suivant l'inscription du produit. Malgré une diminution de 50 % du coût d'opportunité, cette somme reste tout de même élevée au regard des dépenses totales annuelles en médicaments au Québec ; de plus, il s'agit de l'exemple d'un seul médicament.

ANNEXE 4

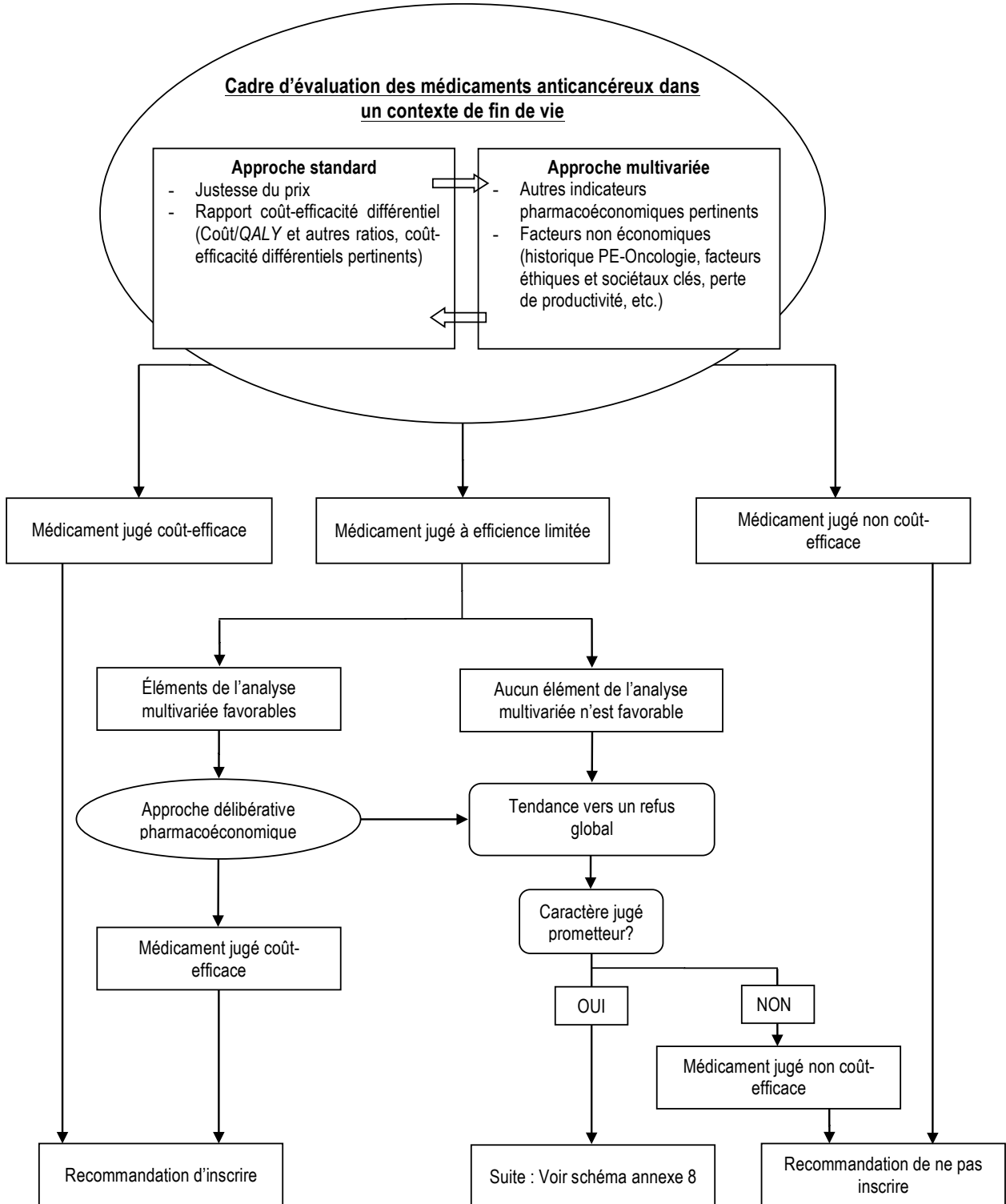
Place de l'analyse pharmacoéconomique dans le processus d'évaluation



* Facteurs éthiques et sociétaux clés pouvant influencer l'analyse et l'interprétation des résultats pharmacoéconomiques

ANNEXE 5

Processus menant à la recommandation pharmacoéconomique



ANNEXE 6

Les ententes de partage de risque ²⁵

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>)	<p>Les modèles peuvent être basés sur un accès conditionnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>). <p>Ces ententes peuvent être accompagnées de rabais ou d'autres formes d'ententes financières.</p>	Production de connaissances (p. ex. pour un sous-groupe de la population).	Développement de la preuve.

²⁵ 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 pharmacoeconomique 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 pharmacoeconomique 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.

TYPES D'ENTENTES	MODALITÉS DE L'ENTENTE	OBJECTIF DE L'ENTENTE	OBJET DE L'ENTENTE
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.
Entente visant un coût fixe par patient	Le fabricant et le payeur négocient un coût fixe par patient, indépendamment du nombre de doses.	Diminution de l'incertitude pharmacoéconomique et gestion de l'impact budgétaire.	Coût par patient.
Entente visant une diminution du prix (price changes)	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 (budget capping)	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 (price-volume)	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 6

- 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 7

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'INESS 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'INESS 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'INESS et du fabricant. Il nécessite un travail en collaboration en amont du développement ainsi que pendant le développement de la preuve.

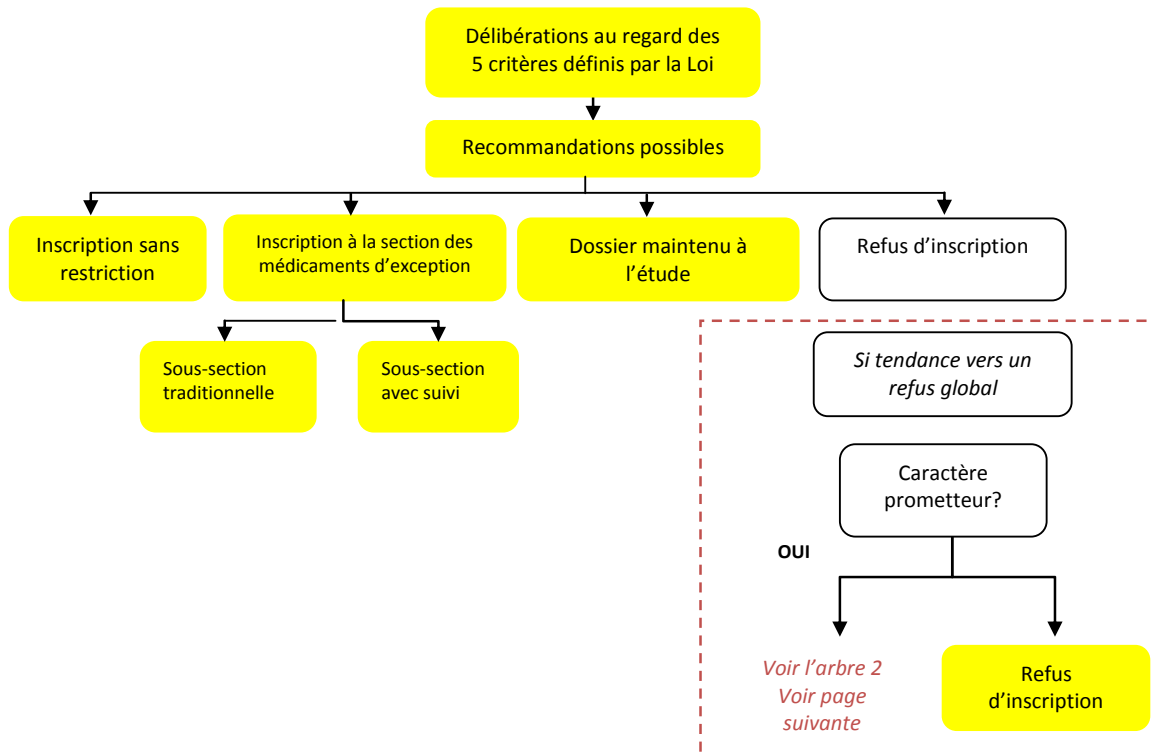
Pour toutes ces raisons, le comité a opté pour le scénario C, qui engage la responsabilité des deux parties : l'Institut et le fabricant.

ANNEXE 8

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

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

Arbre 1

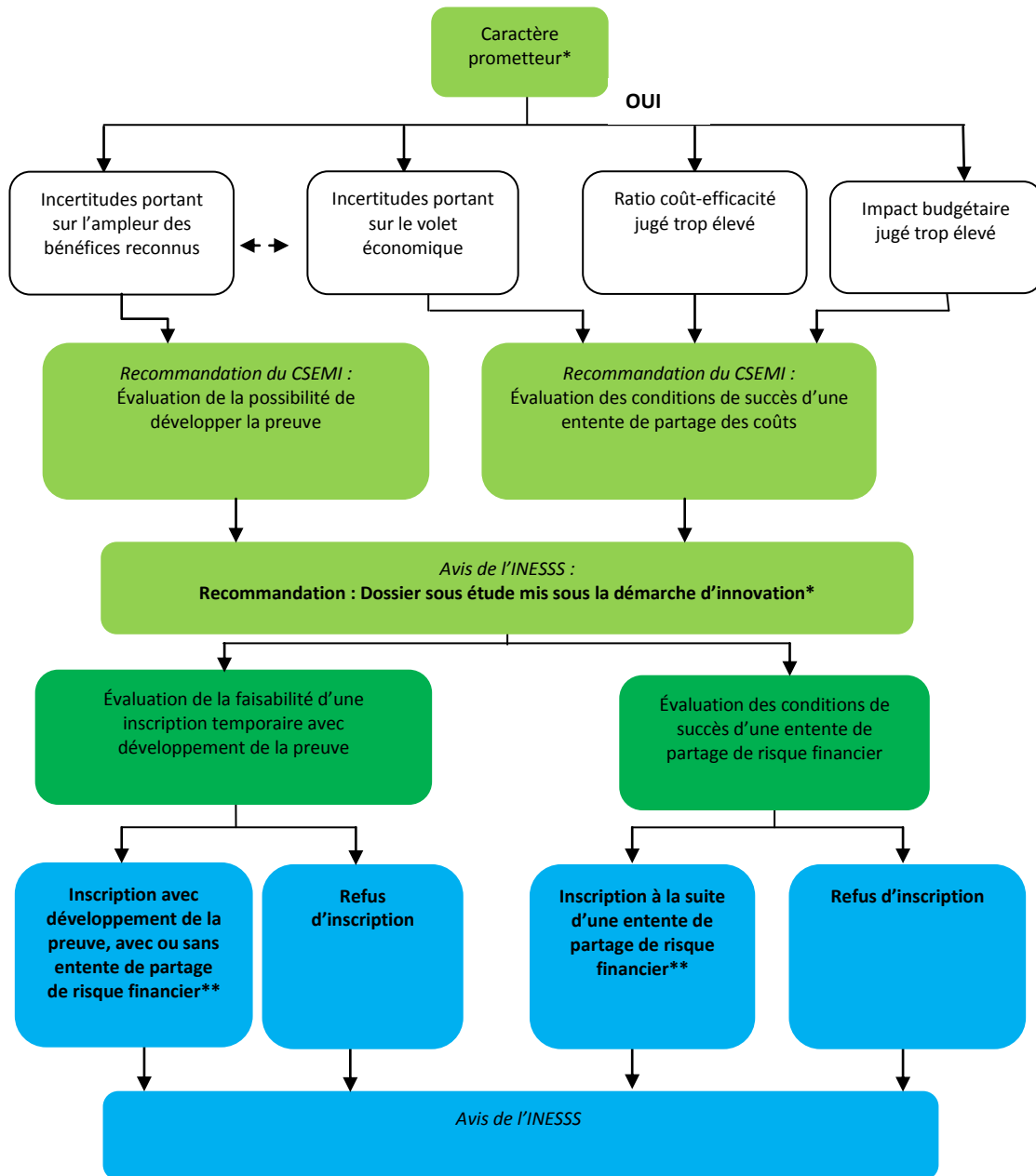


Légende pour l'arbre 1 et l'arbre 2 :

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.

Parties prenantes au processus :						
Étape du 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 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
<p>ETAPE 3 : Évaluation de la faisabilité et de la mise en application des nouvelles modalités d'introduction de l'innovation</p>	<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 bénéfices 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.	-	-	-

RÉFÉRENCES

- 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.
- Anell A et Persson U. Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: Do health-economic evaluations support decision making? *Eur J Health Econ* 2005;6(3):274-9.
- Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(4):253-4.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of blood glucose test strips. Ottawa, ON : CADTH/ACMTS; 2009. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_BGTS_OT_Rec_e.pdf.
- 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.
- Chalkidou K, Lopert R, Gerber A. Paying for «end-of-life» drugs in Australia, Germany, and the United Kingdom: Balancing policy, pragmatism, and societal values. *Issues in International Health Policy*. New York, NY : Commonwealth Fund; 2012. Disponible à : http://www.commonwealthfund.org/~media/Files/Publications/Issue%20Brief/2012/Jan/1576_Chalkidou_end_of_life_drugs_Intl_brief.pdf.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
- Conseil du médicament (CdM). Le choix des médicaments assurés au Québec : une démarche responsable et transparente. Québec, Qc : CdM; 2007. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/Choix-medicaments-evaluation.pdf>.
- Cookson R. Evidence-based policy making in health care: What it is and what it isn't. *J Health Serv Res Policy* 2005;10(2):118-21.
- Cooper D, Tarride JE, Goeree R. Reimbursement of anticancer drugs in Canada: What can we learn from the NICE new appraisal process for life-extending end-of-life treatments? *Value Health* 2011;14(7):A466.
- De Pourville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: A new solution to old problems? *Eur J Health Econ* 2006;7(3):155-7.
- Donaldson C, Baker R, Mason H, Jones-Lee M, Lancsar E, Wildman J, et al. The social value of a QALY: Raising the bar or barring the raise? *BMC Health Serv Res* 2011;11:8.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3^e éd. Oxford, Royaume-Uni : Oxford University Press; 2005.

- Facey K, Boivin A, Gracia J, Hansen HP, Lo Scalzo A, Mossman J, Single A. Patients' perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(3):334-40.
- Fanshel S et Bush JW. A health-status index and its application to health-services outcomes. *Operations Research* 1970;18(6):1021-66.
- Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK. NICE and new: Appraising innovation. *BMJ* 2010;340:b5493.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York, NY : Oxford University Press; 1996.
- 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>.
- Harbour R et Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6.
- 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 national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. *ETMIS* 2012;8(5):1-51.
- 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/ProjetPilote_Cancer/Document_synthese_final_CAV.pdf.
- Kennedy I. Appraising the value of innovation and other benefits: A short study for NICE. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/media/98F/5C/KennedyStudyFinalReport.pdf>.
- King NM et Henderson G. Treatments of last resort: Informed consent and the diffusion of new technology. *Mercer Law Rev* 1991;42(3):1007-50.
- 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.
- Lexchin J. Coverage with evidence development for pharmaceuticals: A policy in evolution? *Int J Health Serv* 2011;41(2):337-54.
- Lu CY, Macneill P, Williams K, Day R. Access to high cost medicines in Australia: Ethical perspectives. *Aust New Zealand Health Policy* 2008;5:4.
- McPake B, Kumaranayake L, Normand CEM. Health economics: An international perspective. Londres, Angleterre : Routledge; 2002.
- McQueen DV et Anderson LM. Utiliser des données probantes pour évaluer l'efficacité de la promotion de la santé : quelques enjeux fondamentaux. *Promotion & Éducation* 2004;11(1 Suppl):11-6.

- McQueen DV et Anderson LM. Données probantes et évaluation des programmes en promotion de la santé. *Ruptures* 2000;7(1):79-98.
- Mehrez A et Gafni A. Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 1989;9(2):142-9.
- Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Med* 2008;2(1):e4-7.
- Murray CJ. Quantifying the burden of disease: The technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ* 1994;72(3):429-45.
- Murray CJ et Acharya AK. Understanding DALYs (disability-adjusted life years). *J Health Econ* 1997;16(6):703-30.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Appraising life-extending, end of life treatments. Londres, Angleterre : NICE; 2009. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/media/88A/F2/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>.
- Niezen MG, Stolk EA, Steenhoek A, Uyl-De Groot CA. Inequalities in oncology care: Economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2887-92.
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Optimiser les dépenses de santé. Études de l'OCDE sur les politiques de santé. Paris, France : OCDE; 2010.
- Patton MQ. Utilization-focused evaluation. 4^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage Publications; 2008.
- Patton MQ. Qualitative research and evaluation methods. 3^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage Publications; 2002.
- Raftery J. Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? No. *BMJ* 2009;338:b185.
- 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>.
- Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Évaluation prioritaire des présentations de drogues. Ottawa, ON : Santé Canada; 2009. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/priordr-fra.pdf.
- Savoie M. Analyse comparative interprovinciale et internationale du cadre juridique et des modalités de négociation entre les acteurs publics et les fabricants de médicaments concernant le prix et le remboursement des médicaments : proposition d'un Cadre de référence conceptuel pour la négociation d'entente de partage de risque au Québec [Essai soumis à la Faculté de Droit, 13 juin 2010] : Université de Sherbrooke; 2010.
- 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.

- Stafinski T, McCabe CJ, Menon D. Funding the unfundable: Mechanisms for managing uncertainty in decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):113-42.
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12(10):933-80.
- Timoney A. SMC modifiers used in appraising new medicines [site Web]. Glasgow, Écosse : Scottish Medicines Consortium (SMC); 2012. Disponible à : http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_Statements/SMC_Modifiers_used_in_Appraising_New_Medicines.
- Torrance GW. A generalized cost-effectiveness model for the evaluation of health programs. Hamilton, ON : Faculty of Business, McMaster University; 1970.
- Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res* 1972;7(2):118-33.
- Towse A. Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes. *BMJ* 2009;338:b181.
- 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.
- Wakker P. A criticism of healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 1996;16(3):207-14.
- 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. *Value Health* 2012;15(3):570-9.
- Willis M, Persson U, Zoellner Y, Gradl B. Reducing uncertainty in value-based pricing using evidence development agreements: The case of continuous intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa (Duodopa(R)) in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy* 2010;8(6):377-86.
- Zeckhauser R et Shephard D. Where now for saving lives? *Law and Contemporary Problems* 1976;40(4):5-45.

