

**Projet pilote sur l'évaluation de quatre
médicaments anticancéreux**

18 novembre 2011

Le contenu de cette publication a été rédigé par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Siège social

Édifice Iberville I

1195, avenue Lavigerie, bureau 60

Québec (Québec) G1V 4N3

2021, avenue Union, bureau 10.083

Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 418 643-1339

Télécopieur : 418 644-8120

Courriel : inesss@inesss.qc.ca

Consultez ce document en version électronique à partir du site Web de l'INESSS à inesss.qc.ca.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2011

Bibliothèque et Archives Canada, 2011

978-2-550-63601-4 (format PDF)

Toute reproduction totale ou partielle du présent document est autorisée à la condition que la source soit citée.

© Gouvernement du Québec (2011)

L'INESSS tient à souligner la contribution exceptionnelle du groupe de travail sur les médicaments anticancéreux et du groupe de soutien pour la réalisation du présent rapport.

GROUPES DE TRAVAIL – ONCOLOGIE

Membres du groupe de travail

**Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC,
C.S.P.Q., Ph. D.**

Président du groupe de travail
Président du Comité scientifique permanent de
l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS
Interniste-intensiviste
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur adjoint de clinique
Faculté de médecine, Université de Montréal

Léonard Aucoin, M. Ps., M.P.H.

Président InfoVeille Santé

**Reiner Banken, M.D., M. Sc. (santé
communautaire)**

Directeur général associé aux relations extérieures,
partenariats et réseaux, INESSS

**Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm, FRCPC,
C.S.P.Q.**

Cardiologue
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de
Québec

Dan Cooper, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.

Conseiller scientifique en pharmacoeconomie Direction
scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins
d'inscription, INESSS

Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.

Pharmacien
Consultant
Membre du Comité scientifique permanent de l'évaluation
des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Pierre Dessureault, Ph. D.

Professeur
École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières
Citoyen membre du Comité scientifique permanent de
l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Marie-Andrée Gosselin, M. Éd.

Superviseure de stage
Faculté d'éducation de l'Université de Sherbrooke
Consultante en éducation
Citoyenne membre du Comité scientifique permanent de
l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS

Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.

Conseillère scientifique en pharmacothérapie
Direction scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins
d'inscription, INESSS

Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.

Professeur titulaire
Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval
Professeur d'éthique
Faculté de pharmacie, Université Laval

Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.

Pharmacien et pharmacoeconomiste
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Carole Marcotte, B. Pharm.

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

Louise Nadeau, Ph. D.

Psychologue
Professeure et chercheure
Université de Montréal
Directrice scientifique
Centre Dollard-Cormier, Institut universitaire (dépendances)
Membre du conseil d'administration, INESSS

Gilles Pineau, M. D.

Coordonnateur de l'Unité d'évaluation en oncologie, INESSS

Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., DAP, ASC

Secrétaire générale et directrice générale associée
Direction générale associée au développement organisationnel
et aux médicaments, INESSS

Membres du groupe de soutien

Sylvie Alain

Soutien administratif
Secrétariat général et Direction générale associée au développement organisationnel et aux médicaments, INESSS

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Directrice
Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal des médicaments, INESSS

André Jean

Conseiller cadre
Direction générale associée au développement organisationnel et aux médicaments, INESSS

Lorraine Caron, Ph. D. (sciences biomédicales – bioéthique)

Chercheure-consultante, INESSS

Victor Gouba, M.D., M. Sc.

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

Marie-Josée Pelletier

Coordonnatrice du groupe de travail
Direction des communications et du transfert de connaissances, INESSS

Delphine Rochefort, MBA (gestion pharmaceutique)

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

Dima Samaha, B.S. Pharm., Pharm. D., MAS en économie et management de la santé

Chercheure-consultante, INESSS

Denis Santerre

Bibliothécaire
Direction des communications et du transfert de connaissances, INESSS

Kim Tardif

Rédactrice
Direction des communications et du transfert de connaissances, INESSS

Membres du groupe de travail – éthique

Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC, C.S.P.Q., Ph. D.

Président du groupe de travail
Président du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, INESSS
Interniste-intensiviste
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur adjoint de clinique
Faculté de médecine, Université de Montréal

Reiner Banken, M.D., M. Sc. (santé communautaire)

Directeur général associé aux relations extérieures, partenariats et réseaux, INESSS

Lorraine Caron, Ph. D. (sciences biomédicales – bioéthique)

Chercheure-consultante, INESSS

Victor Gouba, M.D., M. Sc.

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

Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.

Professeur titulaire
Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval
Professeur d'éthique
Faculté de pharmacie, Université Laval

Carole Marcotte, B. Pharm.

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

Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.

Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Dima Samaha, B.S. Pharm., Pharm. D., MAS en économie et management de la santé

Chercheure-consultante, INESSS

Projet pilote sur l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux

Contexte et mandat

Le présent rapport fait suite à un entretien tenu avec le ministre de la Santé et des Services sociaux, le 12 octobre dernier, où il a été convenu que l'INESSS voit si certains paramètres de son évaluation de quatre médicaments refusés en 2011, pour des considérations essentiellement de nature pharmacoéconomique, pourraient plutôt être analysés en fonction de nouveaux principes théoriques émergeant de ses travaux en cours.

En effet, peu après sa création, en janvier 2011, l'INESSS a mis en place un plan d'action visant une amélioration continue des façons de faire et une meilleure gestion de l'innovation, à l'instar d'autres organisations dans le monde qui font face à des défis similaires. Ce plan, appliqué ici aux médicaments anticancéreux, vise également à explorer de nouvelles approches qui pourraient procurer un meilleur accès aux médicaments pour les personnes affligées de maladies graves, dont le cancer, et ce, particulièrement dans un contexte de fin de vie, tout en garantissant un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé de l'ensemble de la population. Cela doit se faire en tenant compte de l'impératif d'assurer la pérennité du régime public d'assurance médicaments et du système de soins de santé québécois, comme sa mission, telle que définie par loi, demande à l'INESSS de le faire.

Le plan d'action implique d'abord un travail conjoint entre le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et le nouveau Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'INESSS, auquel siègent notamment des membres citoyens et des éthiciens. Une première étape a permis d'associer étroitement ces acteurs dans la détermination de la valeur thérapeutique des médicaments étudiés grâce à une approche qui favorise l'émergence de consensus.

Le plan d'action prévoit également la poursuite des travaux pour continuer à améliorer le cadre d'analyse pharmacoéconomique et le cadre d'analyse éthique et sociétal afin de mieux tenir compte notamment du contexte vécu par les patients. Il prévoit également des travaux afin de mieux encadrer l'introduction de l'innovation dans le système de santé et de services sociaux.

Rappelons par ailleurs que la fonction d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription à l'INESSS exige un cadre strict et des règles précises afin de soutenir une démarche d'évaluation rigoureuse. Ce cadre d'évaluation des médicaments est composé des éléments suivants :

- des critères d'évaluation, fixés par la Loi sur l'INESSS;
- une compréhension commune à tous les partenaires concernés quant à la teneur et à la portée de chaque critère;
- des modalités d'application précises.

En se basant sur les réflexions réalisées à ce jour par le groupe de travail mis en place pour soutenir ces travaux, de nouvelles pistes d'analyse pour apprécier les quatre dossiers oncologiques étudiés ont ainsi pu être dégagées. Il faut noter que les travaux ont été faits sur une base pilote pour ces quatre médicaments et qu'il ne s'agit pas d'une réévaluation de ceux-ci, mais bien d'un réexamen effectué à la lumière des travaux réalisés par le groupe de travail mis sur pied par l'INESSS, de ses principales réflexions et des recommandations de son CSEMI.

Le présent rapport fait état des principales recommandations du groupe de travail à ce jour et doit être interprété à la lumière du mandat limité et du temps exceptionnellement bref imparti pour la réalisation des travaux. Des analyses complémentaires et approfondies sont essentielles et l'INESSS a déjà établi un plan de travail à cet égard qui doit être réalisé d'ici au mois de juin 2012. Des modalités transitoires pourraient être envisagées pour des dossiers semblables devant être étudiés d'ici là, le cas échéant.

Les travaux se poursuivront donc au cours des prochains mois afin d'élaborer un cadre de référence et d'évaluation apte à mieux saisir la complexité des situations créées par l'arrivée en grand nombre de médicaments innovants et onéreux dans le contexte d'une volonté d'accès élargi, et ce, dans un souci de justice et d'équité.

Considérations contextuelles

La dernière décennie a permis de découvrir de nouveaux médicaments en oncologie, lesquels concernent des cancers de plus en plus ciblés (marqueurs cellulaires spécifiques, phases spécifiques de la maladie) et sont aussi fort onéreux. Pour les patients, leurs familles, leurs amis et leurs proches, ces nouvelles thérapies sont porteuses d'espoir d'amélioration de la santé et de la qualité de vie des personnes atteintes du cancer. Dans un contexte où les attentes sont sans cesse grandissantes quant à l'accès à tout traitement pouvant potentiellement modifier le cours de la maladie tout en préservant la qualité de vie, mais où les ressources sont limitées, des choix sociétaux s'imposent et il importe de bien baliser l'accès à ces médicaments à travers un processus de délibération transparent, ouvert, rigoureux et raisonnable.

Il importe de rappeler que le Québec a un système de remboursement étendu, lequel est bâti autour de deux listes, la *Liste de médicaments – Établissements*, qui concerne la couverture des médicaments étant administrés dans les établissements de santé; et la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM). Le RGAM et l'organisation dans les établissements sont fort différents de ceux d'autres provinces. Il existe donc des paramètres de couverture variés et différents dans chaque province qu'il importe de mettre en perspective lors de comparaisons interprovinciales.

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

Selon la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, l'Institut doit faire des recommandations au ministre pour les mises à jour des listes de médicaments. Pour chaque médicament étudié, sans égard à la condition visée, il 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.*

1. Résumé des principes théoriques, considérations méthodologiques et principales orientations

Pour la réalisation de ses travaux, le groupe de travail a procédé à une recension ciblée des écrits scientifiques ainsi qu'à une recension croisée à partir de certains articles clés ayant été identifiés dans le *Lancet Commission on Oncology*, dont le sommaire a été publié en septembre 2011. Qui plus est, il a procédé à des consultations dirigées auprès d'autres agences canadiennes, des autorités du pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) ainsi que des chercheurs de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Les sections suivantes présentent un aperçu des travaux et des principaux constats en fonction des enjeux d'évaluation déterminés selon les critères d'évaluation prévus à la Loi. Plusieurs travaux complémentaires et en profondeur sont nécessaires pour que l'INESSS puisse formuler des recommandations systématiques.

Le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament

La valeur thérapeutique étant démontrée pour les quatre médicaments ayant fait l'objet d'un refus en 2011, les membres du groupe de travail ont procédé à un réexamen de l'appréciation des aspects pharmacoéconomiques menant à la recommandation aux fins d'inscription des médicaments.

L'évaluation pharmacoéconomique peut être de différents ordres, mais elle vise surtout à apprécier le coût différentiel associé à la valeur thérapeutique incrémentale d'un nouvel agent thérapeutique. Afin de rendre compte de la valeur ajoutée de la thérapie évaluée, le concept de QALY (*Quality Adjusted Life Year* ou année de vie pondérée par la qualité de vie) est souvent considéré et réfère à un niveau de maintien ou de promotion de la

qualité de vie accordée par cette thérapie. Le concept de coût par QALY gagné renvoie à un ratio entre le coût additionnel du médicament comparé à la valeur thérapeutique différentielle de celui-ci par rapport à d'autres traitements comparables lorsque disponibles ou par rapport aux meilleurs soins de soutien. Au Québec et dans la plupart des juridictions, il n'y a pas de seuil officiellement reconnu pour apprécier la valeur pharmacoéconomique favorable d'une nouvelle molécule.

Toutefois, l'organisme National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), au Royaume-Uni, considère la possibilité d'accorder plus de valeur aux QALY gagnés en fin de vie. Il évalue l'ampleur de la valeur additionnelle qui doit être accordée aux bénéfiques pour atteindre un ratio coût-utilité acceptable. Cette nouvelle pondération de la valeur d'utilité a cependant été reconnue avec un encadrement très particulier et des modalités d'application définies par le NICE et le National Health Service (NHS); par ailleurs, des mesures visent à partager le fardeau du risque lié à l'inscription d'un médicament dont l'efficacité n'est pas clairement établie. Il est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet de ce processus d'évaluation adapté sur le budget de la santé du NHS à ce moment, mais il a certainement permis d'augmenter l'accès aux médicaments concernés.

Des discussions ont cours actuellement sur la scène internationale eu égard à une possible indexation des valeurs de ratios coût-utilité jugées acceptables en fonction de l'inflation, étant donné qu'il n'y aurait pas eu d'ajustement depuis le début des années 80. Il importe cependant de rappeler que le ratio coût/QALY est un outil, dont certains préconisaient un seuil acceptable qui avait été adopté dans un contexte historique particulier, soit l'avènement de l'hémodialyse (Raftery, 2009). S'il avait été indexé, ce seuil pourrait être actuellement estimé à 200 000 \$/QALY (Hilner, 2009, Sullivan, 2011, Towse, 2009). Plusieurs autres écrits, par contre, contestent cette assertion, puisque le seuil pour ce ratio témoigne de la valeur que nous sommes prêts à accorder pour une nouvelle intervention; niveau qui ne devrait pas nécessairement varier dans le temps.

Après analyse, les membres sont fort préoccupés des répercussions d'une telle avenue sur la pérennité du système de santé et de services sociaux ainsi que de la faiblesse de la preuve pour appuyer une telle mesure à ce moment. Des analyses exhaustives devront être faites sur cette question au sujet notamment de l'impact budgétaire extrêmement important qui en découlerait. En fait, si un seuil plus haut était reconnu, l'effet global serait un impact budgétaire très grand sur des ressources de santé limitées et donc, selon le concept de coût d'opportunité, cela pourrait supposer que certaines offres de soins soient supprimées pour pouvoir financer les remboursements des médicaments onéreux ou que soit annulée la mise en place de nouveaux services de soins considérés pourtant comme efficaces (Raftery, J. 2009, Hine, EC. 2009, Fell, G. 2009).

Il n'existe pour l'heure aucune étude sur l'effet d'un seuil de ratio coût-utilité (coût/QALY gagné) et d'une propension à payer plus élevés sur l'accessibilité du système de soins dans les années à venir (Hine, EC. 2009). Cependant, il faut souligner que d'autres études évoquent une plus grande variabilité dans la population générale quant à la « propension à payer », variation surtout liée à la gravité de la maladie.

Dans certains écrits, l'OMS a indiqué que la propension d'un état à payer de nouvelles options thérapeutiques devrait être modulée en fonction de la force de son économie intérieure, dont un des témoins est le produit intérieur brut (PIB). En fait, une nouvelle thérapie, en fonction de son coût et de son rapport coût-utilité, pourrait être appréciée selon quatre catégories, soit :

1. Moins de 1 x le PIB/habitant : thérapie très coût-efficace
2. De 1 à 2 x le PIB/habitant : thérapie coût-efficace
3. De 2 à 3 x le PIB/habitant : thérapie potentiellement coût-efficace
4. Plus de 3 x le PIB/habitant : thérapie non coût-efficace

Cet outil nous permet, comme le concept de propension à payer, de témoigner de différents seuils pouvant être jugés acceptables d'un point de vue sociétal. Il manque cependant de données pour apprécier les répercussions à long terme d'employer une telle méthodologie pour l'INESSS et le MSSS. D'autres études sont requises, dont des mesures d'impacts.

Conséquemment, l'INESSS recommande de ne pas indexer les valeurs de ratio coût-utilité habituellement reconnues comme acceptables et qui servent de balises à ce moment-ci, sans qu'il n'y ait une analyse des conséquences budgétaires et une réflexion approfondie sur les outils permettant d'apprécier les répercussions sur le système de santé ainsi que sur l'organisation de la délivrance des soins. Cette question sera analysée dans les prochains mois.

Par ailleurs, les travaux se poursuivront dans l'optique de déterminer l'importance relative des divers indicateurs pertinents, dont le coût par QALY, et qui permettent d'évaluer, de façon multidimensionnelle, les considérations pharmacoéconomiques de tels médicaments en fin de vie.

De plus, les travaux se poursuivront aussi pour cibler des méthodes pharmacoéconomiques innovatrices, dont des programmes d'accès permettant de développer des preuves additionnelles en lien avec l'ensemble des partenaires et dans un souci de partage des risques et des responsabilités; lesquels permettront par la suite une réévaluation de l'inscription d'un médicament avec les données recueillies après une période déterminée. Ces méthodes pourraient être particulièrement utiles dans les cas de nouveaux médicaments onéreux, dont la valeur thérapeutique est reconnue, destinés à des patients en fin de vie et dont la demande d'inscription repose sur des résultats cliniques modestes.

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

Les membres du groupe de travail ont apprécié la question des impacts budgétaires liés aux médicaments anticancéreux, notamment sous l'angle des différences qui existent entre les impacts budgétaires réels, potentiels ou appréhendés. Or, il existe beaucoup d'incertitudes sur le nombre de cas pouvant avoir potentiellement accès à la molécule et il est difficile d'obtenir des statistiques réelles sur l'épidémiologie québécoise des maladies oncologiques. Néanmoins, les membres considèrent que l'incertitude concernant l'impact budgétaire, dans des conditions rares ou ultra-rares, doit être prise en compte, particulièrement dans le cas où celle-ci s'ajoute à une incertitude modérée d'un ratio coût/QALY. Dans les cas où l'incertitude est modérée sur ce ratio, où le coût de traitement est important et où il y a une forte incidence ou prévalence de la maladie, les membres considèrent qu'il serait probablement approprié de considérer d'autres outils pour partager les risques.

Le groupe de travail a ainsi recommandé d'analyser, avec un biais en faveur de l'accès, les médicaments pour lesquels l'incertitude pharmacoéconomique est modérément élevée et ayant notamment un impact budgétaire limité. Dans l'hypothèse où l'incertitude demeurerait trop élevée, des ententes de partage de risques avec les différents partenaires pourraient être considérées.

Par ailleurs, il faut noter que l'analyse de l'impact budgétaire ne constitue pas le seul élément propre à ce critère. L'INESSS doit aussi apprécier l'effet plus large sur le système de soins et de services sociaux.

Les nouvelles thérapies ciblées

Dans le cadre des travaux qui nous occupent, particulièrement lorsqu'il n'existe peu ou pas d'autres options thérapeutiques ou quand l'espérance de vie en bonne santé est grandement réduite, il est apparu essentiel à l'INESSS de bien apprécier le rôle de nouvelles thérapies ciblées dans les soins offerts aux personnes atteintes de cancer. Dans sa recension des écrits sur le sujet, l'INESSS reconnaît que les approches palliatives en oncologie se sont grandement modifiées au cours des dernières années (Storey et coll., 2011). Du modèle de naguère, il apparaît maintenant que l'arsenal thérapeutique lorsque confronté à un pronostic sombre est de deux ordres, soit (1) les interventions ayant pour but de modifier le cours de la maladie sans guérir celle-ci, (2) les interventions ayant pour but le confort du patient. Les thérapies ciblées appartiennent à la première forme d'interventions. Ces thérapies ont pour but de ralentir la progression de la maladie, voire de l'arrêter pendant quelques mois; de réduire le fardeau tumoral ou d'améliorer l'état systémique afin de préserver un état de santé acceptable, voire de l'améliorer. Les interventions de la deuxième forme renvoient aux soins palliatifs, lesquels :

1. sont prodigués aux patients atteints d'une maladie grave ou qui menace la vie;
2. devraient être offerts en parallèle aux traitements actifs, donc plus tôt au cours de la maladie et tout au long de son évolution; et
3. sont des soins de confort/soutien qui visent le soulagement de la douleur et des autres symptômes, ainsi que l'atténuation de tout problème psychologique, social et spirituel, afin d'obtenir pour les patients et leurs proches la meilleure qualité de vie possible au cours de l'évolution de la maladie (ACSP, 2002, AQSP, 2001, OMS, 2002, NCI, etc.).

Ce nouveau modèle (Lynn & Adamson, 2003, ACSP, 2002) permet une prise en charge du patient dans un continuum de soins évitant les ruptures et favorisant la prise en charge intégrée par des équipes dans lesquelles la collaboration interprofessionnelle est favorisée. Il permet de comprendre que les soins de fin de vie regroupent l'ensemble des soins (soins palliatifs et traitements actifs) administrés lors de la période dite de fin de vie, c'est-à-dire aux stades avancé et terminal de la maladie. Ainsi, les soins de fin de vie englobent à la fois les soins palliatifs de fin de vie et les traitements actifs en fin de vie.

Les spécialistes dans ces domaines considèrent que la confusion entre soins palliatifs et soins de fin de vie ou terminaux entrave la qualité de ces soins (NIH, 2004). Ces distinctions sont essentielles puisque des constats importants ont été posés quant au manque d'accès à des thérapies adaptées pendant cette période de la vie.

Le groupe de travail a donc recommandé d'analyser les bénéfices des nouvelles thérapies en soins de fin de vie en considérant deux finalités : (1) la modification du cours naturel de la maladie; (2) le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Les thérapies visant à modifier le cours naturel de la maladie devraient démontrer notamment :

- Une prolongation de la survie globale;
- Une prolongation de la survie sans progression de la maladie, lorsque associée à une prolongation de la survie globale ou à une amélioration de la qualité de vie;
- Une réduction du fardeau tumoral, associée à une meilleure qualité de vie ou à un maintien de celle-ci démontrée dans des études appropriées.

Les considérations éthiques et sociétales

Le groupe de travail a entrepris une analyse des considérations éthiques et sociétales pouvant participer au processus délibératif en vue de l'inscription des médicaments. Le groupe de travail n'a pas été en mesure de recenser de méthodologie claire et explicite pour intégrer les aspects dits éthiques et sociétaux, laquelle irait au-delà d'une énumération des principes et des critères ou de la constatation des décisions prises dans certains cas. Les critères dits éthiques et sociétaux les plus communément employés concernent principalement les thérapies ciblées en fin de vie et ont été généralement appliqués à celles-ci.

Néanmoins, une comparaison préliminaire des critères employés dans quelques cadres d'évaluation des médicaments suggèrent que ce sont la gravité de la situation (incurabilité de la maladie, absence de solution de remplacement, etc.) et les bénéfices cliniques globaux pour les patients (avérés et potentiels) qui formeraient la base actuelle des considérations éthiques justifiant une évaluation différentielle (ex. : travaux de NICE ou de la Haute Autorité de Santé de France).

Plusieurs considérations importantes ont été étudiées et leur analyse devra être bonifiée au cours des prochains mois. Différents concepts sont à l'étude, dont celui de dernier recours.

Or, il faut noter que le cadre législatif et réglementaire québécois prévoit des mesures qui ciblent ce dernier concept, dont la mesure du patient d'exception¹, sous l'égide de la RAMQ, la mesure de nécessité médicale particulière et les modalités d'accès au sein des comités de pharmacologie des établissements de santé. Ces dispositifs sont déjà utilisés et permettent à plusieurs patients d'avoir accès à de tels médicaments. Cependant, ces mécanismes, dans leur état actuel, rendent impossible un développement additionnel de la preuve permettant de mieux comprendre la valeur thérapeutique de ces médicaments ou de mieux apprécier et partager les risques financiers entre les différents partenaires.

¹ La mesure du patient d'exception, qui est prévue par disposition réglementaire, est gérée par la Régie de l'assurance maladie du Québec. Pour y avoir accès, le patient doit répondre à des critères particuliers, lesquels sont :

1. Le médicament doit être admissible à la mesure du patient d'exception.
2. La condition médicale de la personne assurée doit être chronique.
3. La condition médicale de la personne assurée doit être grave.
4. Le médicament demandé doit être un traitement de dernier recours pour la personne assurée.

L'INESSS considère, dans les limites de la présente analyse, que de nouveaux mécanismes d'accès aux médicaments pourraient être développés et répondraient aux exigences éthiques et sociétales propres à ces nouvelles molécules. Ces avenues seront étudiées en concertation avec les partenaires dans le cadre du plan d'action devant mener à des recommandations en juin 2012.

Les réflexions éthiques se poursuivront donc dans les prochains mois. Des discussions ont été entreprises avec le Commissaire à la santé et au bien-être afin d'éclairer davantage ces réflexions, et ce, en lien avec les travaux qui se poursuivront pour étayer davantage ces questions majeures.

Les nouveaux outils à considérer dans le cadre législatif actuel

Face aux diverses problématiques soulevées dans le présent rapport, il se dégage deux enjeux dont il faut se préoccuper; celui de l'incertitude fréquemment rencontrée sur les bénéfices réels (ici appelée incertitude clinique) et celui relatif à l'incertitude pharmacoéconomique sur la relation entre les coûts élevés et les bénéfices démontrés. Il existe différentes options pour faire face à ces incertitudes, soit l'inscription aux fins de remboursement avec développement de la preuve et les ententes de partenariats visant à partager le risque financier.

L'inscription aux fins de remboursement avec développement de la preuve

L'INESSS reconnaît, d'après sa recension des écrits, la pertinence et l'intérêt du développement de nouveaux outils permettant notamment l'accès au marché de médicaments onéreux en fin de vie dont la valeur thérapeutique minimale a été démontrée, avec des niveaux de preuve plus faibles, mais qui détiennent un potentiel prometteur.

Des analyses supplémentaires sont requises pour clarifier les exigences méthodologiques ainsi que les conditions d'application avec les partenaires concernés. L'Institut considère que ces nouveaux outils sont essentiels pour garantir une utilisation efficiente des ressources et pour préserver la pérennité du système de santé. Ces outils présupposent la couverture du médicament avec la mise en place de modalités qui permettent de collecter l'information pertinente sur une période déterminée afin de vérifier les résultats (bénéfices réels) du traitement ainsi couvert (ex. : effet sur la survie globale ou la survie sans progression, qualité de vie notamment).

L'importance de rendre accessibles les innovations et de soutenir le développement de traitements novateurs pour des patients atteints de maladies incurables se justifie à la fois par des arguments d'équité et d'utilité.

Les mesures du patient d'exception de la RAMQ et de la nécessité médicale particulière dans les établissements ne permettent pas le développement de nouvelles preuves pouvant servir à des modèles de recherche évaluative. *A fortiori*, lors d'approches au cas par cas, il peut y avoir des iniquités entre les patients, voire des iniquités systémiques selon le profil de pratique d'un clinicien ou d'un établissement particulier. Le développement de nouveaux outils, lesquels s'appuieraient sur un processus délibératif complexe, public et transparent, valoriserait des approches visant la quête de l'excellence, la collaboration interprofessionnelle, la rigueur, la solidarité et la justice. Ces nouveaux outils s'imposent comme des outils sociétaux critiques et ils constitueront des assises novatrices pour le système de santé et de services sociaux.

Les ententes de partage de risques

Pour faire face aux incertitudes pharmacoéconomiques discutées précédemment, différents outils sont accessibles.

Pour ces nouveaux outils, un des concepts importants demeure le risque, lequel peut être soit financier (produit qui n'a pas démontré un ratio coût-efficacité acceptable ou pour lequel il existe un risque d'utilisation plus important que prévu), soit clinique (produit qui ne possède pas toutes les données cliniques requises dans une population réelle – difficulté dans les modélisations pharmacoéconomiques). Dans la majorité des cas, le risque peut être partagé par les différentes parties, soit le régime public, le système public et les fabricants de produits pharmaceutiques.

Plusieurs modèles existent au Canada et dans le monde, mais il y a peu d'écrits sur leurs modalités plus concrètes et sur leurs retombées. Pour ce qui est du Québec, il existe actuellement différents types d'ententes de partenariat possibles avec l'industrie pour les médicaments déjà inscrits.

Dans le *Rapport du groupe de travail sur le processus d'évaluation des médicaments anticancéreux* déposé en mars 2011, M. Léonard Aucoin recommande que soit évaluée la pertinence du concept d'inscription conditionnelle au développement de la preuve et à la gestion du risque financier. La poursuite des travaux devrait permettre de réaliser diverses analyses supplémentaires requises pour clarifier les conditions d'application avec les partenaires visés.

Avantages potentiels

- Les ententes pourraient pallier les incertitudes en lien avec l'efficacité pratique, la valeur relative de l'innovation, les volets économiques et organisationnels, l'impact budgétaire, etc.
- Elles permettraient de favoriser l'accès à l'innovation malgré les contraintes budgétaires, notamment dans un environnement où les dépenses de santé (et plus particulièrement les prix des médicaments) sont en croissance.
- Elles permettraient une réduction de l'incertitude grâce à la production de données probantes lors d'ententes avec développement de la preuve.
- Elles favoriseraient l'accès à l'innovation à un coût davantage abordable.

L'INESSS poursuivra donc ses travaux sur l'introduction de l'innovation d'ici juin 2012 en mettant à contribution ses principaux partenaires concernés par la question.

2. Réexamen des quatre médicaments ayant été refusés en 2011 pour des considérations pharmacoéconomiques et recommandations

Les principaux constats qui se dégagent des réflexions du groupe de travail ont permis au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de réexaminer, selon la perspective d'un projet pilote et en fonction de nouveaux principes théoriques émergeant de ses travaux en cours, les recommandations de l'INESSS pour les quatre médicaments ayant fait l'objet d'un refus en 2011.

Les recommandations pour les médicaments suivants ont donc été revues à la lumière de ces réflexions :

- Afinitor^{MC} dans le traitement de deuxième intention du carcinome métastatique rénal
- Alimta^{MC} dans le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique
- Iressa^{MC} dans le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique
- Tarceva^{MC} dans le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique

Il faut noter qu'il n'y a pas eu de réévaluation complète de chacun de ces dossiers, mais plutôt un réexamen de ceux-ci à partir des dossiers soumis antérieurement par les fabricants. Aucune nouvelle donnée scientifique ou économique n'a été étudiée. Aussi, les extraits de l'avis de l'INESSS à la suite de l'évaluation récente de chacun de ces médicaments, sont utiles en appui à l'analyse qui suit.

Les principaux enjeux soulevés lors du réexamen des quatre médicaments concernés, les principaux éléments de délibération pour chaque dossier et les recommandations qui en découlent sont présentés en annexe.

Finalement, les nouvelles recommandations émises par l'INESSS pour les quatre médicaments visés doivent être considérées dans le contexte d'un projet pilote. Elles doivent être mises en contexte uniquement à la lumière du présent rapport et des perspectives amenées par les travaux effectués par l'INESSS dans le cadre de son plan d'action en cours, travaux qui se poursuivront jusqu'en juin 2012. Advenant que d'autres médicaments visant le traitement de maladies ayant un fardeau de morbi-mortalité équivalent et des caractéristiques semblables devaient être étudiés par l'INESSS, celui-ci juge opportun de poursuivre cette démarche pilote et de procéder à la lumière de ces analyses intérimaires.

Afinitor^{MC} dans le traitement de deuxième intention du carcinome métastatique rénal

Résumé des éléments de délibération :

Lors de leurs délibérations, les membres ont pris en compte les éléments pouvant faciliter la prise en charge des patients dans le contexte d'un traitement de fin de vie, notamment la voie d'administration, l'absence de traitement ainsi que la possibilité d'une réponse favorable différentielle plus significative pour certaines personnes. Cependant, il persiste beaucoup d'incertitudes de nature clinique qui ne sont pas bien démontrées pour le moment dans les études soumises par le fabricant. C'est pourquoi il est difficile de juger de l'ampleur de la valeur thérapeutique de cette thérapie, bien qu'elle soit présente, et de son effet sur la relation à établir entre les coûts et les bénéfices.

L'obtention d'information clinique additionnelle, qui ne serait pas fournie dans le cadre d'essais cliniques traditionnels pour des considérations éthiques, permettrait de mieux déterminer dans le temps les bénéfices concrets du médicament et de définir avec précision le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus. L'INESSS est d'avis que, dans un souci de justice et d'équité, considérant le faible niveau de preuve, il serait prématuré d'inscrire ce médicament selon les dispositions actuelles. Néanmoins, il appert important que les patients aient accès à des thérapies prometteuses, et que soit assuré le développement d'une recherche évaluative concertée, rigoureuse et transparente, ce que ne permet pas le remboursement actuel avec la mesure du patient d'exception. Ces considérations amènent les membres à envisager une inscription à la section des médicaments d'exception selon un critère qui reste à établir et à prévoir un programme de développement de la preuve à l'aide de recherches évaluatives encadrées, lequel est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Ce programme de développement de la preuve doit être accompagné d'une entente de partage de risques financiers puisque, avec les données actuelles, le prix demandé par le fabricant apparaît trop élevé.

Il faut souligner, à la lumière des estimations d'impact budgétaire fournies par le fabricant, que plus de 70 % des patients du Québec qui seraient susceptibles de recevoir Afinitor^{MC} auraient vu leur traitement remboursé par la RAMQ sur une base d'exception.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours, des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, l'INESSS recommande **sur une base pilote** l'inscription d' Afinitor^{MC} aux listes de médicaments en tant que médicament d'exception pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires *selon un critère qui reste à établir* et d'y associer les éléments suivants :

- La mise en place d'un processus de développement de la preuve. Les données recueillies devront notamment permettre d'améliorer l'état de nos connaissances sur la survie globale, la réponse au traitement et la qualité de vie, des éléments critiques des modèles pharmacoéconomiques.
- La réévaluation de l'inscription du médicament après une période de 3 ans, à la lumière des données recueillies et selon l'ensemble des critères prévus à la Loi.
- La négociation d'une entente de partage de risques financiers.

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue aux fins de paiement par le RGAM sera définie lors du processus de développement de la preuve ainsi que les éléments de négociation des risques financiers.

Alimta^{MC} dans le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique

Résumé des éléments de délibération :

Les éléments cliniques qui permettent de reconnaître la valeur thérapeutique d'Alimta^{MC} comportent peu d'incertitudes. Les ratios mettant en relation le coût et l'efficacité sont très élevés. Il est présumé qu'ils demeureraient au-dessus des valeurs jugées acceptables même si des données cliniques supplémentaires permettaient de réduire les incertitudes cliniques. Dans ce cas, une réduction du prix par le fabricant permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur davantage acceptable; cela apparaît nécessaire pour permettre un accès qui soit équitable et raisonnable. Ces considérations amènent les membres à recommander une inscription à la section des médicaments d'exception, selon un critère qui reste à définir. L'inscription serait associée à une entente de partage des risques financiers avec le fabricant afin de diminuer le coût du traitement. Ces mesures permettraient un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours, des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, et considérant qu'Alimta^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique, l'INESSS recommande, **sur une base pilote**, son inscription à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique aux conditions suivantes :

- L'inscription à la section des médicaments d'exception avec une indication reconnue pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique, dont l'état est stable à la suite de 4 cycles de chimiothérapie standard de première intention à base de platine.

Cela serait associé à la conclusion d'une entente de partage de risques financiers pour les établissements de santé visant à réduire les coûts de traitement associés. Une entente de type prix-volume devrait permettre d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés.

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue finale définie ainsi que des barèmes et des critères relatifs à l'entente de partage de risques financiers pourraient être élaborés par l'INESSS.

Iressa^{MC} dans le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique

Résumé des éléments de délibération :

La valeur thérapeutique d'Iressa^{MC} est reconnue et il y a peu d'incertitudes cliniques; les bénéfices sur la santé sont jugés importants pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Le ratio coût-utilité se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables. Cependant, les membres sont d'avis que les conséquences de l'inscription d'Iressa^{MC} sur la santé de la population et sur le système de santé sont significatives et qu'elles permettraient de mieux répondre aux besoins de santé en favorisant une utilisation plus efficiente de ressources rares en contexte hospitalier et en réduisant le fardeau des visites à la clinique de perfusion en oncologie pour le patient. Les membres sont d'avis que ces conséquences pour la santé et le système de santé sont importantes et réelles.

De plus, le fait de restreindre l'accès à Iressa^{MC} exige que le patient reçoive des traitements avec un plus grand fardeau d'effets secondaires. Ces considérations amènent les membres à recommander une inscription à la section des médicaments d'exception, selon un critère qui reste à définir. L'inscription serait associée à une entente de partage des risques financiers avec le fabricant afin de diminuer le coût du traitement. Ces mesures permettraient un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours et des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, l'INESSS recommande **sur une base pilote** l'inscription d'Iressa^{MC} en tant que médicament d'exception pour le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique. Cela serait associé à la négociation d'une entente de partage de risques financiers avec le fabricant visant à réduire les coûts de traitement associés. Une entente de type prix-volume devrait permettre d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés.

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue finale définie ainsi que des barèmes et des critères relatifs à l'entente de partage de risques financiers pourraient être élaborés sous peu.

Tarceva^{MC} dans le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique

Résumé des éléments de délibération :

La valeur thérapeutique de Tarceva^{MC} est reconnue, mais jugée modeste. Les bénéfices différentiels sur la santé pourraient constituer une option thérapeutique intéressante, mais il apparaît difficile d'en apprécier la portée entière avec les données soumises par le fabricant. Malgré que la valeur thérapeutique soit démontrée, celle-ci devrait être suffisamment importante pour justifier le coût incrémental imposé au système de santé et au RGAM. Or, dans le cas de Tarceva^{MC}, le gain en survie sans progression de 0,8 mois et celui en survie globale de 2,3 mois sont jugés modestes, bien que les membres reconnaissent que ce traitement pourrait répondre à des préoccupations sociétales importantes, dont le maintien d'un état fonctionnel pendant une période de temps prolongée. Le rapport entre le coût et l'efficacité est élevé et excède les valeurs jugées normalement acceptables. Lorsque l'on prend en compte l'ensemble des autres critères prévus à la Loi, ce médicament ne démontre pas que son prix est raisonnable, bien qu'il crée une nouvelle étape dans la prise en charge des patients atteints de cancer (phase d'entretien). D'autres options de traitement existent en deuxième intention, notamment Tarceva^{MC}.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, et à la lumière des réflexions en cours, l'INESSS juge que le présent examen ne permet pas de modifier l'évaluation faite antérieurement et il recommande ainsi le maintien de sa recommandation antérieure, soit de ne pas ajouter une indication reconnue à Tarceva^{MC} pour le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique.

Conclusion

Les recommandations de l'INESSS présentées dans ce rapport sont faites à la lumière des réflexions en cours. Toutefois, comme il est souligné précédemment, le plan d'action qui se poursuivra d'ici juin 2012 explorera de

nouvelles approches qui pourraient être mises à profit afin de procurer un meilleur accès aux médicaments anticancéreux innovants pour les personnes atteintes de cancer, et ce, particulièrement dans le contexte de fin de vie.

En ce qui a trait au cadre d'évaluation, les réflexions se poursuivant sur les dimensions économiques, éthiques et sociétales pourraient amener, par exemple, à développer de nouveaux mécanismes de discussion visant à mieux apprécier la valeur perçue des médicaments concernés et à parfaire des outils de participation citoyenne.

Par ailleurs, pour ce qui est des pratiques novatrices pour faciliter et encadrer l'accès aux nouveaux médicaments, de nouvelles avenues seront explorées afin de trouver des solutions adaptées à la situation des médicaments anticancéreux et à la réalité québécoise. Ces avenues pourraient prendre différentes formes, comme une inscription avec développement de la preuve, une inscription conditionnelle ou réservée à des centres spécialisés en cancer ou une poursuite de traitement conditionnelle à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques à court terme, qui peuvent toutes être liées selon la circonstance à des ententes de partenariat novatrices afin de partager le risque financier lié à un accès élargi.

Considérant les nombreux enjeux en place, ces analyses devront être réalisées en profondeur, en fonction de tous les aspects, soit clinique, économique, éthique et juridique.

L'objectif de l'INESSS est de poursuivre ces réflexions en concertation avec ses partenaires, et ce, d'ici juin 2012 afin de produire un rapport qui présentera une série d'orientations à la portée du système de santé et de services sociaux québécois.

Afinitor^{MC} (évérolimus)

Traitement de deuxième intention du carcinome métastatique rénal

Enjeux	Constats et pistes de solution
<p>Valeur thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none">- Une seule étude de phase III (Motzer 2008) compare l'évérolimus au placebo pour le traitement de deuxième intention et plus du carcinome métastatique rénal.- Les données chez les patients qui ont reçu l'évérolimus en deuxième intention proviennent d'une sous-analyse rétrospective de l'étude principale (affiche seulement). Le gain en survie sans progression est de 3,5 mois (5,4 mois c. 1,9 mois).- Le résultat sur la survie globale n'est pas significatif. Il est entaché par le nombre important de sujets du groupe placebo qui ont reçu l'évérolimus lors de la progression de la maladie. La méthodologie pour évaluer le résultat sur la survie globale amène un biais significatif.- La corrélation entre la survie sans progression et la survie globale est jugée probable par les experts.- Il n'y a aucune donnée concernant la répercussion du traitement sur la qualité de vie. <p>En somme, la valeur thérapeutique est basée sur un gain en survie sans progression de 3,5 mois.</p>	<p>La valeur thérapeutique est reconnue, mais modeste. L'incertitude au regard de plusieurs éléments cliniques est grande. Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir les bénéfices de l'évérolimus. La mise en place d'un processus permettant de colliger des données dans le temps et de développer la preuve serait nécessaire pour mieux apprécier notamment les effets concrets sur la santé et la relation entre les coûts et les bénéfices.</p> <ul style="list-style-type: none">- Survie globale- Réponse au traitement (selon critères RECIST)- Survie sans progression- État de performance ou indice fonctionnel (ECOG)- Données de qualité de vie qui puissent se convertir en données d'utilité- Durée de traitement et dose
<p>Justesse du prix Le coût de traitement pour 30 jours à la dose de 10 mg par jour est de ■■■.</p> <p>Traitement comparateur Il n'existe pas de traitement comparateur, hormis expérimental, pour ce type de cancer et dans cette intention de traitement.</p>	<p>Voir les considérations éthiques ci-après.</p>
<p>Rapport entre le coût et l'efficacité</p> <p>Selon l'INESSS :</p> <ul style="list-style-type: none">- Ratio coût-efficacité dans une perspective sociétale > 74 901 \$/année de vie gagnée- Ratio coût-utilité perspective sociétale > 99 905 \$/QALY gagné <p>Incertitudes :</p> <ul style="list-style-type: none">- La survie générée par le modèle est de ■■■ mois, tandis que le gain en survie sans progression observé dans l'étude est de 3,6 mois. La survie générée par le modèle semble surestimée.- La durée moyenne de traitement avec l'évérolimus est de ■■■ mois dans le modèle tandis qu'elle est moindre ■■■■.	<p>Le ratio coût-utilité est au-delà des valeurs généralement acceptables. Les incertitudes sur plusieurs éléments cliniques se traduisent en incertitudes élevées sur les ratios pharmacoéconomiques. Un processus de développement de la preuve pourrait permettre de réduire le niveau d'incertitude sur les données cliniques affectant les ratios pharmacoéconomiques.</p> <p>Considérant le prix élevé soumis par le fabricant et le faible niveau de la preuve établie à ce jour, le coût du médicament soumis actuellement est jugé trop élevé et devrait faire l'objet d'une entente de partage de risques financiers.</p>
<p>Conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur le système de</p>	<p>Une réflexion éthique sur plusieurs éléments</p>

santé et de services sociaux et autres considérations éthiques et sociétales

Considérations éthiques et sociétales

Selon le fabricant :

Impact budgétaire : [REDACTED]

Nombre de patients potentiels : [REDACTED] respectivement pour les trois prochaines années.

Mesure du patient d'exception : 82 patients ont reçu une autorisation de la part de la RAMQ depuis la mise en marché du médicament, ce qui constitue une part importante de la population qui pourrait potentiellement recevoir ce produit.

Usage dans les établissements de santé : L'INESSS a contacté les pharmaciens travaillant dans les établissements de santé du Québec. Parmi les 22 établissements ayant répondu au sondage, 3 d'entre eux utilisent l'évérolimus en deuxième intention de traitement à la suite d'un échec au sunitinib dans le cadre d'une condition médicale particulière ou d'un programme compassionnel.

Autres :

- L'évérolimus est administré par voie orale, ce qui lui confère l'avantage de ne pas nécessiter le recours au plateau technique des établissements.
- Aucune option de traitement à la suite d'un échec avec le sunitinib (Sutent^{MC}) ou le pazopanib (Votrient^{MC})
- Concept de solidarité sociale envers les patients atteints
- Pronostic sombre (moins d'un an)

soulevés doit être poursuivie dans le plan d'action en cours. Plusieurs éléments prônent en faveur d'un accès au traitement :

- Voie d'administration
- Aucune option de traitement
- Pronostic sombre

Éléments de délibération :

Lors de leurs délibérations, les membres ont pris en compte les éléments pouvant faciliter la prise en charge des patients dans le contexte d'un traitement de fin de vie, notamment la voie d'administration, l'absence de traitement ainsi que la possibilité d'une réponse favorable différentielle plus significative pour certaines personnes. Cependant, il persiste beaucoup d'incertitudes de nature clinique qui ne sont pas démontrées pour le moment. C'est pourquoi il est difficile de juger de l'ampleur de la valeur thérapeutique de cette thérapie, bien qu'elle soit présente et de son effet sur la relation à établir entre les coûts et les bénéfices.

L'obtention d'information clinique additionnelle, qui ne serait pas fournie dans le cadre d'essais cliniques traditionnels pour des considérations éthiques, permettrait de mieux déterminer dans le temps les bénéfices concrets du médicament et de définir avec précision le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus. Les membres sont d'avis que, dans un souci de justice et d'équité, considérant le faible niveau de preuve, il serait prématuré d'inscrire ce médicament selon les dispositions actuelles. Néanmoins, il est important que les patients aient accès à des thérapies prometteuses, et que soit assuré le développement d'une recherche évaluative concertée, rigoureuse et transparente, point d'assise d'une inscription par la suite à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

Ces considérations amènent les membres à considérer une inscription à la section des médicaments d'exception selon un critère qui reste à établir et de prévoir un programme de développement de la preuve à l'aide de recherches évaluatives encadrées, laquelle est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergentes des réflexions en cours, des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, l'INESSS recommande, sur une base pilote, l'inscription d' Afinitor^{MC} aux listes de médicaments en tant que médicament d'exception pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires selon un critère qui reste à établir et d'y associer les éléments suivants :

- **La mise en place d'un processus de développement de la preuve. Les données recueillies devront notamment permettre d'améliorer l'état de nos connaissances sur la survie globale, la réponse au traitement et la qualité de vie, des éléments critiques des modèles pharmacoéconomiques.**
- **La réévaluation de l'inscription du médicament après une période de 3 ans, à la lumière des données recueillies et selon l'ensemble des critères prévus à la Loi.**
- **La négociation d'ententes de partage de risques financiers.**

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue aux fins de paiement par le RGAM sera définie, de même que les éléments devant être colligés lors du processus de développement de la preuve ainsi que les éléments de négociation des risques financiers.

Notes :

- L'impact budgétaire potentiel est celui fourni par le fabricant. Il sera validé par l'INESSS dans le cadre des travaux en cours.
- Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et que celui-ci veut garder confidentiels, comme le lui permettent les restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Malgré son souci de transparence, l'INESSS ne peut donc publier ces informations.

Alimta^{MC} (pemetrexed)

Traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique

Enjeux	Constats et pistes de solution
<p>Valeur thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none">- Une seule étude clinique (Ciuleanu 2009) compare le pemetrexed au placebo pour le traitement d'entretien du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique.- L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane globale. Les résultats démontrent qu'elle est prolongée de 5,2 mois. Ce résultat est peut-être un peu surestimé car les traitements subséquents peuvent l'influencer.- La survie médiane sans progression est prolongée de 1,9 mois.- Des données de qualité de vie sont disponibles, mais elles ne peuvent être considérées en raison de limites jugées importantes.	<p>Quoique les données cliniques soient issues d'un seul essai clinique et que la survie globale puisse être surestimée, l'incertitude sur les données cliniques est contrebalancée par un gain en survie médiane globale jugé substantiel, soit de 5,2 mois. C'est pourquoi il n'apparaît pas essentiel de colliger des données cliniques supplémentaires.</p>
<p>Justesse du prix Le coût de traitement par cycle de 21 jours est ■■■</p> <p>Traitement comparateur Actuellement, pour les patients ayant un état stable à la suite de quatre cycles de chimiothérapie administrés en première intention, il n'y a pas de traitement. En fait, ces patients sont suivis et ne reçoivent pas de traitement pendant cette période. Au moment de la progression de la maladie, un traitement de deuxième intention peut être amorcé. Ces traitements de deuxième intention sont inscrits sur la <i>Liste de médicaments</i> du régime général (erlotinib) ou sur la <i>Liste de médicaments – Établissements</i> (docetaxel).</p>	
<p>Rapport entre le coût et l'efficacité</p> <p>Selon l'INESSS :</p> <ul style="list-style-type: none">- Ratio coût-efficacité perspective MSSS : 61 644 \$/année de vie gagnée- Ratio coût-utilité perspective MSSS : 102 058 \$/QALY gagné- Ratio coût-efficacité perspective sociétale : 82 912 \$/année de vie gagnée- Ratio coût-utilité perspective sociétale : 137 270 \$/QALY gagné <p>Incertitudes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Le gain en survie généré par le modèle pharmacoéconomique est de ■■■ mois. Il est jugé conservateur car il s'apparente au gain de 5,2 mois observé dans l'étude clinique, qui est peut-être surestimé.- Intervalle de temps entre les évaluations médicales- Nombre de cycles de chimiothérapie administrés	<p>Les ratios mettant en relation le coût et l'efficacité sont élevés. Il est probable qu'ils demeurent au-dessus des valeurs jugées acceptables, même si des données cliniques supplémentaires permettaient de réduire les incertitudes cliniques.</p>
<p>Conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux et autres considérations éthiques et sociétales</p> <p>Selon le fabricant :</p>	

Impact budgétaire : █████

Nombre de patients potentiels : █████ respectivement pour les trois prochaines années.

Usage dans les établissements de santé : L'INESSS a contacté les pharmaciens travaillant dans les établissements de santé du Québec. Parmi les 22 établissements ayant répondu au sondage, aucun d'entre eux n'utilise le pemetrexed en traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique.

Mesure du patient d'exception : aucun patient

Il s'agit d'un antinéoplasique qui s'administre par voie intraveineuse uniquement en milieu hospitalier en conformité avec une directive ministérielle. C'est pourquoi aucune autorisation n'a été accordée dans le cadre de la mesure du Patient d'exception.

Considération :

- Un traitement d'entretien permettrait à plus de patients de recevoir un deuxième traitement, car bon nombre d'entre eux ne pourront recevoir un traitement de deuxième intention lors de la progression, leur état de santé s'étant trop détérioré.

Éléments de délibération :

Les éléments cliniques qui permettent de reconnaître la valeur thérapeutique d'Alimta^{MC} comportent peu d'incertitudes. Les ratios mettant en relation le coût et l'efficacité sont très élevés. Il est présumé qu'ils demeureraient au-dessus des valeurs jugées acceptables même si des données cliniques supplémentaires permettaient de réduire les incertitudes cliniques. Dans ce cas, une réduction du prix par le fabricant permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur davantage acceptable; cela apparaît nécessaire pour permettre un accès qui soit équitable et raisonnable. Ces considérations amènent les membres à recommander une inscription à la section des médicaments d'exception, selon un critère qui reste à définir. L'inscription serait associée à une entente de partage des risques financiers avec le fabricant afin de diminuer le coût du traitement. Ces mesures permettraient un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours, des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, et considérant qu'Alimta^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique, l'INESSS recommande, sur une base pilote, son inscription à la *Liste de médicaments – Établissements pour le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique aux conditions suivantes :*

- **L'inscription à la section des médicaments d'exception avec une indication reconnue pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade local avancé ou métastatique, dont l'état est stable à la suite de 4 cycles de chimiothérapie standard de première intention à base de platine.**

Cela serait associé à la conclusion d'ententes de partage de risques financiers pour les établissements de santé visant à réduire les coûts de traitement associés. Une entente de type prix-volume devrait permettre d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés.

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue finale définie ainsi que des barèmes et des critères relatifs à l'entente de partage de risques financiers pourraient être élaborés par l'INESSS.

Notes :

- L'impact budgétaire potentiel est celui fourni par le fabricant. Il sera validé par l'INESSS dans le cadre des travaux en cours.
- Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et que celui-ci veut garder confidentiels, comme le lui permettent les restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Malgré son souci de transparence, l'INESSS ne peut donc publier ces informations.

Iressa^{MC} (gefitinib)

Traitement de première intention du cancer du poumon métastatique

Enjeux	Constats et pistes de solution
<p>Valeur thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none">- Deux études de phase III (Mok 2009, Maemondo 2010) de bonne qualité méthodologique comparent le gefitinib à l'association carboplatine/paclitaxel.- L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression. Les résultats démontrent que le gefitinib prolonge la survie médiane sans progression de 3 mois à 6 mois.- La survie médiane globale est similaire entre les deux groupes. Cela s'explique par les traitements subséquents administrés aux patients lors de la progression de la maladie. La toxicité du gefitinib est moindre que celle des traitements comparateurs.- Les données de qualité de vie sont en faveur du gefitinib.	<p>Aucune information supplémentaire n'est requise dans le contexte d'une approche de développement de la preuve.</p>
<p>Justesse du prix Le coût de traitement pour 21 jours est de 1 539 \$.</p> <p>Traitements comparateurs : Une association d'antinéoplasiques : carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine. Ces traitements s'administrent par la voie intraveineuse. Ils sont inscrits sur la <i>Liste de médicaments – Établissements</i>.</p>	
<p>Rapport entre le coût et l'efficacité</p> <p>Selon l'INESSS :</p> <ul style="list-style-type: none">- Ratio coût-utilité perspective d'un ministère de la santé : environ 80 000 \$/QALY gagné (lorsque des ajustements sont faits pour tenir compte de la prévalence de la mutation EGFR et du coût des médicaments au Québec) <p>Incertitude :</p> <ul style="list-style-type: none">- Le gain en survie généré par le modèle est de ■■■ mois tandis que le gain en survie sans progression de l'étude clinique est de 3 mois.- La corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie.	<p>Le ratio coût-utilité est élevé et une incertitude demeure quant à la survie globale générée par le modèle, car la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas établie.</p>
<p>Conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur le système de santé et de services sociaux et autres considérations éthiques et sociétales</p> <p>Selon le fabricant :</p> <p>Impact budgétaire : ■■■■</p> <p>Nombre de patients potentiels : ■■■■ respectivement pour les trois prochaines années. Il s'agit uniquement des patients avec un résultat positif au test de dépistage de mutations activatrices de l'EGFR.</p> <p>Mesure du patient d'exception : Seulement 2 patients ont reçu une autorisation. Ce médicament ne peut pas faire l'objet d'une mesure du patient d'exception, ou en de très rares cas, puisqu'il y a des options de traitement inscrites</p>	<p>Les conséquences de l'inscription du gefitinib sur la santé de la population et sur le système de santé sont importantes.</p> <p>L'administration du gefitinib par la voie orale permet de réduire les déplacements du patient et le temps passé en clinique externe d'héματο-oncologie comparativement aux options de traitement qui</p>

sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

Usage dans les établissements de santé : L'INESSS a contacté les pharmaciens travaillant dans les établissements de santé du Québec. Parmi les 22 établissements ayant répondu au sondage, un seul administre le gefitinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique pour une condition médicale particulière.

Autres considérations :

- Traitement administré par voie orale comparativement à ses comparateurs qui s'administrent par la voie intraveineuse. Cela lui confère un avantage pour le patient et ses aidants, ainsi que pour le système de santé.
- Le gefitinib est moins toxique que ses comparateurs.
- Il s'agit d'un traitement à visée palliative qui allie thérapie ciblée et soins de soutien.
- Le gefitinib procure une meilleure qualité de vie que ses traitements comparateurs.

s'administrent par la voie intraveineuse, qui exigent une prémédication et qui peuvent entraîner des ajustements ou des reports de dose. De plus, le gefitinib est bien toléré et améliore la qualité de vie. Il permet également de réduire l'usage des ressources humaines et hospitalières de la clinique d'hémo-oncologie.

Éléments de délibération :

La valeur thérapeutique est reconnue et il y a peu d'incertitudes cliniques; les bénéfices sur la santé sont jugés importants pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Le ratio coût-utilité se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables. Cependant, les membres sont d'avis que les conséquences de l'inscription d'Iressa^{MC} sur la santé de la population et sur le système de santé sont significatives; qu'elles permettent de mieux répondre aux besoins de santé en favorisant une utilisation plus efficiente de ressources rares en contexte hospitalier et en réduisant le fardeau des visites à la clinique de perfusion en oncologie pour le patient. Ils sont aussi d'avis que les conséquences pour la santé et le système de santé sont importantes et réelles.

De plus, le fait de restreindre l'accès à Iressa^{MC} exige que le patient reçoive des traitements avec un plus grand fardeau d'effets secondaires. Ces considérations amènent les membres à recommander une inscription à la section des médicaments d'exception, selon un critère qui reste à définir. L'inscription serait associée à une entente de partage des risques financiers avec le fabricant afin de diminuer le coût du traitement. Ces mesures permettraient un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours et des éléments de délibération mentionnés dans un contexte d'accès élargi, l'INESSS recommande sur une base pilote l'inscription d'Iressa^{MC} en tant que médicament d'exception pour le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique. Cela serait associé à la négociation d'ententes de partage de risques financiers avec le fabricant visant à réduire les coûts de traitement associés. Une entente de type prix-volume devrait permettre d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés.

Si le ministre accepte cette recommandation, une indication reconnue finale définie ainsi que des barèmes et des critères relatifs à l'entente de partage de risques financiers pourraient être élaborés sous peu.

Notes :

- L'impact budgétaire potentiel est celui fourni par le fabricant. Il sera validé par l'INESSS dans le cadre des travaux en cours.
- Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et que celui-ci veut garder confidentiels, comme le lui permettent les restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Malgré son souci de transparence, l'INESSS ne peut donc publier ces informations.

Tarceva^{MC} (erlotinib)

Traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique

Enjeux	Constats et pistes de solution
<p>Valeur thérapeutique</p> <p>Basée sur une sous-analyse planifiée provenant d'une étude clinique de bonne qualité :</p> <ul style="list-style-type: none">- La valeur thérapeutique est basée sur les résultats d'une sous-analyse (Coudert 2011) de l'étude principale (Cappuzzo 2010).- La sous-analyse comporte des limites. La principale étant que la répartition des sujets n'a pas été réalisée par stratification selon la réponse au traitement à la suite des quatre cycles de chimiothérapie.- Le gain en survie sans progression est de 0,8 mois.- Le gain en survie médiane globale est de 2,3 mois. Il peut être surestimé car le résultat peut être influencé par les traitements subséquents.- La qualité de vie des patients recevant l'erlotinib est semblable à celle des patients recevant le placebo.	<p>La valeur thérapeutique reconnue est jugée modeste, bien que présente. L'incertitude clinique est élevée sur l'effet sur la survie globale ainsi que sur le bénéfice sur la survie sans progression. Cela est exposé dans les dernières recommandations cliniques publiées par l'<i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO) en septembre 2011. Les gains en survie sans progression et en survie globale sont de très courte durée.</p>
<p>Justesse du prix</p> <p>Le coût de traitement mensuel à 150 mg par jour est de 2 400 \$.</p> <p>Traitement comparateur</p> <p>Actuellement, pour les patients ayant un état stable à la suite de quatre cycles de chimiothérapie administrés en première intention, il n'y a pas de traitement. En fait, ces patients sont suivis et ne reçoivent pas de traitement pendant cette période. Au moment de la progression de la maladie, un traitement de deuxième intention peut être amorcé. Ces traitements de deuxième intention sont inscrits sur la <i>Liste de médicaments</i> du régime général (erlotinib) ou sur la <i>Liste de médicaments – Établissements</i> (docetaxel).</p>	
<p>Rapport entre le coût et l'efficacité</p> <p>Selon l'INESSS :</p> <ul style="list-style-type: none">- Ratio coût-efficacité perspective MSSS : 58 701 \$/année de vie gagnée- Ratio coût-utilité perspective MSSS : 101 677 \$/QALY gagné <p>Incertitudes :</p> <ul style="list-style-type: none">- La survie générée par le modèle est de ■ mois tandis que celle observée dans l'étude clinique est de 2,3 mois- Intervalle de temps entre les évaluations- Nombre de cycles de chimio	<p>Les incertitudes cliniques se traduisent en incertitudes importantes dans les données pharmacoéconomiques.</p>

Conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur le système de santé et de services sociaux et autres considérations éthiques et sociétales

Selon le fabricant :

Impact budgétaire : [REDACTED]

Nombre de patients potentiels : [REDACTED] respectivement pour les trois prochaines années.

Mesure du patient d'exception : Aucun

Usage dans les établissements de santé : L'INESSS a contacté les pharmaciens travaillant dans les établissements de santé du Québec. Parmi les 22 établissements ayant répondu au sondage, aucun établissement n'administre l'erlotinib pour le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique.

Autres :

- Un traitement d'entretien permettrait à plus de patients d'être traités avec un deuxième traitement, car bon nombre d'entre eux ne pourront recevoir une deuxième intention de traitement lors de la progression; leur état de santé s'étant trop détérioré.
- L'erlotinib s'administre par la voie orale. Cela lui confère un avantage pour le patient et ses aidants, ainsi que pour le système de santé.
- Il est bien toléré; cela est appuyé par les données de qualité de vie.

Éléments de délibération :

La valeur thérapeutique est reconnue, mais jugée modeste. Les bénéfices différentiels sur la santé pourraient constituer une option thérapeutique intéressante, mais il apparaît difficile d'en apprécier la portée entière avec les données soumises par le fabricant. Lorsque la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament ajouté à l'arsenal thérapeutique est démontrée, celle-ci doit être suffisamment importante pour justifier le coût incrémental imposé au système de santé et au RGAM. Or, dans le cas de Tarceva^{MC}, le gain en survie sans progression de 0,8 mois et celui de survie globale de 2,3 mois sont jugés modestes, bien que les membres reconnaissent que ce traitement pourrait répondre à des préoccupations sociétales importantes, dont le maintien d'un état fonctionnel pendant une période de temps prolongée. Le rapport entre le coût et l'efficacité est élevé et excède les valeurs jugées normalement acceptables. Lorsque l'on prend en compte l'ensemble des autres critères prévus à la Loi, ce médicament ne démontre pas que son prix est raisonnable, bien qu'il crée une nouvelle étape dans la prise en charge de patients atteints de cancer (phase d'entretien). D'autres options de traitement existent en deuxième intention, notamment Tarceva^{MC}.

Recommandation :

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, et à la lumière des réflexions en cours, l'INESSS juge que le présent examen ne permet pas de modifier l'évaluation faite antérieurement et il recommande ainsi le maintien de sa recommandation antérieure, soit de ne pas ajouter une indication reconnue à Tarceva^{MC} pour le traitement d'entretien du cancer du poumon métastatique.

Notes :

- L'impact budgétaire potentiel est celui fourni par le fabricant. Il sera validé par l'INESSS dans le cadre des travaux en cours.
- Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et que celui-ci veut garder confidentiels, comme le lui permettent les restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Malgré son souci de transparence, l'INESSS ne peut donc publier ces informations.

Quelques documents utiles

Association canadienne des soins palliatifs (2002). **Modèle de guide des soins palliatifs**. Ottawa, Canada, 2002. Disponible à : http://www.chpca.net/uploads/files/francais/bibliotheque-ressources/modele_de_guide_des_soins_palliatifs/II.pdf

Fell, G. (2009), **The threshold should not be increased**. BMJ (Published 5 February 2009)

Hine, C.E. (2009), **Insufficient arguments for a higher threshold**. BMJ (Published 6 February 2009)

Lynn J, Adamson DM (2003), **Living well at the end of life. Adapting health care to serious chronic illness in old age**. RAND White Paper, Santa Monoca, CA.

Raftery, J. (2009), **Head to Head: Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? No**. BMJ 2009;338:doi:10.1136/bmj.b185 (Published 26 January 2009)

Storey DJ, fallon MT, Smyth JF (2011), **The interface between medical oncology and supportive and palliative care**. Seminars in Oncology, 38(3):337-342.

Sullivan, R. et al (2011), **Delivering affordable cancer care in high-income countries**. The Lancet oncology commission 933-980

Towse, A. (2009), **Head to Head: Should NICE's threshold range for cost per QALY be raised? Yes**. BMJ 2009;338:doi:10.1136/bmj.b185 (Published 26 January 2009)