



Se sentir mieux, plus rapidement

Optimiser l'accès aux
médicaments de précision
dans la foulée de la révolution
des traitements anticancéreux



RCONECTÉ

conected.ca

Avis de non-responsabilité

Les renseignements contenus dans ce dossier de décision sont fournis dans le but d'informer les lecteurs et d'alimenter les discussions sur l'utilité et le remboursement des produits d'oncologie de précision. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et RCONNECTÉ n'assume aucune responsabilité en cas d'erreurs ou d'omissions dans le présent document.

Ce document peut contenir de l'information sur certaines utilisations de médicaments non approuvées par Santé Canada. Les renseignements fournis ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer ou traiter des problèmes de santé ou une maladie. Consultez toujours un professionnel de la santé compétent en la matière avant d'entreprendre ou de modifier un schéma thérapeutique. Bien que tout ait été mis en œuvre pour assurer l'exactitude et la fiabilité des renseignements contenus aux présentes, aucune garantie ne peut être fournie à cet égard. RCONNECTÉ et les auteurs déclinent toute responsabilité quant à l'information contenue dans ce document concernant l'utilisation de médicaments et les tests de diagnostic.

Divulgations

L'un des auteurs, Ethan Pigott, a participé à la rédaction de ce document alors qu'il était expert en rédaction médicale et avant son emploi pour le compte de la société Eli Lilly.

Elizabeth Lye était à l'emploi de Lymphome Canada au moment de sa contribution au présent document.

Pfizer, Roche, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Canada, Novartis, Janssen, Merck, Amgen et GSK ont remis à RCONNECTÉ des subventions sans restriction pour la préparation de ce document

Permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans autorisation, mais une autorisation est nécessaire pour en modifier le contenu. La mention suivante doit figurer sur toute réimpression : Ces renseignements sont fournis par RCONNECTÉ. Pour en savoir plus, veuillez communiquer avec RCONNECTÉ à melias@myeloma.ca.

© 2023 RCONNECTÉ. Tous droits réservés.

Remerciements

Kathleen Barnard – Fondation Sauve Ta Peau

Louise Binder – Fondation Sauve Ta Peau

Martine Elias (présidente) – Myélome Canada

Elizabeth Lye – anciennement de Lymphome Canada

Cheryl-Anne Simoneau – Société de la LMC du Canada

Christina Sit

Barry Stein – Cancer colorectal Canada

Patrick Sullivan – Fondation Team Finn

Cancer pulmonaire Canada

Autres contributeurs :

Ethan Pigott – Co-auteur

Rodney Haring – Consultant pour les sections traitant de sujets autochtones

Majd Ghadban – Réviseur et contributeur



Table des matières

1. Introduction	14	6.1. Compétences fédérales et provinciales en matière de santé	39
2. Prévalence et incidence du cancer au Canada	17	6.1.1. Compétence fédérale	40
2.1. Ce que la pandémie de COVID-19 nous a appris sur l'état des soins contre le cancer au Canada	21	6.1.2. Approbation du prix d'entrée des médicaments au Canada	44
3. Taxonomie de l'oncologie de précision	22	6.1.3. Couverture fédérale des médicaments oncologiques	44
3.1. Médecine personnalisée	22	6.2. La compétence pancanadienne en matière de santé	45
3.2. Diagnostic de précision	23	6.2.1. Le Partenariat canadien contre le cancer	45
3.3. Approches thérapeutiques en oncologie de précision	23	6.2.2. Déterminer la valeur pour les payeurs publics	46
3.3.1. Médicaments à petites molécules	23	6.2.3. Définir la valeur de l'oncologie de précision	48
3.3.2. Produits biologiques	24	6.2.4. Obtenir du financement	52
3.3.3. Anticorps monoclonaux	24	6.3. Compétences provinciales et territoriales	54
3.3.4. Médecine de précision	25	6.3.1. Intervenants provinciaux et territoriaux des soins oncologiques	54
4. Où en sommes-nous aujourd'hui et quelles sont les promesses de l'oncologie de précision?	27	6.3.2. Programmes publics d'assurance-médicaments provinciaux et territoriaux	57
4.1. Où en sommes-nous aujourd'hui?	28	6.3.3. Le rôle des assurances privées dans la couverture des traitements anticancéreux	57
4.1.1. Leucémie myéloïde chronique	28	6.3.4. Le débat sur le régime national d'assurance-médicaments	58
4.1.2. Cancer du poumon	29	7. Les incitations économiques au remboursement de la médecine personnalisée	61
4.1.3. Mélanome malin	30	8. Recommandations pour relever les défis de l'accès équitable et en temps opportun, de l'accessibilité financière et de la prescription appropriée au Canada	62
4.1.4. Un optimisme prudent	31	9. Conclusion	69
4.2. Ce que l'avenir nous réserve	32	10. Références	70
4.2.1. Une portée accrue	33	11. Glossary	80
4.2.2. De meilleures connaissances	33		
4.2.3. Nouveaux paradigmes	34		
5. Le Canada dans la lutte contre le cancer	35		
6. Accès et abordabilité : Le défi canadien	37		

Révolution

bouleversement, cataclysme, transformation, changement drastique, radical ou majeur, métamorphose

Oxford Thesaurus (meaning 2)

« La nouvelle ère de la médecine oncologique personnalisée touchera tous les aspects des soins contre le cancer (de la rencontre de patients pour consultation au diagnostic, en passant par la classification des tumeurs, les traitements et les résultats), exigeant un niveau approfondi de formation et de nouvelles collaborations entre chercheurs, spécialistes du cancer, patients et autres intervenants. »

Delivering Precision Medicine in Oncology Today and in Future–The Promise and Challenges of Personalised Cancer Medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO)

Abréviations

Abréviations	Définition
ACT	Transfert adoptif de cellules
ALK	Lymphome kinase anaplasique
AML	Leucémie myéloïde aiguë
AGCS	Autogreffe de cellules souches
TINA	Taux d'incidence normalisés selon l'âge
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACAPC	Association canadienne des agences provinciales du cancer
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CCMMA	Comité consultatif sur la mise en œuvre des médicaments anticancéreux
GOC	Groupe d'orientation clinique
IC	Intervalle de confiance
LMC	Leucémie myéloïde chronique
PCCC	Partenariat canadien contre le cancer
CanPath	Partenariat canadien pour la santé de demain
CRISPR	Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées
CTLA-4	Protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques
dMMR	Déficience du système de réparation des mésappariements et régulièrement espacées
ADN	Acide désoxyribonucléique
DR	Risque de récurrence à distance
ESMO	Société européenne d'oncologie médicale
FLT3 ITD	Duplication interne en tandem de FLT3
GO-CART	Obtenir de meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T
LH	Lymphome de Hodgkin
RR	Rapport de risque
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
ETS	Évaluation des technologies de la santé
USI	Unité de soins intensifs
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
EGL	Ententes de gestion de lancement

Abréviations

Abréviations	Définition
MEK	Protéine kinase activée par des agents mitogènes
MPI	Médiane des prix internationaux
MSI-H	Instabilité des microsatellites – élevée
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SSNA	Programme des services de santé non assurés
AC	Avis de conformité
AC-C	Avis de conformité avec conditions
NTRK	Récepteur kinase neurotrophique
RC	Rapport de cotes
SG	Survie globale
GCP	Groupe consultatif provincial
PPEA	Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux
APP	Alliance pancanadienne pharmaceutique
PD-1	Protéine 1 de mort cellulaire programmée
PD-L1	Ligand 1 de mort programmée
CEEP	Comité d'experts en examen du PPEA
SSP	Survie sans progression
CEPMB	Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés
DC	Données concrètes
TCGA	Projet Cancer Genome Atlas
WM	Macroglobulinémie de Waldenström
WT1	Tumeur de Wilms 1

Résumé

Le cancer est aujourd'hui la principale cause de décès au Canada, et le nombre de personnes diagnostiquées ne cesse d'augmenter. Heureusement, une panoplie de nouveaux traitements plus efficaces associés à moins d'effets indésirables permet d'améliorer de façon importante les taux de survie pour de nombreux types de tumeurs. Alimentée par la révolution de la médecine personnalisée, l'oncologie de précision fait appel aux tests compagnons pour caractériser le profil tumoral d'un patient et avoir recours à des traitements qui ciblent les particularités d'une tumeur précise. Cette révolution de l'oncologie de précision marque une avancée majeure par rapport à l'époque « chirurgie, radiothérapie et chimio ».

Le cancer est une maladie complexe et le domaine de l'oncologie de précision n'en est encore qu'à ses balbutiements. De nombreux types de tumeurs ne peuvent toujours pas être traités à l'aide d'options thérapeutiques ciblées, et les incohérences apparemment inexplicables entre les différents types de tumeurs dans la réponse aux thérapies ciblées font foi des défis à venir. Les succès obtenus à ce jour dans le domaine de l'oncologie de précision montrent clairement que ces difficultés se révèlent être autant d'opportunités. À mesure que nos connaissances sur l'oncogénèse et les métastases progressent, de nouvelles possibilités s'ouvrent pour la mise au point de thérapies ciblées et des tests compagnons nécessaires pour s'assurer de ne les utiliser que chez les patients qui peuvent en bénéficier.

À certains égards, le Canada est bien placé pour être à l'avant-garde de cette révolution, comptant certains des meilleurs instituts de recherche sur le cancer au monde. Malheureusement, notre capacité à tirer pleinement parti de notre savoir-faire scientifique est entravée par une philosophie désuète concernant l'évaluation et l'approbation réglementaire des traitements expérimentaux, une approche fragmentée de la prestation des soins de santé dans les provinces et territoires, et les difficultés pour les payeurs à appréhender la convergence entre innovation, futilité, valeur et coût.

La pandémie de COVID-19 a mis en évidence les lacunes de nos systèmes de prestation de soins et la nécessité criante de disposer d'un système pancanadien de gestion des données. Des mesures sont prises pour combler les lacunes en matière de données, pour harmoniser la collecte des données au

niveau provincial et pour développer des moyens de partager les données entre les différents systèmes. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a été chargé par le gouvernement fédéral de diriger les efforts dans ce domaine. Cela sera très important pour atteindre ces objectifs afin que nous puissions avoir accès aux médicaments anticancéreux dont nous avons besoin.

On commence à reconnaître la nécessité de mettre en œuvre un processus de collecte et de partage de données concrètes pertinentes. Certains organismes gouvernementaux, notamment Santé Canada et l'ACMTS, ont commencé à collaborer pour s'attaquer à ce domaine important, mais complexe.

Il est également encourageant de constater que les provinces ont mis à jour leurs stratégies de lutte contre le cancer après la pandémie et que celles qui ne disposaient pas de stratégies formelles s'efforcent désormais de les mettre en place. Nous voyons également des signes de collaboration régionale, comme la création du réseau d'essais cliniques des provinces de l'Atlantique, qui a permis de faire passer le nombre de patients partenaires d'un million en Nouvelle-Écosse à près de 2,5 millions dans l'ensemble du Canada atlantique. Ceci devrait grandement stimuler la recherche sur le cancer.

En dépit de ces changements positifs, de nombreux règlements et processus conçus pour un système de santé désuet sont toujours en place, faisant obstacle aux traitements susceptibles de changer la vie de nombreux Canadiens atteints d'un cancer. Ces patients n'ont pas le luxe d'attendre que les gouvernements et les compagnies d'assurance maladie privées trouvent une solution. Ce document présente les possibilités créées par la révolution de l'oncologie de précision, décrit les processus d'approbation et de remboursement actuels, ainsi que les défis qu'ils posent, et présente un dossier de décision pour une nouvelle approche visant à garantir aux Canadiens un accès rapide aux traitements qui peuvent améliorer leurs vies, le tout conformément aux cinq grands principes de la Loi canadienne sur la santé : la gestion publique, l'intégralité, l'universalité, la transférabilité et l'accessibilité.

Résumé des recommandations

1. **Simplifier le processus d'approbation des essais cliniques** – Santé Canada doit simplifier ce processus en supprimant les étapes redondantes ou inutiles.
2. **AC-C** – Il devrait s'agir de l'approche standard d'approbation des médicaments utilisée par Santé Canada pour les médicaments anticancéreux.
3. **Exiger des essais de phase IV** – Santé Canada doit imposer, comme condition à l'autorisation de mise sur le marché, que les fabricants suivent les patients dans le cadre d'essais réalisés après les autorisations de phase II ou de phase III, tout au long du cycle de vie de l'utilisation.
4. **Accès aux médicaments pour des raisons humanitaires par l'intermédiaire des fabricants** – L'ACMTS doit permettre l'approbation d'un essai de médicament anticancéreux que si un certain nombre de places sont réservées à un accès humanitaire aux médicaments à des patients qui ne répondent pas aux critères d'admissibilité de l'essai.
5. **Évaluation des tests compagnons** – Ceux-ci doivent être intégrés aux traitements oncologiques dans les examens des systèmes de santé relatifs aux médicaments et aux produits biologiques, plutôt que d'être traités comme une approbation distincte gérée séparément.
6. **Pathologistes** – Des ressources suffisantes et spécialisées doivent être allouées à la pathologie pour garantir un diagnostic et un traitement appropriés à l'ère de la médecine de précision et des traitements personnalisés.
7. **Approbation des essais de phase II** – L'ACMTS et l'INESSS devraient accepter les demandes comportant des données de phase II et fournir une recommandation conditionnelle d'approbation lorsque les données préliminaires sur l'innocuité et l'efficacité appuient cette décision, sous réserve de la conclusion d'une entente satisfaisante sur les prix. Les avantages, les inconvénients et l'incertitude liés aux maladies chroniques graves et potentiellement mortelles sont très différents de ceux des autres populations de patients. Ils doivent être définis avec des groupes de patients et utilisés plutôt que les mesures standards d'année de vie pondérée par la qualité.
8. **Activités du CCMMA à l'ACMTS** – L'ACMTS doit collaborer avec les groupes de patients et tous les autres intervenants pour assurer la transparence de ce processus, ainsi qu'une consultation complète sur les algorithmes à utiliser dans le cadre de ce processus. Un engagement important des patients est nécessaire à tous les niveaux de prise de décision.
9. **Une stratégie pour les maladies rares** – En 2019, Santé Canada a annoncé son engagement à élaborer une stratégie nationale détaillée et une voie distincte pour le financement et l'accès aux médicaments coûteux pour les maladies rares. La stratégie devait être mise en œuvre d'ici 2022.
10. **Négociations de l'APP** – L'APP, qui est maintenant un organisme distinct, doit travailler avec l'ACMTS et d'autres intervenants à l'élaboration d'un processus de négociation qui implique le partage des risques, le paiement à la performance, les ententes de gestion de lancement et d'autres conditions qui assureront une reconnaissance appropriée des problèmes éthiques liés au fait de refuser des médicaments efficaces aux patients, ainsi que la nécessité de partager les coûts et de renégocier après des périodes raisonnables tout au long du cycle de vie du médicament ou du produit biologique. Pendant les négociations, l'APP et le fabricant doivent mettre au point un processus garantissant le partage des coûts afin que les patients obtiennent des traitements pendant la période de négociation.
11. **Réinvestissement des économies dans le budget alloué aux médicaments** – Les économies réalisées grâce aux mesures de maîtrise des coûts, y compris les stratégies de remboursement des médicaments anticancéreux biosimilaires et génériques, devraient être réinvesties dans le budget alloué aux médicaments anticancéreux.
12. **Données concrètes (DC)** – Tous les intervenants qui recueillent des données concrètes doivent être convoqués par les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec des groupes de patients, afin d'élaborer une stratégie commune pour définir les DC, permettant d'élaborer un processus dirigé par les patients pour déterminer les DC à recueillir, comment relier les sites de DC, ainsi que les ressources nécessaires, et toute autre tactique requise.
13. **Engagement des payeurs privés** – Les payeurs privés devraient élaborer leur propre stratégie et leurs propres méthodes de négociation des prix en fonction de leur modèle d'entreprise, indépendamment du modèle public de l'APP.
14. **Soins de santé fondés sur la valeur** – Le gouvernement fédéral doit organiser un sommet en partenariat avec des groupes de patients, incluant les provinces et tous les autres intervenants concernés, afin d'élaborer une stratégie visant l'amélioration de la vie des patients grâce à des soins de santé fondés sur la valeur, ainsi que des tactiques pour réaliser cette transformation des systèmes de santé.
15. **Régime national d'assurance-médicaments** – Le gouvernement fédéral doit collaborer avec les représentants de patients et les autres intervenants concernés pour veiller à ce que la conception du régime national d'assurance-médicaments n'ait pas pour conséquence que les personnes admissibles à une assurance-médicaments au Canada soient moins bien couvertes qu'elles ne le sont aujourd'hui.
16. **Harmonisation des systèmes de soins de santé** – Les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec les groupes de patients, devraient convoquer un groupe de travail multilatéral chargé d'élaborer une stratégie d'évaluation des systèmes de santé dans l'ensemble des compétences territoriales afin de garantir l'harmonisation, ainsi que l'absence de duplication et d'inefficacité dans l'ensemble de ces systèmes.
17. **Déterminants sociaux de la santé** – Les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec des groupes de patients, devraient convoquer un groupe de travail multilatéral chargé d'élaborer une stratégie d'évaluation des systèmes de santé dans l'ensemble des compétences territoriales afin de garantir l'harmonisation et la coopération permanente avec les ministères responsables des déterminants sociaux de la santé.

- 18. Recherche en oncologie de précision** – Les nations autochtones doivent exercer, étendre et utiliser leur souveraineté en vertu des droits issus des traités pour créer des politiques permettant aux populations autochtones d'accéder à des systèmes de santé qui offrent des options d'oncologie de précision, incluant les compositions pharmaceutiques anticancéreuses émergentes, de la prévention à la survie. Les nations autochtones doivent être au premier plan de la recherche clinique sur le cancer dans les instituts et les centres de recherche sur le cancer. Ce faisant, des décisions éclairées pourront être prises pour participer à des essais cliniques novateurs afin de déterminer si la science, les médicaments, les processus et les technologies émergents sont efficaces pour leurs nations, et pour l'amélioration de la qualité de vie des patients et des communautés.
- 19. La médecine de précision en oncologie pédiatrique nécessite un changement de politique** – Dans presque tous les pays du monde, il existe davantage de mécanismes de paiement, de couverture et de soutien pour des éléments tels que les soins pédiatriques que pour les populations adultes. Il en va probablement de même pour les médicaments d'oncologie pédiatrique et les accords politiques, et une bonne première étape consisterait à examiner les mécanismes de paiement pour les traitements d'oncologie de précision, de même que pour la recherche.
- 20. Recherche internationale** – Il est également possible de travailler dans un contexte international entre des instituts de recherche internationaux (à l'étranger) ou par l'intermédiaire d'organisations telles que les Nations unies ou l'Organisation mondiale de la santé avec des nations autochtones souveraines. Les recommandations partagées par des organisations non gouvernementales, telles que l'Organisation mondiale de la santé et d'autres organisations non gouvernementales, réalisent souvent des études exploratoires dans des pays à revenu faible ou intermédiaire à l'échelle internationale. Ces organisations pourraient travailler indépendamment avec les gouvernements souverains des Premières Nations, inuits et métis à la mise en place d'une infrastructure de recherche en médecine afin d'orienter l'élaboration de solutions sur mesure dirigées de manière indépendante par les gouvernements autochtones.
- 21. Consultation des tribus et des bandes** – L'évaluation structurée et opportune des besoins, l'examen des politiques et les consultations entre gouvernements sont des étapes importantes pour les domaines émergents tels que l'oncologie de précision. La répartition des compétences entre la couverture médicale dans les réserves (fédérale pour les nations souveraines) et la province (pour les populations autochtones hors réserve) a créé des lacunes dans l'accès aux services de santé, et potentiellement dans l'inclusion d'essais cliniques ou de processus d'oncologie de précision. Pour remédier à ces disparités en matière de santé et de traitement, il est essentiel d'instaurer une couverture universelle et, plus important encore, une parité dans les processus par le biais d'une consultation tribale permanente et intergouvernementale assortie d'objectifs structurés et de délais d'exécution.
- 22. Programmation en fonction des genres** – La planification de l'égalité des genres pour l'oncologie de précision doit être revue et incluse dans les prochaines étapes des soins cliniques et de la recherche. Par exemple, les cancers du col de l'utérus semblent être un domaine d'intérêt pour la prévention et le traitement dans les populations autochtones en raison des taux d'incidence et de mortalité plus élevés. D'autres domaines de prévention comprennent les cancers du poumon, du foie et du tractus gastro-intestinal. La prévention du cancer doit donc être envisagée dans le contexte de l'oncologie de précision, et les stratégies de prévention doivent être inclusives et s'attaquer aux obstacles à l'accès aux soins liés au genre.
- 23. Environnement et contextes historiques** – La recherche doit également examiner comment l'oncologie de précision est influencée par d'autres facteurs de risque de cancer, notamment les expositions, les comportements ou d'autres caractéristiques individuelles susceptibles de favoriser l'apparition d'un cancer. Ces facteurs comprennent notamment l'accès général aux soins, l'infrastructure communautaire (géographique, réserve ou non, urbaine, suburbaine, à proximité de sites de déchets environnementaux) et les effets persistants du colonialisme (traumatismes historiques). Il s'agit là de caractéristiques importantes dont il faudra tenir compte dans les recherches à venir, au même titre que leur influence sur le contexte global de l'oncologie de précision et le continuum des soins en cancérologie.

1. Introduction

Principale cause de mortalité au Canada, le cancer est responsable de plus de 28 % de tous les décès.¹ Bien que les taux d'incidence normalisés selon l'âge n'augmentent pas, l'accroissement de la population canadienne, en particulier des personnes âgées, signifie que le nombre de personnes recevant le diagnostic d'un cancer augmente inexorablement.¹ En 2021, on estimait qu'au Canada, 44 % des hommes et 43 % des femmes développeraient un cancer au cours de leur vie, et qu'environ 26 % des hommes et 22 % des femmes en mourraient.¹

Par exemple, le risque cumulé moyen de cancer à l'âge de 70 ans pour les femmes nées avec une mutation délétère du gène **BRCA1** est de 57 % pour un cancer du sein et de 40 % pour un cancer de l'ovaire.³ Chez les femmes présentant une mutation délétère du gène **BRCA2**, les risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire sont respectivement de 49 % et de 18 %.³ Pendant fort longtemps, le seul traitement pour les femmes atteintes d'un cancer du sein a été la **mastectomie radicale**, le plus souvent effectuée sur les deux seins et les muscles sous-jacents.

Cette intervention chirurgicale, causant un grave préjudice esthétique, était considérée comme nécessaire pour prévenir les **récidives**, mais n'avait en réalité que peu d'effet sur la progression de la maladie.⁴

Plus récemment, nous avons pu assister à une nette amélioration en matière d'options de traitement. Dans les années 1970, la première **chimiothérapie** efficace contre un cancer du sein a été développée, suivie des **modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène** et des **inhibiteurs de l'aromatase** dans les années 1990. Puis, vers la fin du siècle dernier, le traitement d'un cancer du sein a marqué le début d'une révolution en matière de traitement du cancer, avec l'approbation en 1998, par Santé Canada, du trastuzumab pour traiter les **tumeurs malignes** surexprimant la protéine **HER2**.⁵

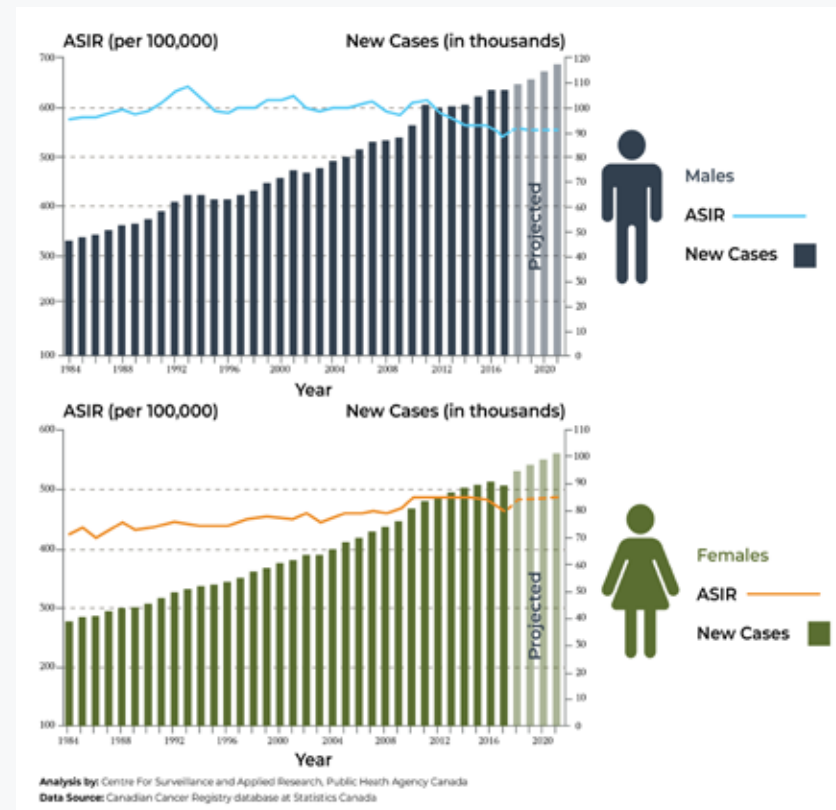


Figure 1. Nouveaux cas et taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) de tous les cancers confondus, Canada*, 1984 à 2021. Source : Statistiques canadiennes sur le cancer 2021.¹

Les tests compagnons sont une facette souvent négligée de la révolution de la médecine de précision. Ils permettent d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une thérapie ciblée et, tout aussi important, ceux qui ne pourraient pas en bénéficier. Le type, la sensibilité et la spécificité du test sont cruciaux pour garantir, d'une part, l'administration de traitements appropriés en fonction du patient et, d'autre part, la mise à l'essai des traitements sur la population appropriée de patients.

Le trastuzumab (Herceptin®, Roche) a été le premier exemple de ce que l'on appelle aujourd'hui la révolution de la **médecine personnalisée**, également connue sous le nom de médecine de précision ou de **thérapie ciblée**.^{6,7} Le trastuzumab est indiqué pour une population bien définie (les patientes dont les tumeurs surexpriment la protéine HER2) identifiée à l'aide d'un test spécifique, le **test compagnon** (dans ce cas, la trousse HercepTest®).^{5,8}

Depuis cet événement marquant (l'approbation du trastuzumab), la médecine de précision a connu une véritable explosion. Malheureusement, en dépit des progrès de la recherche et des travaux de mise au point qui ont donné naissance au trastuzumab pour de nombreux autres cancers n'ont pratiquement pas évolué depuis l'approche « chirurgie, radiothérapie et chimio » du siècle dernier.

La médecine de précision n'est pas un concept nouveau : la compatibilité croisée du sang est un exemple classique d'utilisation d'un test validé (détermination du groupe sanguin) pour adapter le traitement (transfusion) aux besoins individuels du patient.

Les raisons en sont multiples. À mesure que la recherche élargit ses horizons, de nouvelles cibles sont définies. Ce processus, puis la mise au point de thérapies ciblées et de tests validés qui s'ensuivent, ainsi que le processus standard de développement de produits à usage clinique, requièrent du temps et des ressources. Ces processus sont soumis à certains taux d'échec, non seulement en raison de l'attrition bien connue associée au développement pharmaceutique, mais également dans la mise à l'essai de produits ayant déjà révolutionné le traitement d'un cancer pour traiter d'autres types de cancer (p. ex., le défi du cancer colorectal **métastatique** avec **mutation BRAF V600E**, qui sera abordé plus loin).

Le potentiel commercial des nouveaux produits est un aspect important pour les entreprises qui doivent décider où investir. Les petites populations de patients constituent une contrainte évidente, mais il en va de même pour l'intensité de la recherche : de multiples concurrents diluent l'opportunité du marché, et l'innovation continue peut rendre un nouveau traitement redondant avant qu'il n'ait atteint son plein potentiel. La bonne nouvelle, c'est que le développement se poursuit à un rythme soutenu et que des cancers considérés comme pratiquement impossibles à traiter font désormais l'objet d'un examen approfondi.

La génétique est à l'origine de cette révolution et constitue la technologie fondamentale de la médecine de précision. Bien qu'une grande partie de la biologie du cancer repose sur le principe selon lequel il s'agit d'une maladie génétique causée par un clone de cellules qui se développe de manière non régulée en raison de **mutations somatiques**, cette conception a peu contribué au traitement du cancer jusqu'au 21e siècle.⁹ Par exemple, bien que l'une des principales caractéristiques diagnostiques de la **leucémie myéloïde chronique** (le **chromosome Philadelphie**) ait été identifiée et décrite en 1959, son utilité en tant que cible thérapeutique n'a été exploitée que 40 ans plus tard.^{9,10} Depuis lors, les progrès technologiques qui ont permis le séquençage du **génom**e humain, de concert avec l'avancée phénoménale de la **bioinformatique**, ont permis l'identification d'un nombre croissant de **mutations** génétiques associées au cancer. Certaines d'entre elles peuvent contribuer directement à la **genèse** et à l'évolution d'une **lignée cellulaire tumorale** (p. ex., la mutation **BRAF V600E** ou **V600K** dans le mélanome malin),¹¹ ou peuvent conférer une **vulnérabilité** au développement de certains cancers. De plus, comme nous l'avons rapporté précédemment, les femmes présentant des mutations dans les gènes **BRCA1** ou **BRCA2** présentent un risque considérablement accru de développer un cancer du sein ou de l'ovaire.³



Le cancer est-il causé par les gènes ou l'environnement?

Tous les cancers ont une origine génétique : certaines modifications du génome perturbent les mécanismes normaux de contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaires.

Certains cancers sont héréditaires, et on parlera alors de prédisposition génétique d'un individu à développer un cancer donné. Par exemple, les personnes présentant une mutation du gène BRCA (un gène suppresseur de tumeurs) qui le rend moins efficace seront fortement prédisposées à développer un cancer.

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle important. Par exemple, l'exposition aux rayons ultraviolets (soleil et lits de bronzage) augmente les risques de développer un cancer de la peau, et le tabagisme, un cancer du poumon. Mais cela est dû au fait que ces facteurs environnementaux augmentent l'exposition à des substances cancérigènes susceptibles d'entraîner les mutations spontanées à l'origine de différents cancers.

2. Prévalence et incidence du cancer au Canada

La prévalence du cancer au Canada est très élevée. En janvier 2018, environ 1,5 million de Canadiens ayant reçu le diagnostic d'un cancer au cours des 25 dernières années étaient toujours en vie.¹² Comme nous l'avons déjà mentionné, le taux d'incidence global du cancer, normalisé selon l'âge, n'augmente pas.¹ Les Premières Nations constituent toutefois une exception. Bien que l'incidence du cancer ait été historiquement plus faible dans les populations autochtones que dans la population générale, elle augmente aujourd'hui de façon considérable.¹³

On observe également des changements dans l'incidence de certains types de cancer dans la population générale, qui n'apparaissent pas dans les statistiques globales. En particulier, les taux de cancer du poumon sont en diminution chez les hommes et en augmentation chez les femmes, alors que les taux de mélanome sont en augmentation tant chez les hommes que chez les femmes (Figure 2).¹⁴

On retrouve, dans les Premières Nations de l'Ontario, une incidence plus élevée de cancers du poumon, de cancers colorectaux et de cancers du rein, et dans les Premières Nations de la Colombie-Britannique, une incidence normalisée selon l'âge plus élevée de cancers colorectaux et de cancers du col de l'utérus.^{15,16} Chez les Métis qui habitent l'Alberta, un cancer du poumon est plus fréquent que dans le reste de la population.¹⁷ L'incidence du cancer du poumon la plus élevée au monde est observée chez les « Inuits circumpolaires » de l'Alaska, des Territoires du Nord-Ouest, du Nunavut et du Groenland.¹⁸ Les Inuits présentent également un risque extrêmement élevé de développer certains cancers rares (tels que un cancer du nasopharynx), mais un risque faible de développer un cancer de la prostate.¹⁸

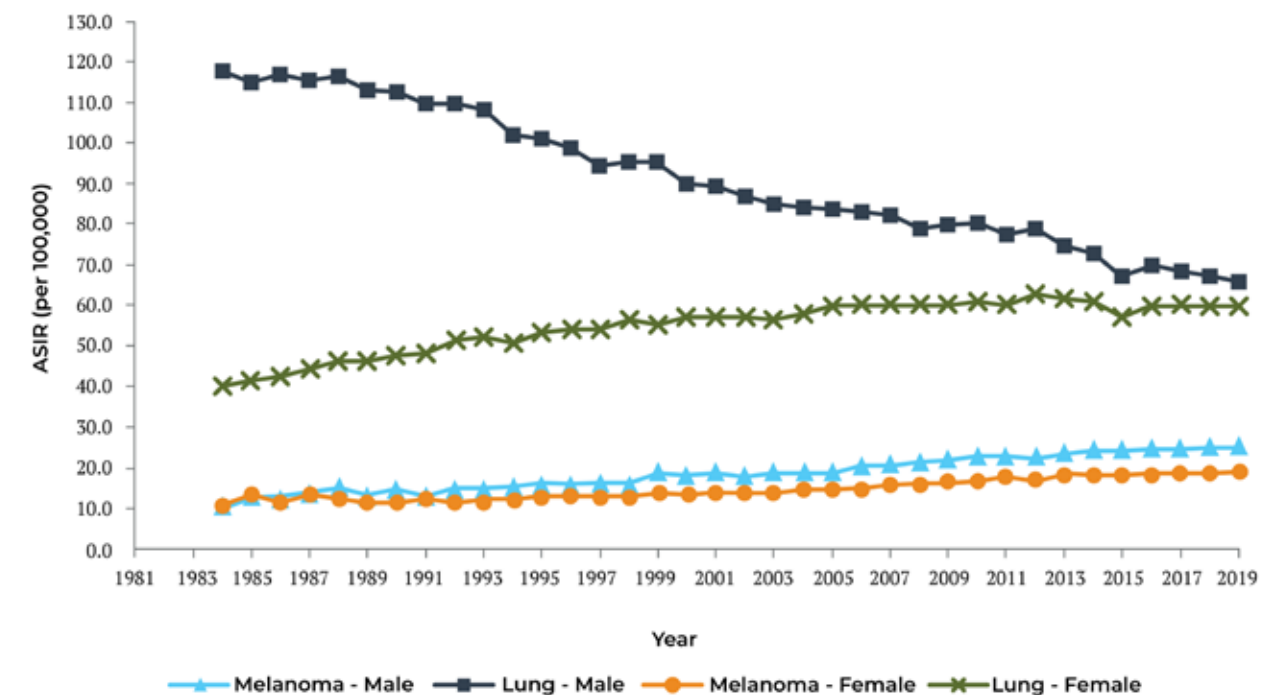
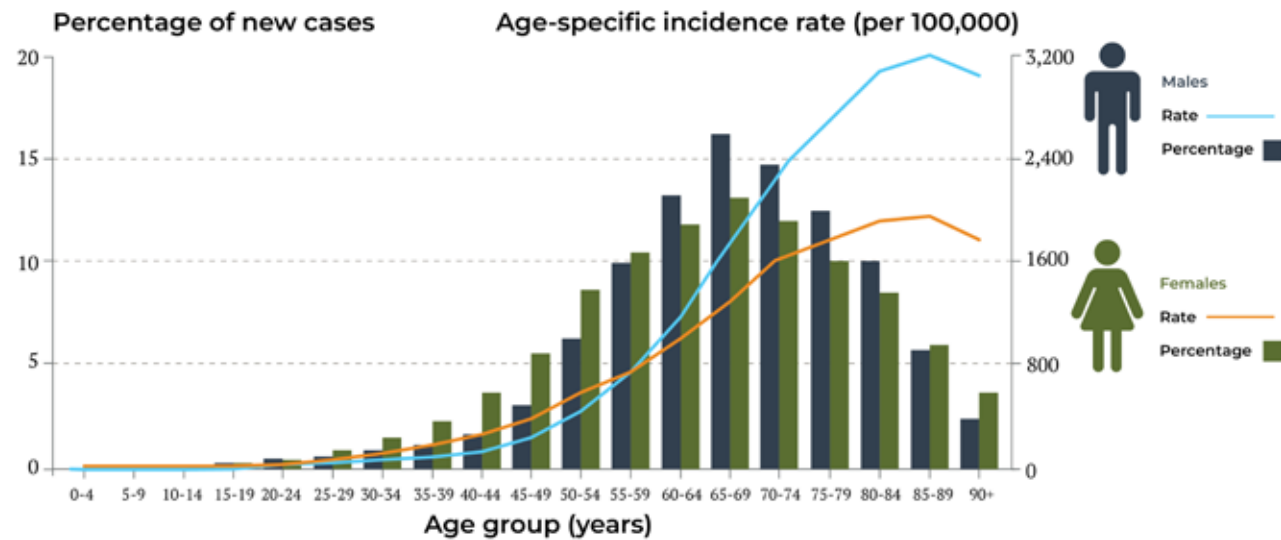


Figure 2 . Taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) de certains cancers au Canada (à l'exception du Québec), 1984 à 2019. Les données de 2015 à 2019 sont des projections. Source : Statistiques canadiennes sur le cancer 2019.¹⁹

Les taux d'incidence normalisés selon l'âge comportent également un facteur sociétal important : en général, les taux de cancer augmentent avec l'âge. Cependant, lorsque le vieillissement de la population est pris en compte, on constate une forte incidence du cancer dans la population de personnes plus âgées (Figure 3). En 2021, on estimait que neuf cas de cancer sur dix allaient être diagnostiqués chez les Canadiens âgés de plus de 50 ans.¹



Analysis by: Centre For Surveillance and Applied Research, Public Health Agency Canada
Data Source: Canadian Cancer Registry database at Statistics Canada

Figure 3 . Pourcentage de nouveaux cas et taux d'incidence selon l'âge de tous les cancers, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada (à l'exception du Québec), 2015 à 2017. Source : Statistiques canadiennes sur le cancer 2021.¹

Les Canadiens qui souhaitent prendre leur retraite à 65 ans doivent savoir que le cancer touche principalement les retraités qui dépendent des services de santé financés par les gouvernements fédéral et provinciaux pour recevoir des traitements. Les Canadiens, de plus en plus nombreux, qui décident de continuer à travailler après l'âge de 65 ans font, quant à eux, face à d'autres problèmes. En 2015, 19,8 % des personnes âgées ont travaillé à un moment ou à un autre de l'année, mais seulement 5,9 % d'entre elles occupaient un emploi à temps plein.²⁰ Comme les employés à temps partiel sont rarement admissibles aux régimes d'assurance maladie des entreprises, les personnes âgées travaillant à temps partiel dépendront souvent elles aussi des services de santé financés par le gouvernement.

Outre les disparités entre les hommes et les femmes, et entre les populations jeunes et âgées, l'incidence du cancer dans les différentes régions du Canada est résolument inégale (Figure 4).¹ En général, les taux d'incidence du cancer les plus élevés sont observés dans l'est et le centre du Canada, et les plus bas dans l'ouest et les territoires.¹

Mais il existe aussi des différences importantes dans les taux d'incidence des différents cancers :

- Les taux d'incidence du cancer du poumon sont estimés être les plus élevés au Nouveau-Brunswick pour les hommes et en Nouvelle-Écosse pour les femmes, et les plus bas en Colombie-Britannique, ce qui est possiblement lié à la consommation de tabac.¹
- Les taux d'incidence du cancer colorectal chez les hommes et femmes sont les plus élevés à Terre-Neuve-et-Labrador, ce qui pourrait être une conséquence des habitudes alimentaires.¹
- L'incidence plus élevée des cancers du poumon, du côlon, du rein et du col de l'utérus, du myélome et des cancers de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire et de la vulve chez les femmes des Premières Nations de l'Ontario peut être liée à une prévalence plus élevée du tabagisme et de l'obésité observée dans cette population.¹⁶
- En Ontario et en Colombie-Britannique, les membres des Premières Nations présentaient des taux de survie au cancer inférieurs, bien que cela n'ait pas été le cas pour la population métisse de l'Alberta.¹⁵⁻¹⁷

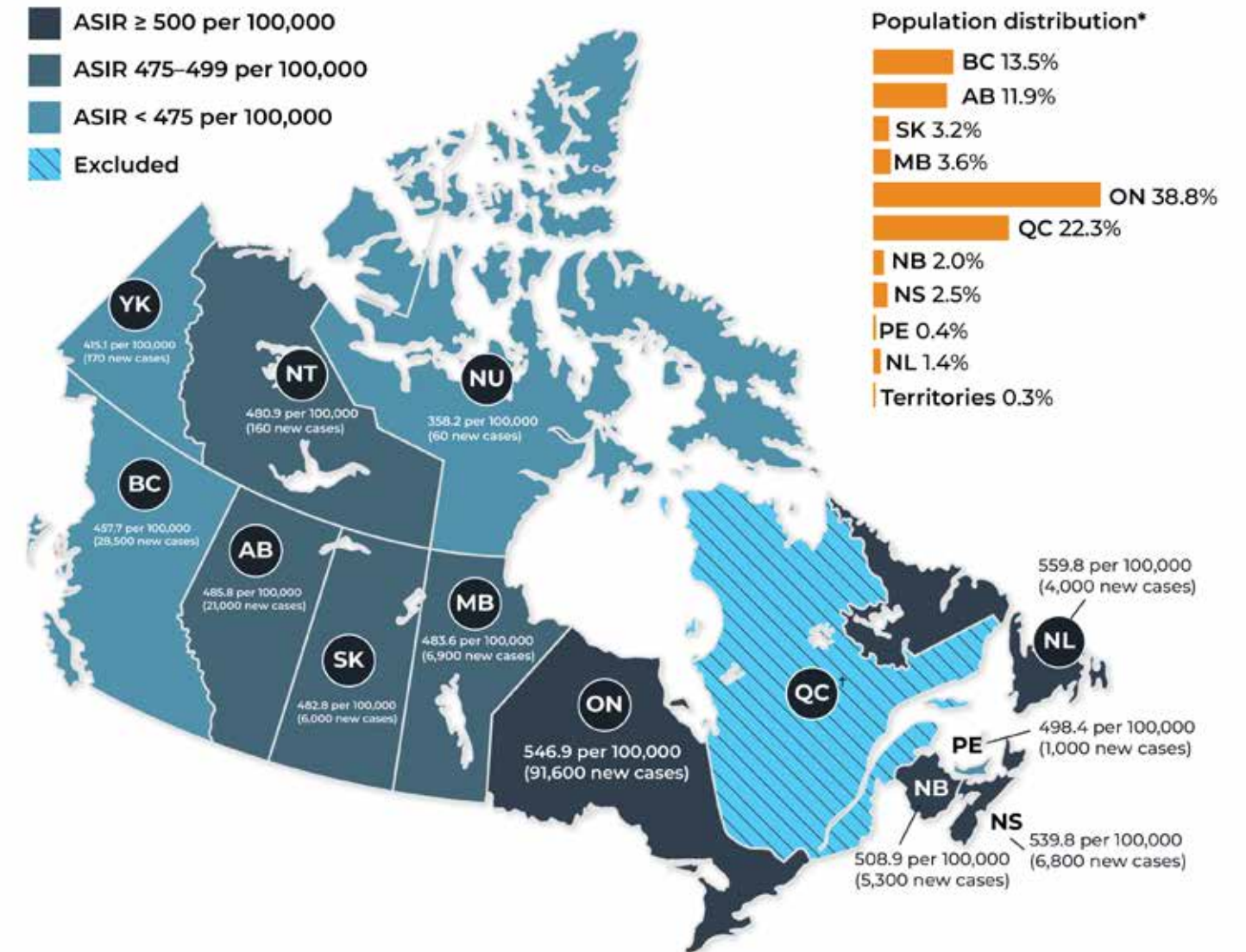


Figure 4 . Distribution géographique des nouveaux cas de cancer projetés et taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) par province et territoire (à l'exception du Québec), Canada, 2021. Source : Statistiques canadiennes sur le cancer 2021.¹

Le cancer chez les adultes fait l'objet d'une attention particulière en matière de prévention et de traitement. On estimait qu'en 2021, environ 4 000 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 0 à 29 ans) allaient recevoir un diagnostic de cancer.¹ Après les accidents, le cancer représente la deuxième cause de décès chez les garçons et les filles canadiens âgés de 1 à 14 ans, et son incidence augmente progressivement.^{21,22}

On sait peu de choses sur les causes des cancers infantiles, mais il est bien connu que les cancers qui affectent les enfants sont différents de ceux qui affectent les adultes.^{23,24} Les cancers infantiles tendent à avoir des périodes de latence plus courtes et à être plus agressifs et invasifs que ceux chez les adultes. Les types de cancer les plus courants chez l'enfant diffèrent également, les plus fréquents étant la leucémie (35 %), le système nerveux central (17 %) et les lymphomes (13 %).¹

La bonne nouvelle est que le taux de survie à cinq ans des enfants canadiens atteints de cancer s'est amélioré, passant de 71 % à la fin des années 1980 à 82 % au début des années 2000.²³ Malheureusement, depuis lors, les taux de survie de nombreux cancers pédiatriques, notamment ceux de la leucémie myéloïde aiguë, de nombreuses tumeurs cérébrales, de tumeurs osseuses, du neuroblastome et de sarcomes tels que le rhabdomyosarcome, ont stagné et restent les plus bas parmi les cancers pédiatriques.^{1,25} Et de nombreuses personnes qui survivent à un cancer infantile doivent faire face à des problèmes de santé potentiellement mortels qui résultent directement des traitements intenses de chimiothérapie et de radiothérapie reçus, et courent un risque accru de recevoir le diagnostic d'une deuxième tumeur maligne primaire au cours de leur vie.^{12,26,27}

Les nouvelles options de traitement pour ce groupe vulnérable de Canadiens étaient auparavant rares : au Canada, entre 1984 et 2017, seuls deux médicaments ont été mis au point et approuvés comme usage principal pour traiter les cancers chez l'enfant, l'adolescent et certains jeunes adultes :

- Téniposide (Vumon), approuvé en 1980 pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)
- Clofarabine (Clolar), approuvé en 2004 pour traiter la LLA

Cependant, entre 2017 et 2020 (dernière année pour laquelle des données sont disponibles), il y a eu six approbations supplémentaires :

2017 :

- Pegaspargase (Oncaspar) pour traiter la LLA

2018 :

- Dinutuximab (Unituxin) pour traiter les neuroblastomes
- Tisagenlecleucel (Kymriah) pour traiter la LLA à cellules B

2019 :

- Larotrectinib (Vitrakvi) pour traiter les tumeurs solides présentant une fusion du gène du récepteur tyrosine kinase neurotrophe (NTRK)

2020 :

- Selpercatinib (Retevmo) pour traiter un cancer de la thyroïde
- Tréosulfan (Trecondyv) pour traiter la LMA ou le syndrome myélodysplasique (SMD)

Récemment, le séquençage du génome entier s'est révélé prometteur pour améliorer les diagnostics et les options de traitement chez les enfants atteints d'un cancer, notamment en révélant des traitements qui n'auraient pas été envisagés autrement. L'étude a également démontré l'importance de l'interprétation de ces données par des experts. Certaines variantes génétiques auraient pu passer inaperçues sans l'analyse et l'interprétation minutieuses fournies par le groupe d'experts de l'étude.²⁸ Une autre étude a rapporté que les mutations du gène TP53 sont associées à des résultats médiocres chez les enfants atteints d'un lymphome B agressif, identifiant un sous-ensemble de patients (ceux sans mutation) qui bénéficieraient d'un traitement moins intensif avec moins d'effets secondaires toxiques, tout en maintenant une grande chance de survie.²⁹

2.1 Ce que la pandémie de COVID-19 nous a appris sur l'état des soins contre le cancer au Canada

La pandémie de COVID-19 a grandement perturbé l'ensemble de la société, et plus particulièrement les systèmes de soins de santé du monde entier. Cette crise aura également mis à l'épreuve la résilience de nos programmes fédéraux, provinciaux et territoriaux de lutte contre le cancer.

Malheureusement, le bilan n'est pas très bon. Selon un rapport d'All.Can Canada, l'Alberta, la Colombie-Britannique et le Québec ont enregistré une baisse de 20 à 23 % des diagnostics de cancer entre juin et septembre 2020. On prévoit que les perturbations qui ont affecté les soins du cancer pendant la pandémie pourraient entraîner 21 247 décès supplémentaires au Canada au cours de la

prochaine décennie, ce qui représente 355 173 années de vie perdues en raison des retards de diagnostic et de traitement causés par la pandémie.³⁰

La Société canadienne du cancer a fait état de difficultés similaires : des retards dans le dépistage de cancers, la suspension de nombreux essais cliniques et une anxiété accrue de ne pas recevoir des soins appropriés ont été documentés à maintes reprises tout au long de la pandémie.³¹ Et comme il a été fait mention précédemment, les services de dépistage et de détection précoce du cancer ont été suspendus pendant la première vague de la pandémie (Figure 5).

Cancer screening type	AB	BC	NB	NL	NS	ON	PE	QC
Breast Cancer	↓68%	↓37%		↓39%	↓62%	↓53%	↓18%	↓37%
Colorectal Cancer	↓35%	↓13%	↓29%	↓25%	↓65%	↓56%	↓31%	↓30%
Cervical Cancer	↓26%	↓39%	↓28%	↓23%	↓35%	↓47%	↓76%	

Figure 5. Baisse du dépistage du cancer entre mars et décembre 2020, par rapport à la même période en 2019. Source : Société canadienne du cancer, 2023.³¹

À l'aide de modèles mathématiques et de divers modèles de simulation, les chercheurs ont évalué l'incidence des interruptions des programmes provinciaux de dépistage d'un cancer du sein et d'un cancer colorectal au Canada. En ce qui concerne le dépistage d'un cancer du sein, une interruption de six mois pourrait entraîner environ 670 cancers du sein avancés supplémentaires et 250 décès supplémentaires dus à ce type de cancer. Quant au cancer colorectal, un retard de six mois dans le dépistage pourrait augmenter les cas de cancer colorectal d'environ 2200 et entraîner 960 décès supplémentaires.³¹

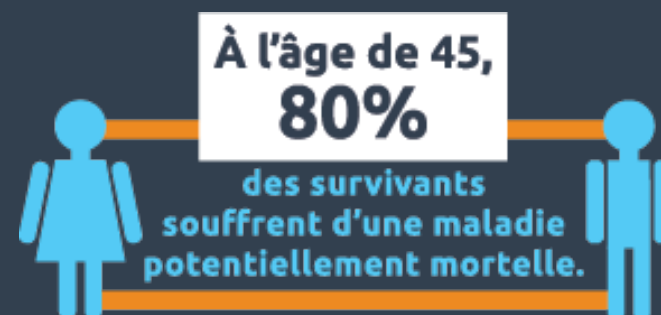
Le rapport d'All.Can Canada a défini sept résultats essentiels à une expérience de diagnostic de qualité :³⁰

1. Rapidité du processus de diagnostic
2. Validation des préoccupations par les professionnels de la santé
3. Excellente communication entre le patient et le professionnel de la santé
4. Communication efficace entre les professionnels de la santé
5. Meilleure information
6. Soutien psychosocial intégré
7. Soins coordonnés et gérés



Environ 40 % des survivants d'un cancer infantile subiront des effets tardifs de leur traitement qui sont classés comme étant potentiellement mortels, invalidants, voire mortels, 30 ans après le diagnostic.

À l'âge de 45 ans, 80 % des survivants souffrent d'une maladie potentiellement mortelle.



3. Taxonomie de l'oncologie de précision

3.1. Médecine personnalisée

La médecine personnalisée consiste à adapter le traitement médical aux caractéristiques individuelles de chaque patient.³² La médecine de précision va plus loin et utilise des informations sur les gènes, les protéines et l'environnement d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies. En oncologie de précision, des informations spécifiques sur la tumeur d'une personne sont utilisées pour faciliter le diagnostic, planifier le traitement, déterminer l'efficacité du traitement ou établir un pronostic.³³

La médecine de précision n'a jamais eu autant d'importance que pour le traitement du cancer, et les **oncologues** utilisent souvent de manière interchangeable les termes « médecine de précision » et « oncologie de précision ». En oncologie de précision, des informations spécifiques sur la tumeur d'une personne sont utilisées pour aider au diagnostic, à la planification du traitement, à l'évaluation de l'efficacité du traitement ou à l'établissement d'un pronostic.



Exemples de biomarqueurs pronostiques

- Les mutations avec perte de fonction des gènes BRCA1 et BRCA2 prédisposent les porteurs à un risque accru de développer un cancer du sein.
- Le panel de gènes Oncotype DX évalue la probabilité de rechute d'un cancer du sein dans les 10 ans à venir.

Exemples de biomarqueurs prédictifs :

- Les mutations avec gain de fonction des gènes KRAS dans un cancer colorectal permettent de prédire la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR
- Les inhibiteurs de l'EGFR sont désormais obligatoires comme traitement de première intention plutôt que la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC avancé EGFR-positif.
- La mutation V600E du gène BRAF dans le mélanome malin permet de prédire la réponse aux inhibiteurs du BRAF

Exemples de biomarqueurs à la fois pronostiques et prédictifs :

- La mutation FLT3 ITD permet de prédire un risque précoce et accru de rechute dans la LMA, ainsi que la réponse aux inhibiteurs du FLT3.

3.2 Diagnostics de précision

Les **diagnostics de précision**, souvent appelés tests compagnons, sont au cœur de l'oncologie de précision, car ils permettent de cibler le traitement en fonction d'une différence spécifique observée dans les cellules cancéreuses (par rapport aux cellules normales de l'organisme). Les diagnostics de précision sont essentiels pour la première étape de ce processus : identifier les patients présentant une différence spécifique (un **biomarqueur**) dans leur cancer. Ces tests peuvent être utilisés pour identifier des **biomarqueurs prédictifs** ou des **biomarqueurs pronostiques**.³⁴ Les tests de biomarqueurs prédictifs garantissent que les médicaments ciblés ne sont prescrits qu'aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier. Tout aussi important, ces tests permettent de protéger les autres patients des effets indésirables et de garantir

que les précieuses ressources du système de santé sont utilisées à bon escient. Les biomarqueurs pronostiques fournissent de l'information sur la trajectoire ou l'issue probable d'un cancer ou d'un traitement.⁶ Certains tests peuvent être à la fois prédictifs et pronostiques, par exemple les mutations FLT3 dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA).³⁵

Compte tenu de l'importance des biomarqueurs pour orienter les décisions en matière de traitement, il est essentiel que les tests utilisés soient validés, spécifiques (minimum de résultats faussement positifs), sensibles (minimum de résultats faussement négatifs), reproductibles (notamment entre différents laboratoires d'analyse) et qu'ils produisent des résultats dans un délai approprié pour éclairer les prises de décision clinique.³⁴

3.3 Approches thérapeutiques en oncologie de précision

La plupart des traitements utilisés en oncologie de précision font partie de l'une de ces trois catégories : médicaments à petites molécules, **anticorps monoclonaux** et **modulateurs immunitaires**.

3.3.1. Médicaments à petites molécules

Les petites molécules représentent la majorité des produits pharmaceutiques. Elles ont généralement des structures chimiques bien définies et sont fabriquées selon un processus chimique reproductible. Cela permet d'obtenir un produit uniforme, quel que soit le fabricant, ce qui rend relativement facile la production de versions génériques lorsqu'elles perdent leur exclusivité. Les petites molécules peuvent pénétrer la membrane cellulaire pour interagir avec des cibles à l'intérieur d'une cellule et sont généralement conçues pour interférer avec l'activité enzymatique de la protéine cible.³⁶

La première petite molécule ciblée approuvée pour l'oncologie de précision a été l'imatinib, qui inhibe la **tyrosine kinase** BCR-ABL créée par des réarrangements chromosomiques dans la leucémie myéloïde chronique et la leucémie lymphoblastique aiguë, ainsi que les tyrosines kinases dérivées du PDG qui sont surexprimées dans les tumeurs stromales gastro-intestinales.^{37,38} D'autres exemples incluent l'alectinib, qui bloque l'activité de la **kinase du lymphome anaplasique** (ALK) et est utilisé pour traiter un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif,³⁹ et le bortézomib, un inhibiteur du protéasome utilisé pour traiter un myélome multiple.⁴⁰

3.3.2. Produits biologiques

Les **produits biologiques** diffèrent des médicaments à petites molécules non seulement par leur taille (ils sont généralement plus grands de plusieurs ordres de grandeur que les médicaments à petites molécules), mais aussi par leur complexité et leur processus de fabrication. Un produit biologique est fabriqué dans un système vivant tel qu'un **micro-organisme** ou une cellule. De nombreux médicaments biologiques sont produits par des **cellules génétiquement modifiées** en utilisant la technologie de l'**ADN recombinant**. Contrairement aux médicaments à petites molécules, la complexité et le processus de fabrication des produits biologiques font qu'il est difficile, et parfois impossible, de caractériser un produit biologique complexe à l'aide des méthodes d'essai disponibles en laboratoire.³⁶

Les cellules utilisées pour produire des produits biologiques peuvent être sensibles à des changements infimes dans leur environnement, ce qui peut affecter la qualité du produit final et la façon dont il agit en tant que médicament. Pour garantir la qualité, l'uniformité et la pureté du produit fini, les fabricants de produits biologiques contrôlent étroitement la source et la nature des produits de départ et appliquent systématiquement des centaines de contrôles de processus qui garantissent des résultats de fabrication prévisibles.

Par conséquent, dans le cas des produits biologiques, « le produit est le processus ». Les contrôles de processus sont propres à chaque produit et ne

peuvent donc pas s'appliquer à un processus de fabrication ou à un produit créé par un autre fabricant. Ces contrôles de processus sont souvent confidentiels, ce qui rend difficile, voire impossible, la fabrication d'un produit biologique identique par un autre fabricant. Pour cette raison, les produits biologiques successeurs (également appelés produits biologiques ultérieurs ou **médicaments biosimilaires**), contrairement aux versions génériques des médicaments à petites molécules, ne sont pas considérés comme interchangeables avec le produit original par Santé Canada.³⁶



Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est plus généralement connu comme un vaccin contre la tuberculose. Il s'agit également d'un traitement efficace contre les cancers de la vessie non invasifs. Lorsqu'il est introduit directement dans la vessie par un cathéter, le BCG active le système immunitaire qui attaque également les cellules cancéreuses de la vessie.

3.3.3 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont un type de produit biologique qui cible les cellules cancéreuses en reconnaissant et en se liant à des molécules spécifiques (appelées antigènes) qui sont soit uniquement présentes, soit surexprimées à la surface des cellules malignes. Une fois liés, les anticorps monoclonaux exercent leur effet anticancéreux par le biais de différents mécanismes, notamment en marquant la cellule pour qu'elle soit attaquée par le système immunitaire du corps (p. ex., elotuzumab, blinatumomab), en inhibant les protéines essentielles à la croissance et à la prolifération de la tumeur (p. ex., cetuximab), en stimulant la croissance des cellules cancéreuses (p. ex., elotuzumab,

blinatumomab), cetuximab), en stimulant l'apoptose (suicide cellulaire, p. ex., necitumumab), ou par le biais de plusieurs de ces processus (p. ex., le trastuzumab supprime la croissance et la prolifération cellulaires, et marque également les cellules pour la destruction immunitaire).

Un autre groupe d'anticorps monoclonaux, parfois appelés conjugués anticorps-médicament, agit simplement comme un mécanisme de ciblage pour délivrer des toxines directement à la cellule cancéreuse. Ces toxines peuvent se présenter sous la forme d'un produit chimique (p. ex., le brentuximab vedotin ou le trastuzumab deruxtecan) ou d'un isotope radioactif (p. ex., l'ibratumomab tiuxétan).

Cette approche peut améliorer l'efficacité des anticorps monoclonaux existants. Par exemple, le traitement au trastuzumab deruxtecan peut prolonger la vie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif dont la maladie a progressé après un traitement associant des anticorps HER2 et un taxane.⁴¹

3.3.4. Médecine de précision

L'une des récentes percées dans la recherche sur le cancer a été l'explosion des connaissances sur la manière d'exploiter le système immunitaire de sorte qu'il reconnaisse et attaque les cellules tumorales.

Une approche consiste à marquer les cellules tumorales à l'aide d'un anticorps monoclonal afin que le système immunitaire les attaque (c'est ainsi que l'elotuzumab et le blinatumomab exercent leur effet anticancéreux).

Une autre approche, utilisée avec succès depuis des années contre un cancer de la vessie, consiste à utiliser un modificateur de la réponse biologique (dans le cas d'un cancer de la vessie, le BCG) pour déclencher une réaction inflammatoire dans la zone de la tumeur. Cela active le système immunitaire autour de la tumeur et les globules blancs activés attaquent alors les cellules tumorales.⁴³

Les cancers peuvent exploiter les « interrupteurs » naturels du système immunitaire, appelés points de contrôle immunitaires. Deux points de contrôle immunitaires clés sont la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1), qui favorise la tolérance lorsqu'elle est liée à son ligand PD-L1, et la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), qui réduit les réponses immunitaires lorsqu'elle est liée aux protéines CD80 ou CD86 à la surface des cellules présentant l'antigène dans la voie immunitaire.⁴⁴ Depuis que nous avons découvert que de nombreux cancers expriment des protéines qui peuvent activer PD-1 et CTLA-4, des inhibiteurs de points de contrôle (des traitements qui bloquent ces interactions et permettent au système immunitaire de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses) ont été mis au point. Certains médicaments bloquent le récepteur PD-1 (p. ex., le nivolumab et le pembrolizumab), tandis que d'autres (p. ex., l'atezolizumab) inactivent le PD-L1. L'ipilimumab inhibe l'activation de CTLA-4.⁴⁴

En conséquence, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni recommande désormais le trastuzumab deruxtecan pour le traitement du cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique après un ou plusieurs traitements anti-HER2, ainsi que pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2-positif au stade précoce.⁴²

Étant donné que PD-1 et CTLA-4 agissent indépendamment l'un de l'autre pour supprimer le système immunitaire, les inhibiteurs de points de contrôle sont souvent utilisés en association pour bloquer les deux voies simultanément.⁴⁵ Les inhibiteurs de points de contrôle sont généralement efficaces lorsqu'ils sont utilisés contre des cancers qui expriment le marqueur PD-L1, mais ce ne sont pas tous les patients qui y répondent. Récemment, un marqueur des cellules immunitaires appelé LAG-3 a été identifié comme un marqueur prédictif de mauvaises réponses aux inhibiteurs de points de contrôle chez les patients atteints d'un mélanome et également chez les patients atteints d'un cancer de la vessie, ce qui permet d'informer les patients de leur pronostic et de les aider à prendre des décisions concernant leurs options de traitement.⁴⁶

Le transfert adoptif de cellules (ACT) est une approche d'immunothérapie en pleine émergence. Elle consiste à collecter et à utiliser les cellules immunitaires du patient pour traiter son cancer. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T) est une forme d'ACT réalisée à partir des lymphocytes T du patient. Les cellules sont génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer à leur surface des récepteurs synthétiques qui reconnaissent des antigènes propres aux cellules tumorales. Elles sont ensuite réinjectées dans le patient où elles attaquent le cancer et se multiplient pour créer une protection durable.⁴⁷ La thérapie CAR-T tisagenlecleucel utilise un récepteur synthétique qui reconnaît la protéine CD19, présente dans environ 80 % des cas d'anémie lymphoblastique aiguë (ALL), le cancer infantile le plus courant.⁴⁷ À l'heure actuelle, il semble que la technologie CAR-T soit mieux adaptée pour attaquer les cellules cancéreuses dans les tumeurs sanguines que dans les tumeurs solides.⁴⁸

La vaccination offre également un moyen d'activer le système immunitaire pour générer une protection durable contre la maladie. Cette voie est activement explorée en oncologie. Un exemple en cours de développement est le galinpepimut-S, qui ressemble à la protéine de la tumeur de Wilm 1 (WT1) – l'une des protéines associées au cancer les plus courantes – et suscite une forte réponse immunitaire contre les cellules exprimant WT1.⁴⁹ Comme le système immunitaire « se souvient » de WT1, il protégera également le patient contre toute cellule cancéreuse exprimant WT1 qui pourrait se manifester.⁴⁹

CRISPR consiste à modifier les gènes dans les cellules et fait l'objet de recherches dans le domaine du traitement anticancéreux pour « supprimer » le gène PD-1 des lymphocytes T des patients, ainsi que pour créer des cellules CAR-T.⁵⁰ Cette approche est incroyablement prometteuse pour de nombreuses autres applications en oncologie.



4. Où en sommes-nous aujourd'hui et quelle est l'espoir de l'oncologie de précision?

L'oncologie de précision a déjà transformé les traitements et les résultats contre certains cancers, et cette tendance continuera à prendre de l'ampleur. À mesure que progresse notre compréhension des variantes génétiques et moléculaires qui sous-tendent le développement et l'évolution des cancers, de nouveaux tests validés permettant de les détecter et de nouveaux traitements permettant de contrer leurs effets seront mis au point.

Les diagnostics de précision permettent également de s'assurer que les nouveaux traitements ne sont utilisés qu'auprès des patients qui peuvent réellement en bénéficier. Leur efficacité globale s'en trouve ainsi améliorée, et cela évite aux patients qui ne peuvent en bénéficier de subir inutilement certains effets indésirables.

Enfin, la nature ciblée de ces traitements permettra de pallier un inconvénient majeur des traitements anticancéreux traditionnels, à savoir les effets indésirables hors cible; leur cytotoxicité ne se limite pas aux cellules néoplasiques et affecte donc d'autres populations de cellules normales en prolifération rapide.⁴⁴ Notre compréhension croissante des biomarqueurs nous permettra également d'identifier les patients qui présentent un risque accru de souffrir de lésions liées au traitement, ce qui favorisera la mise en œuvre proactive de nouveaux traitements.⁶

Et cette approche est porteuse d'économies non négligeables pour le système public et les assureurs privés. Cela est abordé en détail dans la section « Coûts et bénéfices de la médecine personnalisée pour les systèmes de santé ».

4.1 Où en sommes-nous aujourd'hui?

Les avantages de l'oncologie de précision sont déjà manifestes pour certains cancers, notamment la leucémie myéloïde chronique, le cancer du poumon et le mélanome malin.

4.1.1 Chronic Myelogenous Leukemia

Le moment marquant de l'oncologie de précision a été l'approbation en 2001 du mésylate d'imatinib pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif.^{37,51} Avant l'autorisation de l'imatinib, les **antimétabolites** (cytarabine, hydroxyurée), les agents alkylants, l'interféron alfa 2b et les stéroïdes étaient utilisés pour traiter la LMC en phase chronique, la greffe de moelle osseuse (GCSH) étant alors le seul traitement curatif.⁵²⁻⁵⁴ L'imatinib a permis d'offrir le tout premier traitement médical standard contre le cancer pouvant donner aux patients une espérance de vie normale.

Le nombre de greffes de moelle osseuse réalisées pour traiter la LMC a ensuite diminué de façon spectaculaire (Figure 7).^{55,56}



Les taux de survie à un an après une GCSH pour la LMC varient de 87 % à 46 %, selon le stade de la maladie et le type donneur.

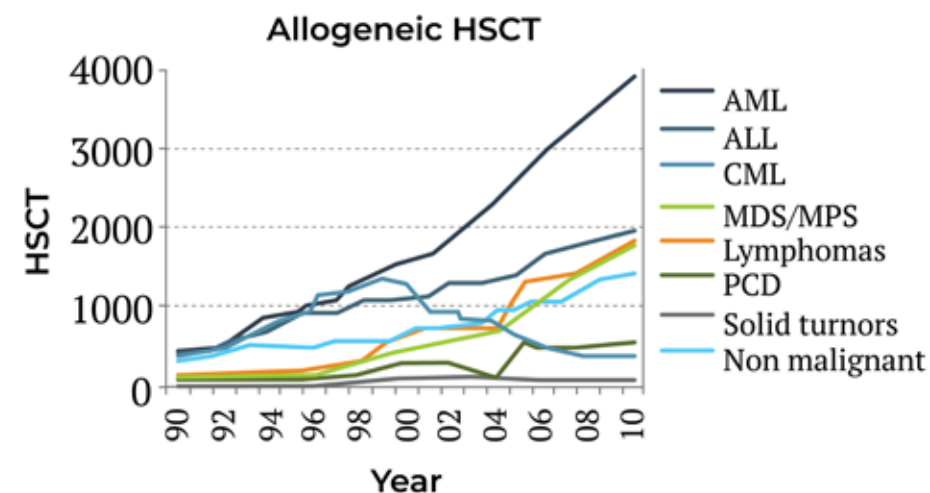


Figure 6. Principales indications et nombre absolu de patients ayant bénéficié d'une GCSH allogénique entre 1990 et 2010, selon un sondage de l'EBMT mené en 2010. Source : Passweg et al, 2012.⁵⁶

Pour assurer l'obtention et le maintien d'une réponse moléculaire positive chez les patients atteints de LMC traités par l'imatinib, ceux-ci doivent généralement observer un traitement à vie. Il y a en effet une corrélation entre la non-observance du traitement et son échec. Son efficacité relève en fait d'une variété complexe de facteurs d'influence qui comprennent la tolérance au médicament, l'éducation du patient, la facilité d'administration et le soutien au patient. Une analyse en situation réelle de l'observance et de la persistance des patients à

l'imatinib et à deux autres traitements (nilotinib, dasatinib) dans la pratique clinique a rapporté des taux d'observance de 83 % pour l'imatinib, 90 % des patients restant sous traitement pendant au moins un an.⁵⁷ Une rémission stable est toutefois possible chez certains patients après l'arrêt du traitement par l'imatinib. Une étude a rapporté que 47 % des personnes traitées à l'imatinib étaient toujours en **rémission** 24 mois après l'arrêt du traitement, et celles qui ont rechuté ont répondu positivement à la reprise du traitement à l'imatinib.⁵⁸

4.1.2 Cancer du poumon

Étant la principale cause de décès par cancer au Canada, le cancer du poumon mérite une attention particulière. Le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules et du carcinome bronchique à petites cellules (les deux principales catégories de cancer du poumon) a été marqué par des avancées progressives plutôt que par une révolution (comme ce fut le cas pour le traitement de la LMC et des mélanomes malins). Ces avancées n'en sont pas pour autant négligeables et ont grandement bénéficié à de nombreux Canadiens.⁵⁹ Il y a seulement dix ans, le traitement se limitait à la chirurgie, à la chimiothérapie à base de platine et à la radiothérapie. La chimiothérapie, bien qu'elle permette d'augmenter l'espérance de vie et la survie sans progression, a un coût élevé en termes de qualité de vie en raison d'effets secondaires tels que les nausées et les vomissements. Depuis, les thérapies ciblées et les tests de diagnostic associés ont permis d'améliorer la qualité et la durée de vie des patients atteints d'un cancer du poumon, en particulier de ceux ayant reçu un diagnostic à un stade avancé, lesquels représentent la moitié de ce groupe de patients.

La thérapie ciblée pour traiter un cancer du poumon a commencé avec les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (inhibiteurs de l'EGFR) tels que l'erlotinib et plus récemment l'omisertinib.⁶⁰⁻⁶² Depuis leur autorisation initiale pour le traitement d'un cancer du poumon, les inhibiteurs de l'EGFR ont été utilisés de plus en plus tôt dans le traitement et constituent désormais le traitement de première intention privilégié auprès des patients dont le cancer comporte des mutations avec gain de fonction de l'EGFR.⁶³ Ces médicaments présentent l'avantage d'être administrés par voie orale à domicile et comportent beaucoup moins d'effets secondaires que les traitements standards de chimiothérapie. De nombreuses autres thérapies ciblées se sont avérées bénéfiques aux patients considérés vulnérables en fonction de leurs biomarqueurs prédictifs, notamment les inhibiteurs de l'ALK (kinase du lymphome anaplasique) et de ROS1 (désormais indiqués en première intention chez certains patients), du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), du BRAF, du KRAS (sarcome du rat de Kirsten) G12C, du MEK et du TRK.^{39,64-69} L'immunothérapie utilisant PD1/PD-L1 a également montré des bénéfices pour les patients ayant une réponse positive à ces marqueurs.^{70,71}



4.1.3 Mélanome malin

Plus récemment, le traitement du mélanome malin a été révolutionné par l'application de deux formes d'oncologie de précision : les petites molécules qui ciblent les inhibiteurs du BRAF et du MEK, et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, lesquels sont des produits biologiques.

Au cours des cinquante dernières années, l'incidence du mélanome dans la plupart des pays développés a augmenté plus que toute autre forme de cancer (p. ex. au Royaume-Uni, cette augmentation a été de l'ordre de 360 %). Un diagnostic précoce et une résection permettent de guérir neuf cas de mélanome de stade I sur dix. Historiquement, le pronostic du mélanome avec métastases régionales et à distance (stades III et IV, respectivement) est variable, mais généralement mauvais, avec des taux de survie à 5 ans de 13 % à 69 % pour le stade III, et aussi bas que 6 % pour le stade IV.⁴⁵

Environ la moitié des mélanomes présentent une mutation du gène BRAF (mutation V600E ou V600K) qui favorise la croissance de la tumeur.¹¹ Les inhibiteurs du BRAF, tels que le vemurafenib et le dabrafenib, bloquent l'activité de ces variantes. Ces médicaments ont montré des taux de réponse allant de 48 % à 59 % dans les essais de phase II et III, des taux jamais observés auparavant chez les patients atteints d'un mélanome métastatique.⁷²⁻⁷⁴ Malheureusement, il ne s'agit pas d'une réponse durable en raison du développement d'une résistance acquise et la **survie sans progression** (SSP) médiane varie de 5,1 à 6,8 mois.^{72,75}

L'une des causes possibles de la résistance acquise est la mutation en aval du gène MEK, qui agit sur la même voie que le gène BRAF.⁷⁶ Le traitement par le trametinib, un inhibiteur du MEK, a également montré une SSP médiane (4,8 mois) et des taux de réponse (48 %) similaires à ceux des inhibiteurs du BRAF lorsqu'il est administré comme **traitement de première intention** dans cette population de patients.⁷⁷

Mais lorsqu'on l'utilise en association avec le dabrafenib, la SSP médiane est le double de celle obtenue en monothérapie (11,0 à 11,4 mois).^{78,79} De manière significative, une analyse **rétrospective** en situation réelle d'un programme espagnol d'accès élargi a fait état de résultats comparables : 89 % des patients ont obtenu une réponse clinique et 42,5 % n'ont pas connu de progression à 12 mois.⁸⁰ Des résultats similaires ont été rapportés dans des essais cliniques avec le vemurafenib (un inhibiteur du BRAF) en association avec le cobimetinib (un inhibiteur du MEK).⁷⁶

Les traitements par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont également permis d'améliorer considérablement les résultats pour les personnes atteintes d'un mélanome malin métastatique : une **méta-analyse** des essais de phase II et III portant sur trois inhibiteurs de points de contrôle (ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab) a révélé que ce traitement doublait pratiquement la SSP médiane et la **survie globale** (SG; RR: 0,85; IC à 95 %: 1,49 à 2,27) par rapport aux groupes témoins de l'essai.⁴⁵ De même, les taux de réponse étaient plus de quatre fois plus élevés au sein des groupes ayant participé à l'essai sur les inhibiteurs de points de contrôle (RC : 4,48; IC à 95 %: 2,77 à 7,24). L'association nivolumab et ipilimumab a donné de meilleurs résultats, tant en termes de survie que de réponse au traitement, que l'ipilimumab seul.⁴⁵ Il est intéressant de noter qu'une **étude en situation réelle** australienne portant sur des patients atteints d'un mélanome métastatique non résécable de stade IIIC ou IV ayant reçu de l'ipilimumab au cours de la première année suivant son remboursement par le régime d'assurance-médicaments a fait état d'un taux de survie globale à deux ans plus élevé que celui enregistré dans l'essai d'enregistrement clé, ce qui démontre l'importance d'un accès précoce et l'espoir de données probantes futures.⁸¹

4.1.4 Optimisme prudent

Les succès de l'oncologie de précision sont incontestables. Il est toutefois important de reconnaître que la théorie des laboratoires ne se traduit pas toujours par les avantages escomptés dans les essais cliniques.

Certaines thérapies ciblées ont généré des taux de réponse précoces impressionnants, mais leurs effets n'ont pas été durables (comme cela a déjà été mentionné pour le mélanome malin), tandis que pour d'autres, le résultat escompté s'est avéré illusoire. Par exemple, dans un essai de phase II, le vemurafenib, un inhibiteur du BRAF, n'a pas montré de bénéfice clinique significatif chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique BRAF V600E-positif, ce qui contraste fortement avec son effet sur le mélanome BRAF V600E-positif.⁸² De même, un essai portant sur l'association de l'atezolizumab (un inhibiteur du PD-L1) et du cobimetinib (un inhibiteur du MEK) par rapport au regorafenib (un inhibiteur multikinase, comprenant une activité contre BRAF V600E) chez les patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé ou métastatique ayant reçu des traitements intensifs ne s'est pas traduit par une amélioration de la survie.⁸³ Une étude récente a cependant révélé que près de la moitié (48 %) des patients ayant reçu une trithérapie à base de binimétinib, d'encorafénib et de cetuximab ont répondu positivement au traitement, avec une SSP médiane de 8 mois et une SG médiane de 15,3 mois.⁸⁴

Les thérapies ciblées posent également des problèmes de tolérance : chez les patients atteints d'un mélanome, des effets secondaires modérés ou graves sont apparus chez environ 10 % des patients recevant le pembrolizumab, et chez 20 % de ceux recevant l'ipilimumab. Près de 7 % et 10 % des patients recevant respectivement le pembrolizumab et l'ipilimumab ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires.⁷⁹ L'un des premiers essais cliniques de la thérapie CAR-T tant attendue (l'essai ROCKET) a été suspendu par la FDA à la suite du décès de deux patients pour cause de neurotoxicité grave.⁸⁵

Les revers sont souvent inévitables dans la mise au point de nouvelles technologies. Mais ces revers renforcent la nécessité de s'engager et de persévérer pour tirer parti de leur plein potentiel. Les fabricants considèrent qu'il s'agit d'un coût d'exploitation et affirment que le prix des médicaments doit inclure ce coût de la prise de risque dans la recherche et la mise au point. Les payeurs craignent que les premières données de la phase II, voire de la phase III, ne montrent pas de résistance dans le temps et sont réticents à financer ces médicaments coûteux au début de leur cycle de vie. Les patients ont besoin de ces médicaments et veulent y avoir accès rapidement, prêts à risquer des effets indésirables pour le bénéfice potentiel d'une vie plus longue et d'une meilleure qualité de vie. Il est important de tenir compte de ces intérêts souvent contradictoires pour trouver une solution aux besoins d'accès rapide.



4.2 Ce que l'avenir nous réserve

4.2.1 Portée accrue

La révolution déjà observée dans le traitement de la LMC et du mélanome malin est attendue dans le traitement d'autres cancers. Par exemple, la leucémie myéloïde aiguë (LMA), si elle n'est pas traitée, entraîne généralement la mort du patient en quelques jours ou quelques semaines.⁸⁶ Les schémas actuels de chimiothérapie d'induction et d'entretien, parmi les plus agressifs en oncologie, entraînent une rémission de la maladie dans 65 à 70 % des cas, bien que ce chiffre soit inférieur chez les personnes âgées de plus de 60 ans (l'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans 87). Environ 25 à 40 % des personnes âgées de plus de 60 ans survivront 3 ans ou plus.⁸⁶ Le traitement de la LMA est aujourd'hui la principale raison de recourir à la GCSH55,⁵⁶ si elle est pratiquée au cours de la première rémission, le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 30 à 50 %.⁸⁷

L'un des indicateurs de mauvais pronostic est une mutation du gène FLT3 appelée duplication interne en tandem (ITD). Les personnes porteuses de cette mutation ont tendance à présenter des taux de rechute plus élevés, la rechute se produisant plus tôt que chez les autres personnes atteintes de LMA.⁸⁸ La midostaurine a récemment été approuvée pour le traitement des patients atteints d'une LMA FLT3 ITD positive nouvellement diagnostiquée, en association avec des schémas standards de chimiothérapie, avec une amélioration signalée de 23 % de la SG (la SG médiane était de 74,7 mois, avec un IC à 95 %, 31,5 à non atteint) dans le groupe ayant pris de la midostaurine et de 25,6 mois (IC à 95 %, 18,6 à 42,9) dans le groupe placebo (P unilatéral = 0,009 par test de log-rank stratifié). La survie sans maladie était également plus longue dans le groupe ayant pris de la midostaurine, en partie en raison d'un risque de rechute plus faible.⁸⁹ D'autres inhibiteurs de l'ITD FLT3 font l'objet d'essais cliniques. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive et qui étaient en rechute ou réfractaires à un traitement de sauvetage, le quizartinib a permis d'obtenir des taux de rémission significativement plus élevés que les groupes témoins historiques (40 % contre 3 %; $p < 0,0001$), permettant à une plus grande proportion d'entre eux de procéder à une GCSH (40 % contre 8 %) et représentant une nouvelle stratégie de traitement, le « pont à la transplantation ».⁹⁰

Avec d'autres nouveaux traitements prometteurs pour la LMA, notamment les inhibiteurs de l'isocitrate déshydrogénase (IDH), le venetoclax, inhibiteur de la leucémie à cellules B/lymphome-2 (déjà approuvé au Canada pour le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique) et la thérapie ciblant CD33, les personnes atteintes de ce cancer du sang agressif pourraient connaître de bien meilleurs jours dans un avenir prochain.⁹⁰

Pour un cancer du poumon, les taux d'incidence chez les hommes sont en baisse depuis plus de 20 ans, et depuis 2012 chez les femmes.¹⁴ Cependant, il reste le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer au Canada, ce qui s'explique en partie par un diagnostic tardif (49 % des cancers du poumon sont diagnostiqués au stade IV, un stade avancé et incurable).^{14,59} Au-delà de la baisse de l'incidence, la bonne nouvelle est qu'en 2019, le taux de survie à cinq ans pour un cancer du poumon a augmenté de 2 % par rapport aux statistiques précédentes, pour atteindre 19 %.⁵⁹ Bien que ces taux demeurent parmi les plus bas pour tous les types de cancer, la prévalence élevée d'un cancer du poumon signifie que cette modeste amélioration fait une grande différence pour un nombre important de Canadiens.

Les traitements et les résultats s'améliorent régulièrement pour les personnes atteintes d'un cancer du sein grâce au développement d'antagonistes des récepteurs hormonaux et d'anticorps monoclonaux HER2, et à leur évolution vers des conjugués anticorps-médicament. Aujourd'hui, les patientes atteintes de la forme la plus difficile à traiter du cancer du sein, le cancer du sein triple négatif, dont les tumeurs portent le marqueur PD-L1, peuvent bénéficier de l'ajout du pembrolizumab à leur traitement (une approche thérapeutique désormais ratifiée par l'ACMTS).^{91,92} Les progrès réalisés dans le domaine des marqueurs génétiques pronostiques ont également permis d'identifier les femmes présentant un risque très faible de récurrence du cancer du sein qui ne peuvent bénéficier de la radiothérapie, ce qui permet de leur épargner un traitement douloureux.⁹³

4.2.2 Meilleures connaissances

L'influence perturbatrice de l'oncologie de précision est alimentée par une richesse de connaissances sans cesse croissante. Le projet Cancer Genome Atlas (TCGA),⁹⁴ avec l'analyse d'environ 10 000 spécimens de 33 types de cancer, fournit des informations inestimables sur le « paysage mutationnel » des sous-types de cancer et définit de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.^{95,96} Des initiatives telles que l'International Cancer Gene Consortium (icgc.org) et Tracking Cancer Evolution through therapy (Rx) (tracex.co.uk) permettent de mieux comprendre l'évolution des tumeurs au fil du temps en fonction des traitements utilisés, ainsi que les stratégies d'optimisation des thérapies déjà disponibles.

L'apprentissage automatique contribue au développement d'un outil de prévision qui utilise de multiples facteurs biologiques et cliniques spécifiques au patient pour prédire quels patients sont susceptibles de bénéficier des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et lesquels ne le sont pas, réduisant ainsi les dépenses inutiles et l'exposition à des effets secondaires potentiels.⁹⁷

Parfois, les progrès dans le traitement du cancer proviennent d'une nouvelle perspective sur des technologies existantes, comme le développement, financé par l'Institut de recherche Terry Fox, d'un logiciel de calcul du risque clinique qui classe avec précision, neuf fois sur dix, les taches ou les lésions (nodules) bénignes et malignes sur un premier examen tomographique des poumons chez les personnes présentant un risque élevé de cancer du poumon.⁹⁸ Dans d'autres cas, les avancées tirent parti des technologies les plus récentes, comme l'évaluation de l'utilisation du microARN circulant en tant qu'outil de détection précoce du cancer du poumon.⁹⁹ L'amélioration du taux de détection précoce des cancers grâce à de nouvelles approches telles que celles-ci peut considérablement améliorer les chances de survie des Canadiens.



Cancers pour lesquels l'utilisation de l'imatinib est approuvée :

- Leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif
- Maladies myélodysplasiques-myéloprolifératives associées à des réarrangements du gène du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes
- Sous-types de mastocytose systémique sans mutation c-Kit D816V
- Syndrome d'hyperéosinophilie avancé et/ou leucémie éosinophile chronique avec réarrangement FIP1L1-PDGFR
- Dermatofibrosarcome protubérant non résécable, récurrent ou métastatique
- Kit (CD117) positif pour les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables ou métastatiques

4.2.3 Nouveaux paradigmes

Cette révolution des connaissances en oncologie s'est accompagnée d'une érosion de la stratification traditionnelle des traitements en fonction des organes. Outre son effet transformateur dans le traitement la LMC, l'imatinib s'est avéré efficace dans le traitement d'une multitude d'autres affections hématologiques et de tumeurs gastro-intestinales.³⁷ L'utilisation des inhibiteurs du BRAF s'est étendue au-delà du mélanome malin au cancer du poumon non à petites cellules.^{100,101} et s'avère prometteur dans le cadre d'une trithérapie pour traiter un cancer colorectal.⁸⁴

Les mécanismes par lesquels les inhibiteurs de points de contrôle agissent en font des candidats intéressants pour traiter un grand nombre de tumeurs malignes. En effet, le pembrolizumab a été le premier médicament à recevoir de la FDA une approbation dite « **agnostique du tissu/site** » (pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques, présentant une **instabilité des microsatellites** élevée (MSI-H) ou une **déficience du système de réparation des mésappariements** (dMMR), qui ont progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes, ou atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR qui a progressé après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan).¹⁰²

Consolidant la philosophie, le larotrectinib, un inhibiteur hautement sélectif des récepteurs kinases neurotrophiques (NTRK), a été approuvé

pour traiter les patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK sans **mutation de résistance acquise** connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité grave, et qui n'ont pas d'autres traitements satisfaisants ou dont le cancer a progressé après le traitement.¹⁰³

Cette approche pourrait devenir la règle plutôt que l'exception. Dans l'évaluation des thérapies ciblées, les essais collectifs sont apparus comme une approche permettant de tester l'hypothèse selon laquelle les thérapies ciblées peuvent être efficaces indépendamment du type de tumeur, tant que la cible moléculaire est présente.¹⁰⁴ Les **essais panier** peuvent être utilisés pour évaluer un seul médicament dans plusieurs types de tumeurs ayant chacune la même cible, dans plusieurs types de tumeurs dont certaines peuvent avoir des cibles moléculaires différentes, ou pour évaluer plusieurs thérapies ciblées dans le même type de tumeur.¹⁰⁴ L'un des principaux avantages de ce type d'essai est qu'il permet de déterminer l'efficacité d'un agent ciblé avec moins de patients et dans un délai plus court que les essais traditionnels. Tout aussi important, ce type d'essai permet d'interrompre rapidement les groupes d'étude qui ne sont pas susceptibles de montrer une efficacité.¹⁰⁵ Un nombre réduit de patients et des délais plus courts permettent également de simplifier le processus d'évaluation, ce qui permet aux patients d'accéder plus rapidement à des traitements efficaces.

5. Le Canada dans la lutte contre le cancer

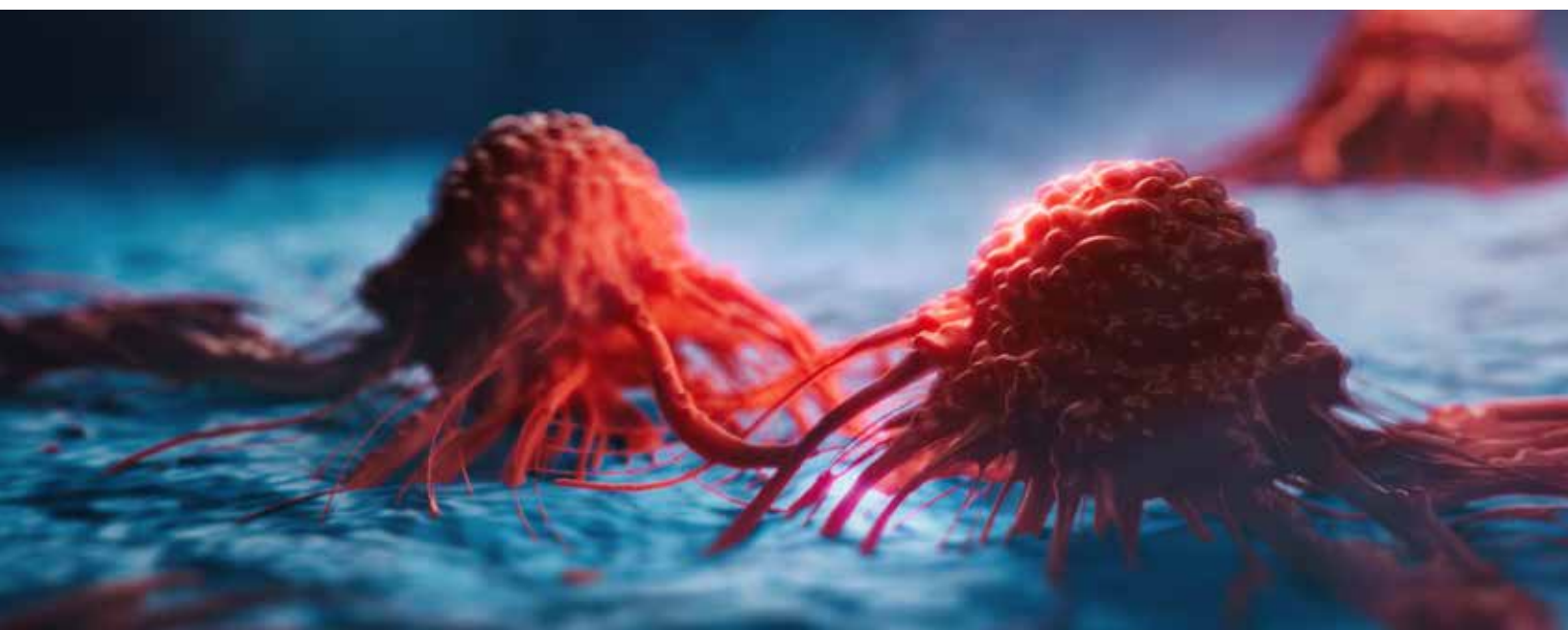
Le Canada affiche l'un des meilleurs taux de survie au cancer au monde, et les médecins en attribuent la raison au système de santé publique du pays, souvent critiqué. Dans un rapport sur le sujet, le Canada se classe parmi les premiers des 31 pays étudiés, avec un taux de survie à cinq ans estimé à 82,5 %.¹⁰⁶ En voici quelques exemples.

L'Institut de recherche Princess Margaret, l'organe de recherche du Centre de cancérologie Princess Margaret, est l'un des cinq meilleurs centres de recherche sur le cancer au monde.¹⁰⁷ L'Université de Toronto se classe au troisième rang mondial dans le domaine de l'oncologie selon le Center for World University Rankings.¹⁰⁸ D'autres centres d'oncologie mondialement reconnus sont l'Alberta Children's Hospital et L'Hôpital d'Ottawa.

Le Projet de partenariat canadien Espoir pour demain (CanPath), le plus grand groupe de participants bénévoles à la recherche (cohorte de population) au Canada et l'une des plus grandes cohortes de population au monde, a été créé pour répondre à des questions clés sur les causes du cancer et des maladies chroniques.¹⁰⁹ Après une décennie d'investissement et de leadership de la part du Partenariat canadien contre le cancer (PCCC), le CanPath est devenu une ressource internationalement reconnue pour la recherche sur le cancer.¹¹⁰

Tel que mentionné précédemment, les diagnostics de précision sont au cœur de la médecine personnalisée et la croissance de la médecine de précision met en évidence le besoin de tests précis et reproductibles qui génèrent des résultats uniformes à travers l'immensité du Canada. Le projet multicentrique canadien de validation du test d'immunohistochimie (IHC) 22C3 développé en laboratoire a été lancé pour harmoniser la qualité des protocoles d'IHC PD-L1 22C3 développés dans les laboratoires de pathologie canadiens, et a récemment fait état d'une mise en œuvre réussie, 75 % des laboratoires ayant atteint une sensibilité et une spécificité diagnostiques acceptables pour le test PD-L1 sur des échantillons de cancer du poumon.¹¹¹ Il s'agit d'une étape importante pour garantir un accès rapide aux traitements qui sont essentiels pour les patients atteints de ce cancer difficile à traiter.

Leader mondial dans la traduction, la fabrication et l'adoption d'immunothérapies anticancéreuses, BioCanRx est un réseau de scientifiques, de cliniciens, d'acteurs du secteur du cancer, d'établissements universitaires, d'ONG et de partenaires industriels canadiens qui travaillent ensemble pour accélérer le développement de thérapies immunitaires anticancéreuses de pointe au profit des patients. BioCanRx investit dans le passage des technologies canadiennes du laboratoire aux essais cliniques de première phase, et s'intéresse aux aspects socioéconomiques nécessaires à leur adoption par les systèmes de soins de santé.¹¹²



Le programme GO-CART (Getting better Outcomes with Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) est un accélérateur de recherche de BioCanRx visant à appliquer de manière sécuritaire et efficace la thérapie CAR-T aux hémopathies malignes. Bien que seul un petit nombre d'essais cliniques ait été entrepris avec cette technologie révolutionnaire, des problèmes potentiels de sécurité, d'efficacité et de viabilité économique ont déjà été identifiés. Le mandat de GO-CART est de créer un protocole d'essai clinique meilleur que tout autre essai de thérapie cellulaire précédemment conçu dans l'arène CAR-T en utilisant l'engagement des intervenants tout au long du processus, pour ultimement accélérer l'application de thérapies potentiellement novatrices.

Un autre projet de BioCanRx utilise une approche innovante pour établir une plateforme qui soutiendra le processus de prise de décision concernant le remboursement et la mise en œuvre de la thérapie CAR-T dans le futur. Bien qu'elle se soit révélée efficace dans des populations sélectionnées, le coût élevé de la thérapie CAR T, ainsi que l'utilisation substantielle des ressources de soins de santé (thérapie hautement personnalisée et surveillance importante requise) pourraient restreindre l'accès des patients à ce type de traitement. Les résultats de cette recherche fourniront une évaluation factuelle de cette thérapie et de son rôle dans le système de santé, et serviront de base aux chercheurs sur les essais cliniques et aux décideurs politiques pour améliorer les soins oncologiques.



6. Accès et abordabilité : Le défi canadien

Les cancers peuvent être mortels et les traitements traditionnels sont rudimentaires, destructeurs pour les cellules saines comme pour les cellules cancéreuses, et souvent d'une efficacité limitée si le cancer s'est déjà propagé. Ce groupe de maladies impose un fardeau important tant pour les patients que pour les personnes qui en prennent soin (professionnels et proches aidants), et ce à de nombreux égards. L'expérience clinique a montré que plus le diagnostic et le traitement sont faits rapidement, meilleures sont les chances et la qualité de vie du patient. Les personnes atteintes d'un cancer n'ont pas le luxe d'attendre. Un accès rapide à des traitements oncologiques de précision efficaces est primordial. L'efficacité de l'approbation réglementaire pour la vente des traitements au Canada et leur approbation par les programmes de remboursement publics ou privés sont donc d'une importance capitale.

La voie d'accès aux nouvelles thérapies oncologiques de précision au Canada est malheureusement tortueuse et souvent redondante, reposant sur une combinaison désuète de processus fédéraux et provinciaux. Bien que des mesures aient été prises ces dernières années pour en améliorer l'efficacité, il reste encore beaucoup à faire. Cette voie n'est pas adaptée à l'ère de la médecine de précision.



Défis d'un accès équitable pour les peuples des Premières Nations

Pour les Premières Nations vivant dans des communautés rurales, éloignées et isolées, l'accès aux services de santé signifie souvent qu'elles doivent quitter leur communauté, même pour recevoir des soins de base.

La nature plurigouvernementale de la prestation des services de santé des Premières Nations présente également un ensemble distinct de défis pour l'accès et la coordination du dépistage et du traitement du cancer, sans parler de l'inclusion des membres des Premières Nations dans les essais cliniques ou les évaluations de la pratique de l'oncologie de précision.

Pour les Premières Nations, des facteurs historiques et culturels distincts contribuent à une vision unique du cancer, ce qui peut expliquer les taux plus faibles de participation aux programmes de prévention, de diagnostic précoce et de traitement. De nombreux professionnels de la santé n'en sont pas conscients, ce qui crée des obstacles à l'efficacité des soins contre le cancer, car ils ne comprennent généralement pas les perceptions du cancer des Premières Nations et sont incapables d'y répondre.

La médecine de précision est une discipline hautement technique qui nécessite des compétences en matière d'acquisition et d'analyse d'échantillons diagnostiques, ainsi qu'une expérience en matière d'administration et de suivi des thérapies. Les limites des exigences opérationnelles, ainsi que le manque de compétences requises, peuvent rendre les traitements les plus efficaces inapplicables dans les communautés rurales, éloignées et isolées.

6.1 Compétences fédérales et provinciales en matière de santé

Les soins de santé relèvent à la fois des compétences fédérales et provinciales. Cette situation est principalement le fait de la Loi canadienne sur la santé qui engage le gouvernement fédéral à financer les services hospitaliers et médicaux de base pour tous les Canadiens admissibles.¹¹⁴ Il subsiste donc une lacune importante, et croissante, dans la couverture des soins de santé : la couverture des médicaments.

Les provinces et les territoires ont pris la responsabilité d'offrir un certain degré de couverture publique des médicaments. Le gouvernement fédéral verse également des fonds aux provinces pour financer une partie de ces coûts. Chaque province et territoire a développé son propre régime comportant des critères d'admissibilité, des règles de financement et une liste de traitements couverts. Les provinces mènent certaines de ces activités conjointement en utilisant des processus pancanadiens (décrits ci-dessous), mais chaque province prend en réalité ses propres décisions en matière de budget, de liste et d'admissibilité.

Il n'est donc pas surprenant que cela ait entraîné des inégalités dans la couverture publique des médicaments à travers le pays, une « loterie de codes postaux » provinciale. Les régimes privés d'assurance-médicaments offrent une couverture supplémentaire à certains, soit par le biais d'une assurance collective fournie par les employeurs (généralement dans les plus grandes entreprises) et les syndicats, soit par le biais de régimes individuels.

Outre la géographie, l'obtention de fonds est souvent essentielle à l'offre de traitements. Malheureusement, comme de nombreux cancers touchent de manière disproportionnée les personnes âgées qui dépendent des services de santé financés par les gouvernements fédéral et provinciaux, cette population de patients ne pourra souvent pas avoir accès aux médicaments qui ne sont pas couverts par l'État.

Total prescription drug expenditure, 2018: \$33.6 Bn

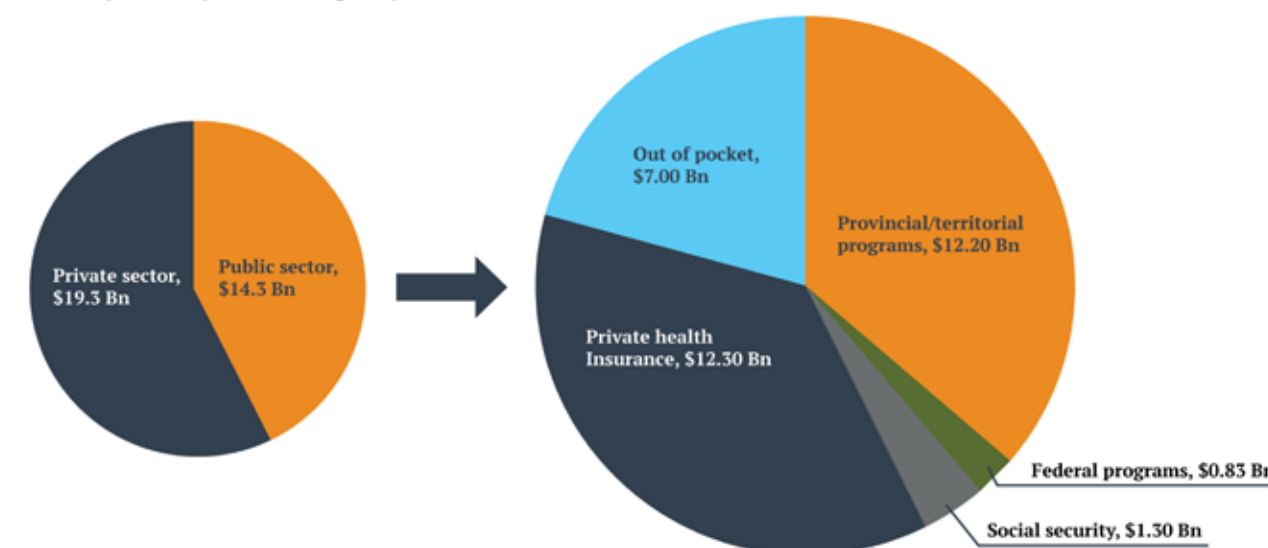


Figure 7. Dépenses en médicaments sur ordonnance par source de financement, Canada, 2018. Source : Institut canadien d'information sur la santé. Coup d'œil sur les dépenses en médicaments.¹¹⁵

6.1.1 Compétence fédérale

Santé Canada, un organisme du gouvernement fédéral relevant du ministre fédéral de la santé, approuve les essais cliniques entrepris au Canada, approuve la vente des traitements au Canada, surveille le profil de sécurité et la qualité de fabrication des traitements après leur vente, et remplit un certain nombre d'autres fonctions réglementaires.

Approbation des essais cliniques

Certains craignent que le Canada ne prenne trop de temps pour approuver les essais, qu'il n'impose trop de contraintes administratives à la conception et au suivi des essais et qu'il ne mette trop de temps à approuver la vente des traitements. Bien sûr, on ne peut être juge et partie. Pour les personnes atteintes de maladies graves et débilitantes qui affectent gravement la durée et la qualité de leur vie, voire leur survie, plus elles auront accès rapidement à un traitement, mieux ce sera. Ces personnes seront souvent aussi plus disposées à tolérer les événements indésirables et les effets secondaires que d'autres populations de patients.

La procédure d'approbation des essais cliniques de Santé Canada requiert un dossier complet d'informations sur le traitement faisant l'objet de l'essai décrivant notamment sa structure, sa fonction biologique (effets ciblés et hors cible), ses effets sur les animaux (appelés données précliniques, cela comprend la façon dont le traitement est absorbé et métabolisé, ainsi que des données sur les effets secondaires et l'efficacité), les processus de fabrication et d'emballage, et bien sûr, ses effets sur l'humain (appelés données cliniques). Les données cliniques exigent qu'un large éventail d'expériences soit entrepris pour évaluer (entre autres) la sécurité du traitement, son efficacité, la durée de sa présence dans le corps, la manière dont il est éliminé, les interactions avec d'autres médicaments et la meilleure manière de l'administrer. Les études sur l'humain commencent généralement par un très petit nombre de personnes (essais de phase I ou II) et s'étendent à une population plus large, représentative des personnes atteintes de la maladie (essais de phase II ou III). Lorsque l'essai comporte des patients atteints de la maladie, il est important que ceux-

ci reçoivent le meilleur traitement actuellement disponible. De nouveaux médicaments sont donc généralement ajoutés à ce schéma thérapeutique et comparés à un placebo (un traitement factice).

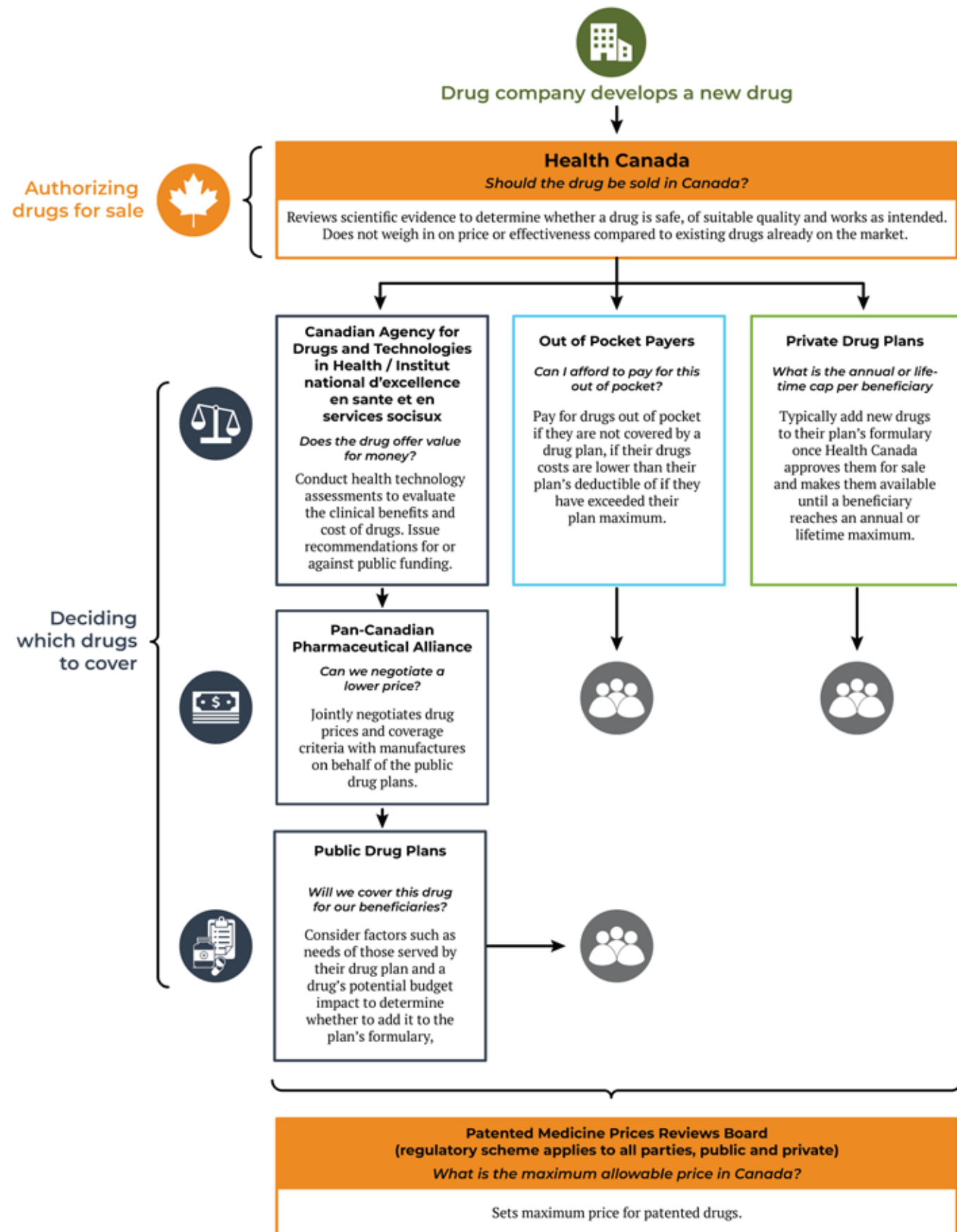
La production de ces données soulève quelques difficultés potentielles présentées ci-dessous :

- Dans le cas de maladies rares, telles que les cancers présentant un profil de mutation spécifique, il sera parfois difficile de trouver un nombre suffisant de patients qui en sont atteints ou qui souhaitent participer à un essai clinique (surtout que la rapidité des changements dans le domaine de l'oncologie fait en sorte que les essais cliniques doivent être menés à terme rapidement pour produire des résultats importants).
- Lorsqu'il existe une norme de soins (pour la grande majorité des cancers, la norme de soins est la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie), les nouveaux traitements sont mis à l'essai en complément, chez les patients dont la maladie est à un stade avancé ou chez ceux qui ont rechuté après avoir reçu le traitement de la norme de soins. Il en résulte que l'indication initiale obtenue pour les traitements d'oncologie de précision ne couvre souvent qu'une petite proportion de l'ensemble des patients susceptibles d'en bénéficier, et potentiellement ceux dont la maladie a progressé au point de limiter les bénéfices réalisables (ces deux éléments entraînent des conséquences lorsqu'il s'agit de déterminer la valeur sociétale d'un nouveau traitement).
- Il arrive que les essais de phase II révèlent un avantage si clair et si profond du traitement par rapport au comparateur que, pour des raisons éthiques, l'essai est interrompu après la phase II et que tous les participants à l'essai sont placés dans le groupe de traitement. Cela peut avoir une incidence sur la décision des payeurs d'ajouter ou non le médicament à la liste des médicaments remboursés.
- Les critères d'admissibilité des essais limitent souvent l'accès aux personnes ne présentant pas de comorbidités connues ou d'autres facteurs médicaux susceptibles d'avoir un impact négatif sur les résultats de l'essai. Cela signifie que nous ne répondons pas, dans un essai, à la question des résultats dans un environnement réel.
- De par leur conception, les essais sont limités dans le temps. Cela signifie qu'un essai ne peut pas répondre à la question de l'innocuité et de l'efficacité à long terme chez les participants à l'essai. Il s'agit là d'un argument de poids dans l'exigence d'essais de phase IV pour le traitement de maladies chroniques graves et potentiellement mortelles.

Approbation pour la vente

Le délai d'examen prévu par Santé Canada pour une demande standard est de 300 jours, après quoi le produit reçoit un **avis de conformité** (AC). Santé Canada a pris des mesures pour améliorer les délais d'examen, en introduisant deux approches d'examen accéléré :

- Un **avis de conformité avec conditions** (AC-C) peut être accordé pour un produit pharmaceutique présentant un bénéfice clinique prometteur, à condition qu'il possède un profil d'innocuité acceptable sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques, et qu'il soit considéré comme étant de haute qualité. Les présentations qui obtiennent le statut d'AC-C sont soumises à des objectifs d'examen plus courts (environ 200 jours).¹¹⁶ En 2016, sept produits ont obtenu un AC-C, dont six étaient des produits oncologiques. Un AC-C est une autorisation de mise sur le marché d'un médicament subordonnée à la réalisation d'études supplémentaires pour confirmer ses bénéfices pour la santé, car les fabricants n'utilisent souvent que les données des essais de phase I et II dans ces présentations.¹¹⁷
- L'examen prioritaire permet d'accélérer les présentations de nouveaux médicaments et les présentations supplémentaires de nouveaux médicaments admissibles destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies ou d'affections graves, potentiellement mortelles ou gravement débilitantes. Le délai d'examen prioritaire cible est de 180 jours.¹¹⁸ En 2016, Santé Canada a autorisé dix produits par le biais de l'examen prioritaire, dont trois étaient des produits oncologiques.¹¹⁶



La décision de Santé Canada d'adhérer au projet Orbis a permis d'améliorer le processus d'examen des médicaments anticancéreux destinés à la vente. Lancé en 2019 par l'Oncology Center Of Excellence de la Federal Drug Agency des États-Unis, le projet Orbis est un partenariat international destiné à permettre aux patients atteints d'un cancer d'accéder plus rapidement à des traitements anticancéreux prometteurs en fournissant un cadre pour la présentation et l'examen simultanés de produits oncologiques par des partenaires internationaux. Les projets sélectionnés sont ceux qui proposent des traitements anticancéreux à fort impact et ayant une applicabilité significative sur le plan clinique. Le Canada rejoint Singapour, l'Australie, le Brésil, la Suisse, le Royaume-Uni et Israël dans cette initiative de la FDA. Santé Canada a travaillé avec la FDA et la Therapeutic Goods Administration (TGA) australienne sur la première présentation du projet Orbis. Cela a conduit à l'approbation rapide par Santé Canada d'un traitement pour les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade avancé en septembre 2019. Depuis, Santé Canada a participé à de nombreuses présentations dans le cadre du projet Orbis. Au cours de sa première année (juin 2019 à juin 2020), un total de 60 demandes de mise sur le marché en oncologie ont été reçues, représentant 16 projets uniques, et donnant lieu à 38 approbations.¹²⁰ Au 17 mars 2023, 73 traitements avaient été approuvés, desquels 52 avaient obtenu une autorisation de mise sur le marché au Canada.¹²¹

L'examen réglementaire d'un traitement est l'un des facteurs d'approbation d'un nouveau traitement. Les tests de diagnostic sont au cœur de la révolution de l'oncologie de précision et sont essentiels pour identifier les patients susceptibles de bénéficier de thérapies ciblées (tout en veillant à ce que ces précieuses ressources ne soient pas gaspillées sur les personnes qui ne peuvent en bénéficier). Et le processus de développement, de validation et d'obtention de l'approbation réglementaire d'un nouveau test est non négligeable.

Santé Canada classe les tests de diagnostic comme des instruments médicaux, qui sont réglementés par le Bureau des instruments médicaux de la Direction des médicaments pharmaceutiques. Les produits biologiques sont réglementés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques. Les matériels destinés à être utilisés pour des **tests pharmacogénomiques** sont classés comme instruments médicaux de classe III (risque modéré) et doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique de l'innocuité et de l'efficacité par le Bureau des instruments médicaux avant leur mise sur le marché.¹²² Santé Canada encourage les fabricants à demander une licence d'instrument médical pour un test compagnon à mesure qu'ils progressent dans leur programme de mise au point de médicaments. Toutefois, il n'existe aucune disposition prévoyant des procédures de demande et d'examen conjointes pour le médicament et le test compagnon.¹²² Cela peut poser un problème aux fabricants au moment de coordonner et d'harmoniser les processus d'examen, étant donné que les délais d'examen réglementaire des instruments et des médicaments sont différents.

Figure 8. Décideurs et processus décisionnels au Canada.
Source : Conseil consultatif sur la mise en œuvre du régime national d'assurance-médicaments.¹¹⁹

6.1.2 Approbation du prix d'entrée des médicaments au Canada

Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) est un organisme fédéral indépendant qui détient des pouvoirs quasi judiciaires. Il est investi d'un double mandat lié à la réglementation et à l'établissement de rapports. Il doit veiller à ce que les prix des médicaments brevetés vendus au Canada ne soient pas excessifs et faire rapport sur les tendances pharmaceutiques et sur les dépenses de recherche et de développement des titulaires de brevets.¹²³ À ces fins, il rend compte au ministre fédéral de la santé.

Actuellement, un élément essentiel de la procédure d'examen des prix est le Test de la médiane des prix internationaux (MPI), qui utilise la médiane des prix départ-usine du même dosage et de la même forme posologique du médicament dans sept pays de comparaison (France, Allemagne, Italie, Suède, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis)

pour fixer le prix moyen maximal potentiel d'un nouveau produit médicamenteux breveté.¹²⁴

Ce processus est largement reconnu comme dépassé, notamment en raison des processus de négociation collective des prix des médicaments qui sont désormais mis en œuvre par les entités effectivement responsables du financement public des médicaments, les provinces et territoires, et certains régimes fédéraux décrits ci-dessous sous la compétence de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique. Le gouvernement fédéral a modifié les règlements et les lignes directrices de la Loi sur les brevets en changeant les pays de comparaison pour l'Australie, la Belgique, le Royaume-Uni, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Japon, les Pays-Bas, la Norvège, l'Espagne et la Suède (en supprimant notamment les États-Unis, qui ont le prix de comparaison le plus élevé).

6.1.3 Couverture fédérale des médicaments oncologiques

Bien que le financement des soins oncologiques relève en grande partie de la compétence des provinces et des territoires, le gouvernement fédéral peut financer les soins oncologiques de trois manières différentes, décrites ci-dessous :

- Comme indiqué plus haut, la Loi canadienne sur la santé engage le gouvernement fédéral à financer les services hospitaliers et médicaux de base pour tous les Canadiens admissibles. Cela comprend les médicaments administrés dans les hôpitaux, mais pas ceux administrés en soins ambulatoires.^{114,125}
- Le Programme des services de santé non assurés (SSNA) offre une couverture aux Premières Nations inscrites et aux Inuits reconnus pour une gamme spécifique d'articles et de services médicalement nécessaires qui ne sont pas couverts par d'autres régimes et programmes.¹²⁵ Il convient de noter que les frais de médicaments des Métis sont couverts par un ensemble disparate d'accords provinciaux et territoriaux.
- Le Programme d'accès spécial¹²⁶, administré par Santé Canada, permet que des médicaments dont la vente n'est pas autorisée au Canada, mais qui sont approuvés dans d'autres compétences territoriales, soient fournis au cas par cas à des patients au Canada, avec l'approbation de leur médecin et du fabricant. Le paiement par le patient est laissé à la discrétion de l'entreprise. Les données d'innocuité ne sont pas collectées. Ce système n'est pas destiné à remplacer l'obligation pour le fabricant de demander l'autorisation de vente au Canada. Il ne s'agit donc généralement pas d'une solution permanente pour l'accès à un tel produit.

6.2 Compétence pancanadienne en matière de santé

6.2.1 The Canadian Partnership Against Cancer

Fondé en 2007, le Partenariat canadien contre le cancer (PCCC) est un organisme indépendant financé par le gouvernement fédéral pour assurer la gestion de la Stratégie canadienne de lutte contre le cancer, avec pour mandat d'accélérer les mesures de lutte contre le cancer pour tous les Canadiens. L'objectif du PCCC est de traduire l'apprentissage en politiques et pratiques de première intention généralisées et efficaces dans tout le Canada, au bénéfice de tous les patients atteints d'un cancer et des personnes à risque.¹²⁷

Les efforts du Partenariat couvrent le continuum de la lutte contre le cancer (de la prévention et du dépistage aux soins palliatifs et à la survie en passant par le diagnostic et les soins cliniques) et s'inscrivent dans ce continuum avec des initiatives visant à surveiller et à améliorer les performances du système de lutte contre le cancer et à mobiliser des données probantes afin d'améliorer les politiques et les pratiques.

L'élément central de cet effort consiste à influencer les structures administratives et les politiques du système de santé afin de susciter un changement de comportement systémique des cliniciens qui réponde de manière mesurable aux besoins des

patients et de leur famille, notamment en mettant l'accent sur les besoins particuliers des populations mal desservies qui n'ont pas encore pu bénéficier équitablement de la Stratégie canadienne de lutte contre le cancer (les inégalités en matière de santé sont les plus importantes pour les personnes vivant dans les communautés rurales, du Nord et éloignées du Canada).¹²⁸ Il est important de noter que, bien que le PCCC puisse travailler en étroite collaboration avec les provinces et les territoires à l'élaboration de politiques, son mandat est d'influencer. Il n'a pas la capacité de diriger.

L'une des plus grandes priorités du PCCC est de travailler avec toutes les compétences pour les aider à mettre en œuvre un plan d'action culturellement adapté pour la lutte contre le cancer avec et pour les communautés des Premières Nations, des Inuits et des Métis. Le PCCC a travaillé en étroite collaboration avec ces communautés pour comprendre les défis uniques auxquels elles sont confrontées.¹²⁹⁻¹³¹

Le programme canadien de lutte contre le cancer fait actuellement l'objet d'un réexamen en vue d'une actualisation pour les dix prochaines années.



6.2.2 Déterminer la valeur pour les payeurs publics

Un AC ou un AC-C permet la vente d'un produit au Canada, mais son remboursement par les programmes provinciaux et territoriaux d'assurance-médicaments nécessite un processus entièrement différent.

Créée en 1989 par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est née de l'idée que le Canada avait besoin de coordonner ses différentes approches concernant l'évaluation des technologies de la santé afin d'en déterminer la valeur en vue de leur remboursement.¹³² Chargée de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des technologies de la santé, l'ACMTS est récemment passée d'un rôle d'évaluation à celui de gestion des technologies de la santé, en suivant les médicaments tout au long de leur cycle de vie. Dans le cadre de ce rôle, elle a commencé à élaborer des politiques et des pratiques concernant l'utilisation de données concrètes pour déterminer la valeur d'un médicament en cours d'examen

Jusqu'à il y a quelques années, pour les produits oncologiques, l'ACMTS utilisait le processus du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) pour procéder à l'évaluation des technologies de la santé (ETS)*.

Puis l'organisme a commencé à fusionner les politiques et les pratiques du PPEA et du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) pour évaluer les médicaments non oncologiques. Parmi les changements adoptés, le PCEM permet maintenant aux gens de voir les recommandations provisoires d'un médicament et de les commenter. Malheureusement, le seuil par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour les médicaments anticancéreux est passé de 100 000 \$ à 50 000 \$.

L'organisme a également commencé à développer des algorithmes pour séquencer l'utilisation des traitements anticancéreux. Ces changements se sont rarement révélés bénéfiques pour l'examen des médicaments oncologiques.

En décembre 2018, l'ACMTS a également commencé à assumer les fonctions précédemment assumées par le Comité consultatif sur la mise en œuvre des médicaments anticancéreux (CCMMA) de l'Association canadienne des agences provinciales du cancer. Ce rôle consiste à consolider l'opinion d'experts cliniciens provinciaux spécialistes de certains types spécifiques de tumeurs afin de fournir des conseils sur la façon dont les nouveaux médicaments peuvent être intégrés au traitement avec les médicaments actuellement financés, dans le but d'atteindre une plus grande uniformité dans les décisions de financement des médicaments à travers le Canada. L'ACMTS examinera désormais l'élaboration d'algorithmes pour chaque nouveau médicament contre le cancer ou chaque nouvelle indication soumis au PPEA, afin d'indiquer comment le nouveau traitement pourrait être placé et comment il pourrait être séquencé par rapport à d'autres traitements existants. Cela devrait améliorer la transparence de ce processus, renforcer l'engagement des patients et des autres intervenants, et aider les intervenants à mieux comprendre le paysage du financement des médicaments anticancéreux au Canada, et ne pas affecter les recommandations de remboursement du CEEP.¹³³

Toujours en 2018, le gouvernement fédéral a annoncé une initiative visant à permettre des processus d'examen harmonisés pour Santé Canada et les organismes d'ETS (ACMTS et INESSS).^{134,135} Auparavant, les organismes d'ETS acceptaient les soumissions jusqu'à 180 jours avant l'émission prévue d'un AC. La nouvelle initiative devrait réduire les doublons entre les soumissions, permettre des discussions en temps réel entre Santé Canada et

les organismes d'ETS, et contribuer à minimiser les délais potentiels entre l'AC et la recommandation d'ETS. Il est important de noter qu'en adoptant cette nouvelle initiative, les entreprises peuvent désormais soumettre des demandes d'ETS dès quatre mois après le début de l'examen par Santé Canada (pour les demandes standards). Dans le cas d'un examen prioritaire, la demande d'ETS doit être présentée le plus tôt possible après la demande de Santé Canada, tandis que dans le cas de l'AC, un délai d'au moins trois semaines doit être respecté. Santé Canada a également introduit le concept d'examen continu, qui permet aux promoteurs admissibles de fournir les données d'un essai à mesure qu'elles sont disponibles pendant une période pouvant aller jusqu'à 155 jours après l'approbation par Santé Canada du médicament dans le cadre de ce processus.¹³⁶

Bien que cette mesure soit la bienvenue, une harmonisation transfrontalière est également nécessaire pour accélérer l'accès. Les procédures canadiennes d'examen réglementaire, les exigences post-commercialisation et les exigences en matière d'ETS sont, en partie, harmonisées avec celles d'autres régions. Prenons l'exemple du récent rejet par le CEEP du brentuximab vedotin pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome hodgkinien (LH) qui ne sont pas admissibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) après l'échec d'au moins deux polychimiothérapies.¹³⁷ Cela représente jusqu'à 54 patients par an, soit une petite proportion des quelque 900 Canadiens chez qui un lymphome hodgkinien est diagnostiqué chaque année. Les preuves à l'appui de la demande proviennent d'un essai conçu pour répondre à une exigence de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du brentuximab vedotin dans l'Union européenne.¹³⁸ L'essai a porté sur un total de 60 patients d'Europe et d'Asie considérés comme inadmissibles à une AGCS et ayant reçu en moyenne deux traitements antérieurs (intervalle, 1 à 7). De ce groupe de patients, 82 % avaient reçu plus d'un traitement antérieur. Les résultats de l'étude ont également été utilisés à des fins de modélisation économique. Il est vrai que ces critères d'admissibilité ne correspondent pas parfaitement aux critères de remboursement demandés par la PPEA. Toutefois, compte tenu des difficultés à mener des essais sur des populations de patients

aussi restreintes, il est regrettable que ce soit la principale raison du rejet de la demande, surtout si l'on considère les résultats mentionnés plus haut pour les patients australiens qui ont reçu l'ipilimumab au cours de la première année de son remboursement.⁸¹ Encore une fois, une application aussi étroite et rigide des lignes directrices risque de décourager les sociétés pharmaceutiques de présenter des demandes au Canada pour de petits groupes de patients, si les revenus potentiels sont limités et si les coûts associés à une demande complète sont plus importants au Canada.

En février 2019, l'ACMTS a annoncé une nouvelle collaboration avec le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni pour offrir des conseils scientifiques complémentaires aux sociétés pharmaceutiques. En septembre 2022, cette collaboration a été élargie et comprend maintenant le ministère de la Santé et des Soins de longue durée du gouvernement australien, le Healthcare Improvement Scotland, le Health Technology Wales et l'All Wales Therapeutics and Toxicology Centre.¹³⁹ Ce service d'avis scientifique complémentaire comprend des résumés conjoints soulignant les domaines d'harmonisation entre les deux organismes d'évaluation des technologies de la santé, ainsi que des rapports d'avis distincts de l'ACMTS et du NICE.¹⁴⁰ Cette nouvelle initiative pourrait contribuer à éliminer les ruptures similaires à celles décrites ci-dessus pour le brentuximab vedotin.



L'existence d'organismes d'évaluation des technologies de la santé distincts au Canada (l'ACMTS et l'INESSS au Québec) ne fait qu'accroître le risque d'inégalités d'accès, car ces groupes se sont montrés tout à fait capables de tirer des conclusions différentes à partir des mêmes données.

*Pour les produits non oncologiques, l'ACMTS utilise le processus du Programme commun d'évaluation des médicaments.



« C'est dans la précision que réside la promesse de meilleurs résultats pour les patients et de coûts réduits dans les soins de santé. C'est la précision qui offre une solution viable aux défis auxquels est confronté notre système de soins de santé, notamment en matière d'abordabilité et d'accessibilité des nouvelles interventions contre le cancer dans notre environnement économique actuel. »

Edward Abrahams, Ph. D., président de la Coalition pour la médecine personnalisée

6.2.3. Définir la valeur de l'oncologie de précision

Définir la valeur des interventions thérapeutiques pour en garantir l'accès est de plus en plus important et constitue une stratégie nécessaire pour assurer l'accessibilité financière des soins de santé. La maximisation de la santé de la population est considérée comme un objectif fondamental de tout système de soins de santé, même si elle est soumise à un budget limité. La médecine de précision permet de concentrer les précieuses ressources de santé, et les technologies qu'elles mettent à disposition, pour le traitement des patients qui en bénéficieront (maximisation du rendement) tout en évitant d'exposer les patients qui n'en bénéficieront pas (minimisation de l'investissement).¹⁴¹ Par exemple, l'application du test génomique Oncotype DX®, qui estime le risque de récurrence à distance à 10 ans pour un cancer du sein, permet de mieux comprendre la valeur des schémas de chimiothérapie traditionnels chez les femmes atteintes d'un cancer du sein hormono-positif et HER2-négatif. Les résultats de l'étude TAILORx ont montré que les femmes ayant un faible RS (0 à 25, représentant environ 80 % des participantes) ne tirent aucun bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie au traitement endocrinien, tandis que celles ayant un RS supérieur à 25 en tirent un bénéfice substantiel.¹⁴² Notamment, les paramètres de pathologie clinique tels que la taille de la tumeur, le grade histologique et la catégorie de risque clinique n'ont pas permis de prédire le bénéfice de la chimiothérapie. Sans le RS, 73 % des femmes participant à l'étude identifiées comme présentant un risque clinique élevé auraient fait l'objet de traitements excessifs, et 43 % de celles identifiées comme présentant un risque clinique faible auraient fait l'objet de traitements insuffisants.¹⁴²

Malheureusement, il n'existe pas de procédures de remboursement spécifiques au niveau fédéral, provincial ou territorial pour les tests compagnons, et les assurances privées couvrent les frais liés aux médicaments sur ordonnance, mais rarement ceux des tests de diagnostic.¹⁴³ Comme les décisions de financement des tests génétiques sont prises au niveau provincial, elles peuvent varier d'une province à l'autre, créant par inadvertance un obstacle à l'accès à des médicaments vitaux pour certains patients qui dépendent d'une couverture publique et privée. Toutes les provinces n'ont pas mis en place des procédures spécifiques pour examiner, financer et mettre en œuvre ces tests, contraignant ainsi souvent les hôpitaux à évaluer et proposer de nouveaux tests génétiques. Lorsque la décision d'offrir le test est prise localement, cela se fait généralement sans financement supplémentaire.¹⁴²

La médecine de précision limite également les toxicités hors cible, le talon d'Achille de la chimiothérapie et l'une des principales raisons pour lesquelles ces traitements oncologiques de précision peuvent être administrés au domicile du patient plutôt qu'en milieu hospitalier, ce qui demande moins de ressources. Par exemple, en 2010, une étude sur cinq mois menée dans une unité de soins intensifs d'un centre de cancérologie a révélé que 22,9 % de toutes les admissions étaient dues à des réactions indésirables aux médicaments. La durée moyenne du séjour de chaque patient était de 6,2 jours et le taux de mortalité de 28 %.¹⁴⁴

Un sondage mené auprès d'un large éventail de payeurs (gouvernementaux, privés et grands employeurs, plans de santé régionaux et nationaux) et d'oncologues a mis en évidence une disparité troublante entre les groupes dans l'évaluation de la valeur des traitements d'oncologie de précision.¹⁴⁴

Les deux groupes estiment que les interventions en oncologie de précision peuvent améliorer les résultats des patients à moindres coûts, que le coût des tests de diagnostic de précision vaut les économies potentielles à long terme et que la médecine de précision en oncologie offre une solution à l'augmentation des coûts des soins de santé (principalement en évitant les gaspillages dans le système). Toutefois, à la question de savoir qui devrait en dernier ressort déterminer si une intervention peut donner de meilleurs résultats à moindre coût, la moitié des payeurs estiment que tous les intervenants (oncologues, payeurs, patients et pouvoirs publics) devraient avoir leur mot à dire, tandis que 60 % des oncologues estiment que cette responsabilité devrait leur incomber de façon exclusive.

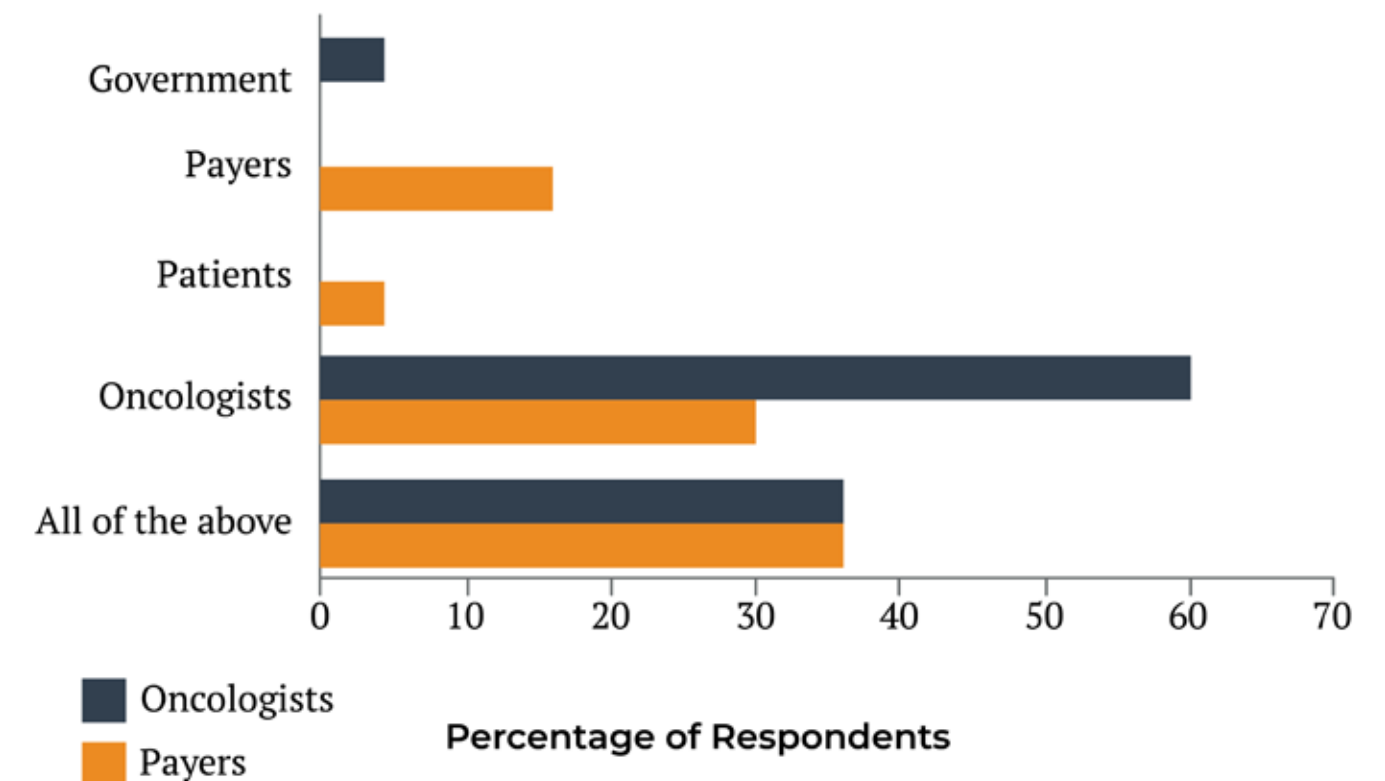


Figure 9. Qui devrait déterminer en dernier ressort si une nouvelle intervention en oncologie peut donner de meilleurs résultats à moindre coût? Source : Novartis Oncology, 2014.¹⁴⁴

Pour ajouter à ce décalage, un sondage réalisé en 2008 par Zitter Group a révélé que si les deux tiers des oncologues estiment qu'un traitement doit prolonger la vie de 3 à 6 mois pour constituer un avantage en termes de survie, les payeurs estiment qu'un traitement doit prolonger la survie d'au moins 10 mois pour constituer un avantage en termes de survie. Tant qu'il n'y aura pas de consensus entre tous les intervenants quant à ce qui constitue un avantage, il est probable que le débat autour de l'adoption de ces produits dans le système de santé publique se poursuivra. Et les patients resteront bien malgré eux les victimes de ce débat.

Il semble également y avoir une disparité croissante entre les normes de preuve pour l'approbation réglementaire et celles acceptées par l'ACMTS. Alors que Santé Canada est prêt à accorder un AC-C sur la base de données positives de la phase II, l'ACMTS semble plus réticente, parfois en contradiction avec les recommandations de son propre groupe d'orientation clinique. Bien qu'un tel décalage semble totalement incongru dans le monde moderne où les processus d'approbation des médicaments sont de plus en plus harmonisés au niveau mondial, il est embarrassant pour le Canada que les normes acceptées par Santé Canada (qui a la responsabilité ultime de déterminer l'innocuité et l'efficacité des médicaments) soient considérées comme inacceptables dans l'évaluation des technologies de la santé.

Tel qu'indiqué dans le rapport Visage du cancer du poumon 2019,⁵⁹ de nombreuses thérapies ciblées ont été approuvées (souvent avec un AC-C) par Santé Canada sur la base des résultats d'essais de phase II. Mais trop souvent, ces mêmes données sont ne pas considérées valides par l'ACMTS pour établir un bénéfice clinique net, une étape essentielle pour calculer le rapport coût-bénéfice de tout nouveau produit. Ainsi, les traitements acceptés par Santé Canada au bénéfice des patients sont relégués au purgatoire : techniquement disponibles pour sauver des vies, ils doivent en pratique attendre la fin des essais de phase III pour que les demandes de financement nécessaires puissent être déposées. La situation empire même lorsqu'une demande est jugée valable par l'ACMTS. Selon son rapport annuel 2021-2022, 84 % des recommandations de remboursement pour les produits oncologiques étaient positives.¹⁴⁵ Mais dans les faits, l'ACMTS a reçu 33 demandes de remboursement en 2021.

Parmi celles-ci, une a été retirée, huit ont reçu la recommandation « Ne pas rembourser » et les 24 autres ont reçu la recommandation « Remboursement sous critères cliniques ou conditions ». Chacune de ces 24 recommandations était assortie d'une condition de réduction du prix du médicament.¹⁴⁶

Ces retards d'accès sont considérables et ont d'énormes répercussions. Par exemple, le 15 avril 2016, le pembrolizumab a reçu un AC-C pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 et dont la maladie a progressé après une chimiothérapie contenant des sels de platine.¹⁴⁷ Il a fallu attendre deux ans pour que cette indication soit financée par la plupart des autorités sanitaires provinciales.¹⁴⁸ Sachant que cette maladie aurait entraîné la mort de plus de 21 000 Canadiens en 2020, les obstacles administratifs qui entraînent de tels retards sont scandaleux et embarrassants pour notre pays. À titre de référence, l'approbation aux États-Unis a eu lieu le 4 septembre 2014, ce qui ne fait qu'aggraver l'absurdité des procédures canadiennes.

Autre exemple : le PPEA a émis une recommandation négative pour l'ibrutinib dans le cadre d'une rechute de la macroglobulinémie de Waldenström (MW), un type rare et incurable de lymphome non hodgkinien, malgré l'observation du GOC selon laquelle les résultats observés dans l'essai de phase II non comparatif représentaient une excellente maîtrise de la maladie chez les patients ayant déjà reçu des traitements intensifs. Ils ont également noté que « le traitement de deuxième intention est souvent administré par voie intraveineuse, a une efficacité relativement limitée sur la survie sans progression et peut présenter une toxicité importante, en particulier une myélosuppression. De nouveaux traitements ayant des taux élevés de réponse et de survie sans progression, en particulier des traitements par voie orale, sont hautement souhaitables. »¹⁴⁹ Bien que le CEEP ait noté la capacité de l'ibrutinib à maîtriser les symptômes, avec moins d'effets secondaires toxiques que les traitements disponibles, sous forme de comprimés faciles à prendre à la maison (ce qui est extrêmement important pour les patients), il a cité l'absence d'un essai clinique randomisé de phase III, là où il pensait qu'un tel essai était réalisable, pour justifier la recommandation négative.¹⁵⁰

Mais ici encore une fois, le daratumumab, administré en association avec la dexaméthasone, a reçu une recommandation négative du PPEA dans le cadre d'un traitement de première intention du myélome multiple.¹⁵¹ Une fois de plus, le raisonnement était qu'un essai contrôlé randomisé de phase III serait possible pour déterminer l'efficacité du daratumumab par rapport aux options de traitement disponibles ou aux meilleurs soins de soutien. Et ce, malgré les commentaires des cliniciens et des patients concernés, ainsi que du GOC, selon lesquels un essai comparant le daratumumab aux meilleurs soins de soutien n'était pas réalisable pour des raisons pragmatiques et éthiques. Le GOC a également déclaré qu'il serait contraire à l'éthique de recruter des patients dans un essai comparant le daratumumab aux meilleurs soins de soutien, alors que la toxicité et l'efficacité des meilleurs soins de soutien suggérés s'étaient avérées préjudiciables pour ces patients. Finalement, l'ACMTS a émis une recommandation de « Remboursement sous critères cliniques ou conditions » (oui, la réduction des coûts était l'une des conditions) le 5 mars 2020.¹⁵²

Bien que l'ACMTS indique clairement qu'elle acceptera presque toutes les données dans le cadre d'une présentation, il y a clairement des exceptions à cette règle.

Les exceptions semblent être celles où l'ACMTS détermine que la mise en œuvre d'un essai de phase III n'est pas réalisable. Lorsque les résultats de l'essai de phase II démontrent de façon irréfutable que les personnes traitées ont survécu ou que leur qualité de vie s'est profondément améliorée, il est certainement contraire à l'éthique d'exiger un essai de phase III sans au moins faire une recommandation conditionnelle de remboursement lorsque des preuves préliminaires appropriées d'innocuité et d'efficacité ont été démontrées. La question de savoir comment négocier le prix lorsqu'une telle incertitude à long terme devrait être gérée par l'APP.

6.2.4 Obtenir du financement

Sous réserve d'une recommandation positive de l'ACMTS ou de l'INESSS, assortie de conditions telles qu'un prix approprié, le dossier du médicament est généralement envoyé à l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP). Cette organisation a été créée par le Conseil de la fédération (composé des premiers ministres provinciaux et territoriaux) et, bien qu'elle ne soit pas fondée sur un texte législatif, elle est financée par les provinces et les territoires, et les fonds sont récupérés par le CEPMB. Récemment, l'APP est devenue une entité constituée en société. Il est trop tôt pour déterminer si cette récente constitution aura un impact substantiel sur la manière dont elle effectue son travail, mais elle pourra au moins signer des contrats en son nom propre. L'APP mène des négociations conjointes entre les provinces, les territoires et le gouvernement fédéral pour les médicaments de marque, les médicaments génériques, les produits biologiques et les médicaments biosimilaires au Canada, dans le but d'améliorer l'accès des patients à des options de traitement médicamenteux cliniquement pertinentes et efficaces. L'APP décide si des négociations conjointes pancanadiennes auront lieu pour le produit pharmaceutique et, si c'est le cas, l'une des provinces prendra la direction des opérations. Si un accord est conclu, une lettre d'intention sera signée par le fabricant et l'autorité responsable. Il appartient ensuite à chaque province participante de prendre la décision finale de financer le produit pharmaceutique par le biais de son propre régime public d'assurance-médicaments, puis de conclure avec le fabricant un accord de référencement du produit spécifique à la province.^{153,154} Toutes les négociations sont confidentielles.

Les groupes de patients savent que l'APP négocie généralement des réductions de prix au premier dollar. Elle ne dispose d'aucun mécanisme permettant de renégocier après un certain temps. Comme les traitements oncologiques sont devenus de plus en plus tolérables pour le patient et sont davantage offerts par voie orale, en partie grâce à la révolution de l'oncologie de précision, la nécessité d'un traitement en milieu hospitalier a diminué.

Un tsunami de traitements oncologiques passera par l'APP au cours des prochaines années. Cette situation est problématique. Nous savons que l'APP doit adopter des tactiques de négociation plus nuancées à l'ère de la médecine de précision et de la médecine personnalisée. Il est nécessaire de disposer de données concrètes provenant, d'une part, des participants une fois l'essai terminé et, d'autre part, de personnes qui prennent le médicament sans avoir participé à l'essai. Cela permettra à l'APP de négocier des accords de paiement à la performance et d'autres contrats créatifs, qui prévoient une renégociation après une période raisonnable pour recueillir des données concrètes (DC) à la suite de l'utilisation du traitement dans des conditions réelles.

Les différents organismes gouvernementaux concernés (Santé Canada, l'ACMTS, l'Institut canadien d'information sur la santé, l'APP et les organismes provinciaux de lutte contre le cancer) affirment recueillir des données concrètes, mais rien ne prouve qu'elles recueillent toutes des informations pertinentes, qu'elles les partagent ou les consolident, ou que l'APP utilise ces informations pour élaborer des contrats qui tiennent compte des données des essais de phase II ou des implications de la médecine de précision fondée sur la génétique et les tests compagnons.

Alors que des listes de médicaments gérés existent depuis les années 1990 au Canada, l'adoption des recommandations de l'ACMTS pour guider ces décisions est une approche qui pourrait à la fois retarder et limiter l'accès à ces traitements.^{155,156}

De nombreux autres pays ont développé et adopté d'autres types d'accords de remboursement. Ces accords alignent le remboursement sur des objectifs prédéfinis, qu'ils soient financiers, basés sur la performance ou une combinaison des deux.¹⁵⁷ Ces accords sont populaires auprès des payeurs, car ils réduisent à la fois le risque financier et l'incertitude quant aux résultats d'un traitement, tandis que pour les fabricants, ils permettent de garantir l'accès au marché, en particulier pour les produits et les segments de patients pour lesquels il existe peu de données concrètes, de démontrer la valeur d'un traitement et de faire passer l'attention du payeur du coût à la valeur.¹⁵⁷

Par exemple, les ententes de gestion de lancement (EGL) sont devenues populaires au fil du temps dans l'Union européenne, en particulier en Italie et au Royaume-Uni, en Australie et aux États-Unis (où ils sont communément appelés contrats fondés sur la valeur).¹⁵⁸ Malheureusement, le Canada s'est montré réticent à adopter cette approche, bien que le bureau de l'APP ait confirmé qu'il étudiait la possibilité de conclure des EGL dans le cadre de certaines négociations.¹⁵⁸ L'un des principaux défis à relever au Canada pour l'adoption des EGL est la nécessité de disposer de sources de données complètes pour soutenir l'évaluation de l'EEO. L'absence de tels systèmes de données dans de nombreuses provinces (notamment en Ontario et au Québec) et l'interopérabilité limitée des ensembles de données existants ont été pointées du doigt comme un obstacle majeur à la négociation des EGL.¹⁵⁷ Cela a pour conséquence d'entraîner des retards supplémentaires dans l'accès à des traitements qui pourraient sauver la vie de nombreuses personnes atteintes d'un cancer au Canada.



6.3 Compétences provinciales et territoriales

6.3.1 Intervenants provinciaux et territoriaux des soins oncologiques

Le chevauchement et la redondance qui caractérisent les soins oncologiques canadiens et les voies de remboursement se poursuivent au niveau des provinces et des territoires.

Les services de cancérologie relèvent de la compétence de chaque ministère provincial de la santé et sont souvent mis en œuvre par les organismes provinciaux de lutte contre le cancer (Tableau 1). Ces organismes s'efforcent de réduire le fardeau du cancer en plaidant en faveur d'une meilleure qualité de soins et de services pour toutes les personnes admissibles au Canada qui sont touchées par un cancer dans leur province respective, en coordonnant leurs activités par l'intermédiaire de l'Association canadienne des agences provinciales du cancer (ACAPC). Cet organisme offre aux dirigeants des systèmes de lutte contre le cancer du Canada un forum leur permettant de discuter, d'apprendre et de collaborer sur les questions importantes se rapportant à la prestation des soins en cancérologie au Canada.

Bien que chaque province et territoire soit autonome et mette en œuvre son propre plan stratégique et ses propres priorités, l'ACAPC s'est engagée à travailler au-delà des frontières provinciales, disciplinaires et organisationnelles, afin de mettre en place un système de cancérologie durable, efficace et sécuritaire. Cela a donné lieu à un certain nombre d'initiatives, notamment :

- L'Initiative pancanadienne sur le financement durable des médicaments contre le cancer. L'ACAPC travaille avec l'ACMTS, l'INESSS et l'APP pour s'assurer que les patients canadiens continuent d'avoir accès à des traitements novateurs et efficaces contre le cancer et que notre système de lutte contre le cancer optimise les sommes investies.
- Lignes directrices régissant l'utilisation et la manipulation sécuritaires des médicaments oraux pour le traitement du cancer (2016). La généralisation des traitements anticancéreux par voie orale, qui permet aux patients de s'administrer eux-mêmes leurs traitements, a mis en évidence la nécessité de mettre en place des processus normalisés et des mesures de protection pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination de ces produits chimiques souvent toxiques, que ce soit dans les pharmacies communautaires ou par les patients et leurs proches aidants.
- Élargir l'accès au dépistage du cancer du poumon. L'ACAPC et le PCCC ont collaboré à l'élaboration d'une analyse de rentabilisation normalisée du dépistage d'un cancer du poumon afin de faciliter la planification et la prise de décisions au niveau des administrations pour la mise en œuvre de programmes organisés de dépistage d'un cancer du poumon à l'échelle provinciale. D'ici 2023, l'ACAPC et le PCCC auront établi que le système est prêt à mettre en œuvre des programmes organisés de dépistage d'un cancer du poumon en tirant parti de l'expertise pancanadienne en matière d'essais de dépistage d'un cancer du poumon et en tirant parti de l'expérience de mise en œuvre des programmes antérieurs de dépistage d'un cancer du sein, d'un cancer colorectal et d'un cancer du col de l'utérus.
- Grâce à la création du Systemic Therapy Safety Council en 2007, l'ACAPC a eu un impact marqué sur l'amélioration de la sécurité des patients en créant des lignes directrices pour l'élaboration d'ordonnances préimprimées de chimiothérapie ambulatoire et en soutenant les systèmes nationaux de déclaration des incidents liés aux médicaments et aux radiothérapies.

Tableau 1 . Autorités et organismes des gouvernements provinciaux et territoriaux chargés de fournir des soins aux personnes atteintes d'un cancer.

Autorité sanitaire provinciale/territoriale	Organismes et programmes provinciaux/territoriaux de lutte contre le cancer
Ministère des Services de santé de la Colombie-Britannique	British Columbia Cancer Agency
Ministère de la Santé et des Affaires sociales du Yukon	L'hôpital général de Whitehorse coordonne les soins et les traitements pour les personnes atteintes d'un cancer au Yukon
Services de santé Alberta	Cancer Control Alberta – Services de santé Alberta
Santé et Services sociaux des Territoires du Nord-Ouest	La majorité des patients des T.N.-O. sont orientés vers le Cross Cancer Institute d'Edmonton (Alberta).
Ministère de la Santé de la Saskatchewan	Saskatchewan Cancer Agency
Santé Manitoba	CancerCare Manitoba
Ministère de la Santé du Nunavut	Les habitants du Nunavut ont accès aux soins contre le cancer dans les provinces voisines
Ministère de la Santé et des Soins de longue durée	Action Cancer Ontario
Ministère de la Santé et des Services sociaux	Direction québécoise de Cancérologie
Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick	Réseau du cancer du Nouveau-Brunswick
Ministère de la Santé et du Bien-être de la Nouvelle-Écosse	Cancer Care Nova Scotia
Ministère de la Santé et du Bien-être de l'Île-du-Prince-Édouard	Centre de traitement du cancer de l'Île-du-Prince-Édouard
Ministère de la Santé et des Services communautaires de Terre-Neuve-et-Labrador	Eastern Health Cancer Care, Terre-Neuve-et-Labrador

Tableau 2. Autorités fédérales et provinciales chargées de l'assurance maladie des autochtones et critères d'admissibilité

Autorité fédérale et provinciale chargée de l'assurance maladie des autochtones	Admissibilité
Programme des services de santé non assurés (SSNA) ¹²⁵	<p>Un client admissible doit résider au Canada et répondre à l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • être une personne des Premières Nations qui est inscrite en vertu de la Loi sur les Indiens (communément appelée « Indien inscrit »); • être un Inuit reconnu par une organisation inuite de revendication territoriale; ou • être un enfant âgé de moins de 18 mois dont l'un des parents est un membre inscrit des Premières Nations ou un Inuit reconnu.
First Nations Health Authority (FNHA) ¹⁵⁹	L'admissibilité s'étend à tous les membres des Premières Nations qui résident en Colombie-Britannique (à l'exclusion des personnes qui reçoivent des prestations de santé par l'intermédiaire d'une organisation des Premières Nations en vertu d'accords d'autonomie gouvernementale avec le Canada).
Programme des services de santé non assurés du gouvernement du Nunatsiavut ¹⁶⁰	Offert aux bénéficiaires de l'accord sur les revendications territoriales des Inuits du Labrador
Programme des services de santé non assurés/non-assurés du Nunavik ¹⁶⁰	Offert aux bénéficiaires de la Convention de la Baie James et du Nord québécois

6.3.2 Programmes publics d'assurance-médicaments provinciaux et territoriaux

L'ACMETS fournit des recommandations aux provinces et aux territoires concernant le remboursement des médicaments. Les provinces et les territoires peuvent alors décider de participer ou non aux négociations de l'APP. Ceux qui y participent ne sont pas tenus d'inscrire les médicaments au prix négocié une fois les négociations terminées (ou à tout moment). Cette situation a conduit à une description disparate de la couverture des médicaments à travers le pays. Tel que mentionné précédemment, les provinces (à l'exception de l'Ontario) disposent de leurs propres organismes de lutte contre le cancer, qui fournissent également des conseils sur cette question. L'une des différences les plus surprenantes est le fait que l'Ontario et certaines provinces de l'Atlantique n'inscrivent pas les médicaments anticancéreux oraux sur la liste des médicaments couverts, alors que toutes les autres provinces le font. Il s'agit là d'une des anomalies que certains espèrent voir résolues par le régime national d'assurance-médicaments (voir ci-dessous).

La question de l'assurance qualité des tests compagnons se pose également. Compte tenu de l'importance de leurs résultats, il est nécessaire de garantir la fiabilité et la qualité des tests afin de maximiser le bénéfice du médicament associé. La fiabilité et la qualité des tests peuvent être

assurées par la mise en place d'un cadre efficace pour les activités des laboratoires cliniques, les tests médicaux et les instruments de diagnostic.

Les hôpitaux et les laboratoires privés qui proposent des tests génétiques sont soumis à des réglementations provinciales régissant le fonctionnement, l'accréditation et le contrôle de la qualité des laboratoires. Cependant, les importantes variations de cadre réglementaire entre les différentes provinces et territoires constituent une préoccupation croissante, notamment en raison de l'absence de lignes directrices nationales en matière d'harmonisation et de bonnes pratiques.¹⁶¹ Un autre enjeu connexe réside dans la clarification des implications juridiques, pour les établissements de santé canadiens et leurs laboratoires, de l'utilisation de tests compagnons exclusifs ou de tests équivalents mis au point par les laboratoires, notamment en ce qui a trait aux utilisations indiquées et non indiquées sur l'étiquetage de ces tests.¹⁶¹

Il conviendrait, dans ce contexte, d'offrir des services de pathologie adéquats et spécialisés pour l'analyse des échantillons afin de déterminer les traitements personnalisés et de précision les plus appropriés en fonction du patient.

6.3.3 Rôle des assurances privées dans la couverture des traitements anticancéreux

Le remboursement des médicaments est également pris en charge par certaines sociétés privées d'assurance et certains régimes privés d'assurance-médicaments (pour les personnes qui peuvent souscrire une telle assurance). Avec la migration vers les médicaments oncologiques administrés dans la collectivité et le prix élevé de ces traitements, ces médicaments onéreux ont commencé à représenter une part croissante des dépenses.¹²³

Les régimes privés d'assurance-médicaments ont réagi en mettant en place leurs propres processus de contrôle (p. ex., le programme Veille Médicaments de Manuvie guidé par l'ETS de l'ACMETS).^{162,163} Or, ces ententes d'inscription de médicaments ne font qu'entraver davantage l'accès aux traitements qui pourraient sauver la vie de nombreux Canadiens atteints d'un cancer. Il existe également des inefficacités inhérentes à la couverture des médicaments par les assurances privées, qui seront abordées plus en détail dans la prochaine section.

6.3.4 Le débat sur le régime national d'assurance-médicaments

Le système de santé publique du Canada a considérablement évolué depuis que Tommy Douglas a mis en place le premier programme provincial d'assurance-hospitalisation. En 1964, la Commission royale d'enquête sur les services de santé a recommandé que le Canada mette en place un programme public universel d'assurance-médicaments après l'introduction de la couverture universelle des soins médicaux (cette dernière ayant été mise en place par Lester B. Pearson en 1966). En 1997, le Forum national sur la santé, présidé alors par le premier ministre Jean Chrétien, a réaffirmé cette recommandation, tout comme la commission Romanow en 2002.¹⁶⁴ Toujours en 2002, le Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie recommandait, dans son rapport sur l'état du système de soins de santé au Canada, l'introduction d'une couverture des médicaments onéreux et a également demandé au gouvernement fédéral de travailler en étroite collaboration avec les provinces et les territoires afin d'établir une liste nationale unique des médicaments couverts. En 2018, le Comité permanent de la santé de la Chambre des communes a, dans un rapport intitulé Un régime d'assurance-médicaments universel pour tous les Canadiens : une nécessité, commandé une étude au Bureau du directeur parlementaire du budget afin d'examiner les économies potentielles liées à un régime national d'assurance-médicaments. Cette étude a révélé que, si ce régime était mis en œuvre, il pourrait réduire les dépenses annuelles totales liées aux médicaments d'ordonnance de 4,2 milliards de dollars.

En 2019, le Conseil consultatif sur la mise en œuvre d'un régime national d'assurance-médicaments a publié son rapport final intitulé Une ordonnance pour le Canada : l'assurance-médicaments pour tous.¹¹⁹

Ce rapport contient 60 recommandations portant sur les principes de l'assurance-médicaments, les conditions de couverture, la collaboration du gouvernement, l'engagement des autochtones, la création d'une agence canadienne des médicaments, l'élaboration et la mise en œuvre d'une liste nationale des médicaments assurés (en commençant par les médicaments essentiels),



Nous encourageons le gouvernement à adopter un régime national d'assurance-médicaments au moyen d'une nouvelle loi qui englobera les cinq principes fondamentaux établis dans la Loi canadienne sur la santé :¹¹⁴

Universel : tous les résidents du Canada doivent avoir un accès égal au régime national d'assurance-médicaments;

Intégral : le régime national d'assurance-médicaments doit fournir une vaste gamme de traitements sécuritaires, efficaces et fondés sur des données probantes;

Accessible : l'accès aux médicaments d'ordonnance doit être basé sur un besoin médical et non sur la capacité de payer;

Transférable : les avantages du régime national d'assurance-médicaments doivent être transférables dans l'ensemble des provinces et des territoires lorsque les gens voyagent ou déménagent;

Public : le régime national d'assurance-médicaments doit être financé et administré par une autorité publique.

une stratégie nationale sur la prescription et l'utilisation appropriées des médicaments et sur les médicaments coûteux utilisés pour traiter les maladies rares, le financement du régime national d'assurance-médicaments, le cadre législatif, le soutien à la transition vers une liste nationale des médicaments assurés, les technologies de l'information et les données sur les médicaments, ainsi que les mesures fédérales de soutien.

Le rapport donne un aperçu frappant de la situation fragmentée, inégale et inéquitable de la couverture des médicaments au Canada :

- Les Canadiens ont dépensé 34 milliards de dollars pour des médicaments d'ordonnance en 2018, soit plus que le montant dépensé pour les médecins.
- Le financement des médicaments repose sur une mosaïque confuse de plus de 100 programmes d'assurance-médicaments gouvernementaux et de plus de 100 000 régimes privés d'assurance-médicaments. Malgré cela, environ 7,5 millions de Canadiens n'ont pas d'assurance-médicaments ou ont une assurance insuffisante pour couvrir leurs besoins en médicaments.
- Environ 60 % des Canadiens sont affiliés à des régimes privés d'assurance-médicaments (principalement des régimes d'employeur), mais ces régimes ne couvrent que 36 % des dépenses totales du système pour les médicaments d'ordonnance, en partie parce que les travailleurs canadiens sont plus jeunes et en meilleure santé.
- Seuls 27 % des employés à temps partiel bénéficient d'une assurance maladie. Ce constat est particulièrement pertinent avec l'explosion de l'économie à la demande : les personnes les plus susceptibles de travailler à temps partiel ou dans des fonctions contractuelles (les femmes, les personnes à faible revenu et les jeunes) sont moins susceptibles de bénéficier de prestations de santé.
- Un Canadien sur cinq a du mal à payer ses médicaments sur ordonnance. Et nombreux sont ceux qui bénéficient d'une assurance grâce aux quotes-parts, aux coassurances et aux franchises.

- Trois millions de personnes ne peuvent remplir leurs ordonnances par manque de moyens. Parmi eux, 38 % bénéficient d'une assurance privée et 21 % d'une assurance publique, mais celles-ci ne couvrent pas suffisamment le coût des médicaments pour les rendre abordables.
- Un million de Canadiens réduisent leurs dépenses de nourriture et de chauffage pour pouvoir payer leurs médicaments. Nombreux sont ceux qui contractent des emprunts, voire hypothèquent leur maison.
- Le système actuel est intrinsèquement inefficace. Les coûts administratifs sont généralement trois fois plus élevés dans le secteur privé que dans le secteur public, et cet écart s'est accentué au fil du temps. Entre ces coûts administratifs plus élevés et le montant des bénéfices, l'assurance privée ajoute des coûts considérables à un secteur déjà onéreux.

Il en résulte donc un système incohérent où trop de personnes sont laissées pour compte. Cela se traduit par une mauvaise santé et des coûts plus élevés pour le système de santé, notamment en raison des visites supplémentaires chez le médecin et dans les hôpitaux, conséquence du manque d'accès aux médicaments. Une étude récente s'est penchée sur ce qui se passerait si l'on supprimait le coût des médicaments pour trois maladies seulement : le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections respiratoires chroniques. Conclusion de l'étude : il y aurait 220 000 visites en moins aux services d'urgence et 90 000 hospitalisations en moins par année, soit une économie potentielle de 1,2 milliard de dollars par an.

Outre une feuille de route détaillée et une série de recommandations, le rapport comprend également un calendrier de mise en œuvre, dont les principales étapes étaient prévues pour 2022 (Figure 10). En départ de la pandémie, les signes d'action sont rares, voire inexistant, à ce jour.

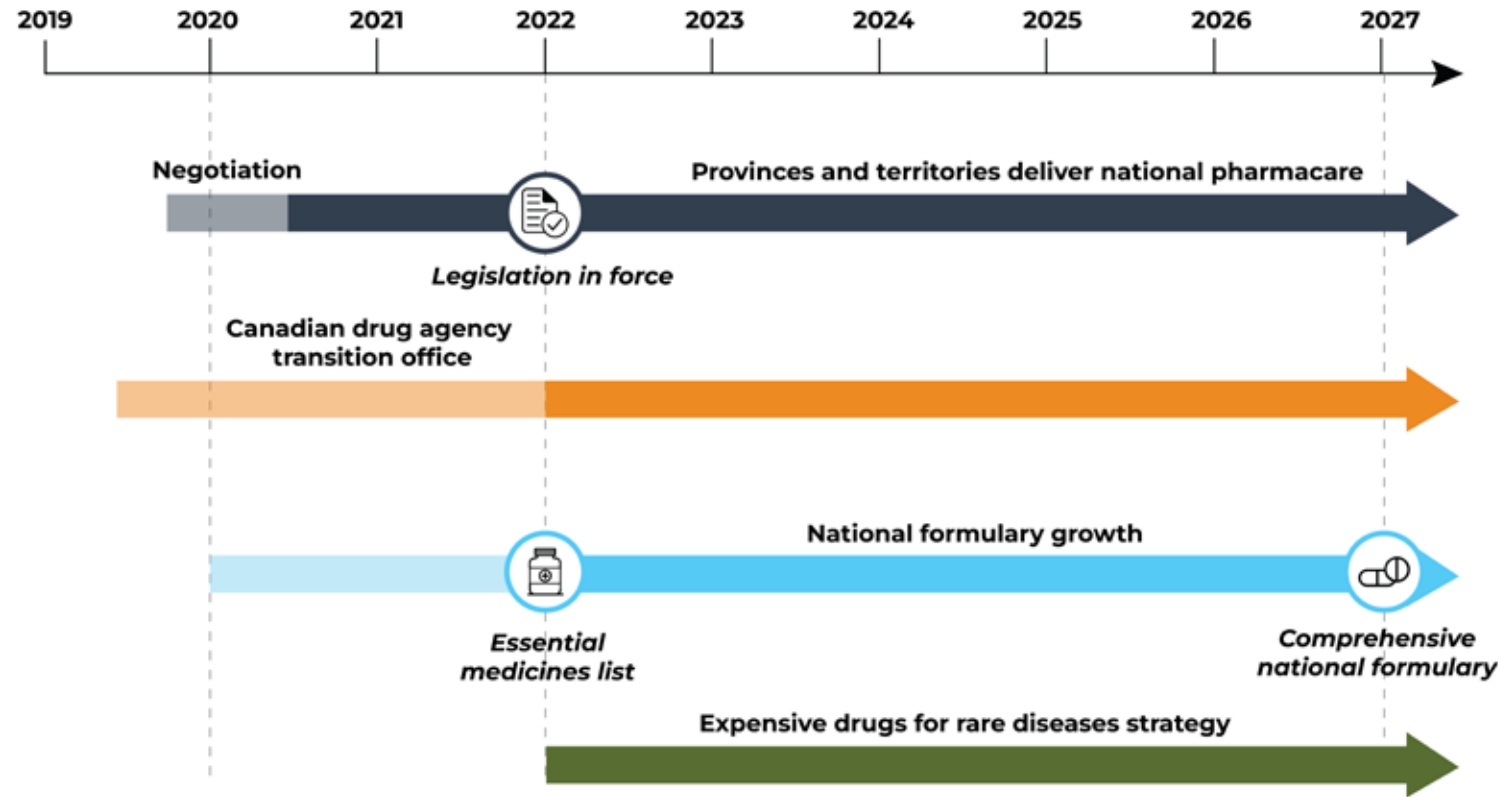


Figure 10. Calendrier de mise en œuvre du régime d'assurance-médicaments, tel que présenté dans le rapport final Un régime d'assurance-médicaments universel pour tous les Canadiens : une nécessité.¹¹⁹

Tous les pays développés dotés d'un système de santé universel, à l'exception du Canada, offrent une couverture universelle des médicaments d'ordonnance essentiels. Bien que 35 millions de dollars aient été alloués en 2019 à Santé Canada pour créer un Bureau de transition vers l'Agence canadienne des médicaments chargé de travailler

avec les provinces, les territoires et d'autres partenaires à l'élaboration d'une vision et d'un mandat pour l'Agence canadienne des médicaments, il reste à voir combien de temps encore les Canadiens devront attendre pour le lancement d'un programme national d'assurance-médicaments.¹⁶⁵

7. Incitations économiques au remboursement de la médecine personnalisée

Tel qu'indiqué à la section 6 ci-dessus, plusieurs raisons importantes motivent le fait que les payeurs publics et privés devraient envisager de rembourser les nouveaux médicaments, les médicaments innovants et les tests compagnons. Bien entendu, cela n'est probablement pas réalisable dans le cadre du budget actuel en santé des provinces. Présentement, un pourcentage de chaque budget de santé est alloué à différents domaines, comme les hôpitaux, les médecins, l'administration et les médicaments. Nous avons plutôt besoin d'un système de soins de santé fondés sur la valeur reposant sur une approche de financement de la population et regroupant les services nécessaires à chaque population plutôt que de forcer les gens à s'adapter au modèle de financement existant. L'ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measures) soutient fermement cette approche au niveau international, avec un certain succès. Au Canada, le Conference Board du Canada se fait le champion de cette approche, tout comme les groupes de patients en oncologie lors du sommet national Les patients redéfinissent l'avenir des soins de santé au Canada. Récemment, le Conference Board du Canada a collaboré avec le Centre de cancérologie Segal de l'Hôpital général juif (HGJ) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal pour explorer les possibilités d'améliorer la collecte

et l'utilisation systématiques des résultats déclarés par les patients (RDP) afin de soutenir les soins aux patients et l'excellence clinique, en mettant l'accent sur les personnes atteintes d'un cancer colorectal. Le rapport reconnaît que la mise en œuvre des RDP (un des principaux piliers des soins de santé fondés sur la valeur) est une entreprise organisationnelle importante nécessitant l'implication d'équipes de soins, de patients, de représentants de la population, de technologies de l'information intégrées et de services de soutien. Mais lorsque les équipes de soins utilisent les RDP, elles facilitent les soins axés sur le patient et favorisent un meilleur engagement entre le patient et son équipe de soins. Au niveau de l'organisation et du système, l'agrégation des RDP peut faciliter la prise de décision concernant les services et les trajectoires des patients.

8. Recommandations pour relever les défis de l'accès équitable et en temps opportun, de l'accessibilité financière et de la prescription appropriée au Canada

Le Canada commence à s'adapter et à tirer parti des possibilités offertes par l'oncologie de précision, mais trop souvent, le rythme du changement est à la traîne par rapport à d'autres territoires de compétences similaires dans le monde. Les systèmes de santé canadiens n'évoluent certainement pas au même rythme que l'innovation et que les besoins des patients.

Bien que la participation de toutes les provinces et de tous les territoires à l'APP soit bien accueillie, leur capacité à se retirer du processus décisionnel ne l'est pas. De même, le chevauchement évident entre le mandat de l'ACMST et les changements proposés au CEPMB semble au mieux illogique et au pire inefficace et inutile.

L'initiative conjointe de l'ACMST et du NICE constitue peut-être un progrès, mais elle ne fait en fait que révéler les différences entre les ETS plutôt que de s'y attaquer



En quoi les soins de santé fondés sur la valeur consistent-ils?

L'accent a été mis sur la réduction des coûts à court terme et sur la lutte pour savoir qui paie quoi. Le problème est qu'un grand nombre de stratégies, de structures organisationnelles et de pratiques ne sont pas suffisamment axées sur la valeur pour le patient. Le principal problème auquel le système est confronté aujourd'hui n'est pas d'ordre technologique, mais plutôt d'ordre administratif.

Les soins de santé fondés sur la valeur offrent une nouvelle vision du système de soins de santé dans laquelle chaque intervenant se concentre sur l'amélioration de la valeur pour les patients en fonction de l'argent investi.

La valeur doit être mesurée en fonction du patient, et non en fonction du régime de santé, de l'hôpital, du médecin ou de l'employeur. En mesurant la valeur pour les patients, les résultats sont multidimensionnels et bien plus complexes que la simple survie. Le temps de rétablissement, le retour au travail et les facteurs de qualité de vie, notamment l'indépendance, la douleur, l'amplitude des mouvements et le bien-être émotionnel au cours du processus de soins, sont autant de facteurs qui comptent. Lors de l'évaluation de la valeur, les résultats et les coûts doivent être mesurés sur l'ensemble du cycle de soins, y compris la réadaptation, et pas seulement pour des interventions ou des procédures isolées. Cela doit se faire au niveau des conditions médicales, car c'est la seule façon de comparer directement les résultats et les coûts pour déterminer la valeur.

Se contenter de minimiser les coûts n'est pas le bon objectif et conduira à des résultats contre-productifs. L'élimination du gaspillage et des services inutiles est bénéfique, mais les économies doivent résulter de véritables gains d'efficacité et non d'un transfert de coûts, d'une restriction des soins (rationnement) ou d'une réduction de la qualité.

Les nouvelles technologies médicales offrent la possibilité d'améliorer considérablement la valeur des soins de santé. Plus importantes encore seront les nouvelles façons d'organiser, de mesurer et de gérer la prestation des soins de santé tout au long du cycle de soins.

Source : Porter et al. 2006.²



Alors que l'oncologie de précision se rapproche du Saint Graal consistant à transcender les approches traditionnelles pour des populations de patients spécifiques, les exigences en matière d'ETS doivent refléter cette révolution et tenir compte de la valeur des coûts directs et indirects associés au traitement d'un cancer dans sa formule de remboursement et son modèle de prise de décision. Ceci est particulièrement pertinent au Canada, où les déplacements vers le centre de cancérologie le plus proche représentent un fardeau important pour les personnes vivant dans des communautés éloignées.

L'un des principes fondamentaux de la mise en œuvre de l'oncologie de précision est la thérapie ciblée pour les patients qui peuvent en bénéficier. Ce principe doit être équilibré par un consensus sur ce qui constitue un bénéfice acceptable et sur la définition de futilité. Il existe des divergences évidentes entre deux acteurs clés, les payeurs et les oncologues, en ce qui concerne la définition d'un bénéfice acceptable et la décision de l'un ou l'autre de ces acteurs, qui doivent être résolues. Le point de vue des patients sur les rapports raisonnables entre les avantages, les inconvénients et l'incertitude est primordial.

L'oncologie de précision est une technologie perturbatrice et son adoption nécessitera inévitablement le développement de nouveaux modèles de services avec une redéfinition des compétences et des responsabilités professionnelles. Les normes professionnelles devront évoluer au même rythme si nous voulons renforcer les capacités pourvues de ces nouvelles compétences, sans parler du respect de l'investissement déjà important que les professionnels de la santé ont consenti pour atteindre leur niveau actuel de connaissances et d'expérience. La formation professionnelle continue sera essentielle pour que tous les intervenants restent au fait de l'évolution du paysage thérapeutique.

Cette formation est synonyme d'effondrement des structures de financement établies et de réorientation des fonds pour refléter l'évolution des paradigmes thérapeutiques. La réaffectation des fonds devrait également refléter la tendance à l'utilisation de médicaments anticancéreux administrés par voie orale au domicile du patient. Il est inconcevable qu'un modèle de financement jugé acceptable lors de la mise en place des soins de santé universels il y a plus de 50 ans puisse être considéré comme approprié à l'ère moderne.

Puis, il y a les données. Si les tests de diagnostic validés ouvrent la voie à la médecine de précision, la collecte de données concrètes et leur analyse rigoureuse sont le fondement de la détermination de la valeur et, par conséquent, du soutien aux nouvelles approches des accords de financement. Haïti, le Rwanda, le Malawi et le Lesotho disposent d'un système de dossiers médicaux électroniques efficace, ce qui n'est pas le cas des provinces les plus peuplées du Canada.¹⁶⁶ En l'absence de données concrètes justifiant le remboursement, pourquoi les sociétés pharmaceutiques souhaiteraient-elles introduire leurs produits ici? Sans données concrètes, comment pourrions-nous relever des défis tels que le ceux du séquençage des traitements et des polythérapies dans un environnement thérapeutique de plus en plus complexe? Sans données concrètes, les Canadiens doivent s'en remettre à d'autres sources, telles que l'Australie, pour obtenir des preuves de l'efficacité réelle des nouveaux traitements.⁸¹ L'éthique d'un tel mépris délibéré de ce qui est désormais la norme dans le monde développé, combiné à l'insistance rigide sur des données complètes pour soutenir l'accès, doit faire l'objet d'une sérieuse réflexion.

Les recommandations particulières sont les suivantes

- 1. Les recommandations particulières sont les suivantes** – Santé Canada doit simplifier ce processus en supprimant les étapes redondantes ou inutiles.
- 2. AC-C** : Il devrait s'agir de l'approche standard d'approbation des médicaments utilisée par Santé Canada pour les médicaments oncologiques.
- 3. Exiger des essais de phase IV** – Santé Canada doit imposer, comme condition à l'autorisation de mise sur le marché, que les fabricants suivent les patients dans le cadre d'essais réalisés après les autorisations de phase II ou de phase III, tout au long du cycle de vie de l'utilisation.
- 4. Accès aux médicaments pour des raisons humanitaires par l'intermédiaire des fabricants** – L'ACMETS doit conditionner l'approbation d'un essai de médicament en oncologie à l'attribution d'un certain nombre de places d'accès humanitaire aux médicaments à des patients qui ne répondent pas aux critères d'admissibilité de l'essai.
- 5. Évaluation des tests compagnons** – Ceux-ci doivent être intégrés aux traitements oncologiques dans les examens des systèmes de santé relatifs aux médicaments et aux produits biologiques, plutôt que d'être traités comme une approbation distincte gérée séparément.
- 6. Pathologistes** – Des ressources suffisantes et spécialisées doivent être allouées à la pathologie pour garantir un diagnostic et un traitement appropriés à l'ère de la médecine de précision et des traitements personnalisés.
- 7. Approbation des essais de phase II** – L'ACMETS et l'INESSS devraient accepter les demandes comportant des données de phase II et fournir une recommandation conditionnelle d'approbation lorsque les données préliminaires sur l'innocuité et l'efficacité appuient cette décision, sous réserve de la conclusion d'une entente satisfaisante sur les prix. Les avantages, les inconvénients et l'incertitude liés aux maladies chroniques graves et potentiellement mortelles sont très différents de ceux des autres populations de patients. Ils doivent être élaborés avec des groupes de patients et utilisés plutôt que les mesures standards d'année de vie pondérée par la qualité.
- 8. Activités du CCMMA à l'ACMETS** – L'ACMETS doit collaborer avec les groupes de patients et tous les autres intervenants pour assurer la transparence de ce processus, ainsi qu'une consultation complète sur les algorithmes à utiliser dans le cadre de ce processus. Un engagement important des patients est nécessaire à tous les niveaux de prise de décision.
- 9. Stratégie pour les maladies rares** – En 2019, Santé Canada a annoncé son engagement à élaborer une stratégie nationale détaillée et une voie distincte pour le financement et l'accès aux médicaments coûteux pour les maladies rares. La stratégie devait être mise en œuvre d'ici 2022.

- 10. Négociations de l'APP – L'APP, qui est maintenant un organisme distinct, doit travailler avec l'ACMTS et d'autres intervenants à l'élaboration d'un processus de négociation qui implique le partage des risques, le paiement à la performance, les ententes de gestion de lancement et d'autres conditions qui assureront une reconnaissance appropriée des problèmes éthiques liés au fait de refuser des médicaments efficaces aux patients, ainsi que la nécessité de partager les coûts et de renégocier après des périodes raisonnables tout au long du cycle de vie du médicament ou du produit biologique. Pendant les négociations, l'APP et le fabricant doivent mettre au point un processus garantissant le partage des coûts afin que les patients obtiennent des traitements pendant la période de négociation.**
- 11. Réinvestissement des économies dans le budget alloué aux médicaments –** Les économies réalisées grâce aux mesures de maîtrise des coûts, y compris les stratégies de remboursement des médicaments biosimilaires et des médicaments génériques en oncologie, devraient être réinvesties dans le budget alloué aux médicaments oncologiques.
- 12. Données concrètes (DC –** Tous les intervenants qui recueillent des données concrètes doivent être convoqués par les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec des groupes de patients, afin d'élaborer une stratégie commune pour définir les DC, élaborer un processus dirigé par les patients pour déterminer les DC à recueillir, déterminer comment relier les sites de DC, et déterminer les ressources nécessaires, ainsi que toute autre tactique requise.
- 13. Engagement des payeurs privés –** Les payeurs privés devraient élaborer leur propre stratégie et leurs propres méthodes de négociation des prix en fonction de leur modèle d'entreprise, indépendamment du modèle public de l'APP.
- 14. Soins de santé fondés sur la valeur –** Le gouvernement fédéral doit organiser un sommet en partenariat avec des groupes de patients, incluant les provinces et tous les autres intervenants concernés, afin d'élaborer une stratégie visant à améliorer la vie des patients grâce à des soins de santé fondés sur la valeur, ainsi que des tactiques pour réaliser cette transformation des systèmes de santé.
- 15. Régime national d'assurance-médicaments –** Le gouvernement fédéral doit collaborer avec les représentants de patients et les autres intervenants concernés pour veiller à ce que la conception du régime national d'assurance-médicaments n'ait pas pour conséquence que les personnes admissibles à une assurance-médicaments au Canada soient moins bien couvertes qu'elles ne le sont aujourd'hui.
- 16. Harmonisation des systèmes de soins de santé –** Les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec les groupes de patients, devraient convoquer un groupe de travail multilatéral chargé d'élaborer une stratégie d'évaluation des systèmes de santé dans l'ensemble des provinces afin de garantir l'harmonisation, ainsi que l'absence de duplication et d'inefficacité dans l'ensemble de ces systèmes.
- 17. Déterminants sociaux de la santé–** Les gouvernements fédéral et provinciaux, en partenariat avec des groupes de patients, devraient convoquer un groupe de travail multilatéral chargé d'élaborer une stratégie d'évaluation des systèmes de santé dans l'ensemble des provinces afin de garantir l'harmonisation et la coopération permanente avec les ministères responsables des déterminants sociaux de la santé.
- 18. Recherche en oncologie de précision –** Les nations autochtones doivent exercer, étendre et utiliser leur souveraineté en vertu des droits issus des traités pour créer des politiques permettant aux populations autochtones d'accéder à des systèmes de santé qui offrent des options d'oncologie de précision, incluant les compositions pharmaceutiques anticancéreuses émergentes, de la prévention à la survie. Les nations autochtones doivent être à l'avant-garde de la recherche clinique sur le cancer dans les instituts et les centres de recherche sur le cancer. Ce faisant, des décisions éclairées pourront être prises pour participer à des essais cliniques novateurs afin de déterminer si la science, les médicaments, les processus et les technologies émergents sont efficaces pour leurs nations, et pour l'amélioration de la qualité de vie des patients et des communautés. Une autre recommandation en matière d'oncologie de précision serait d'apporter des changements de politique dans le domaine de la cancérologie pédiatrique. Dans presque tous les pays du monde, il existe davantage de mécanismes de paiement, de couverture et de soutien pour des éléments tels que les soins pédiatriques que pour les populations adultes. Il en va probablement de même pour les médicaments d'oncologie pédiatrique et les accords politiques, et une bonne première étape consisterait à examiner les mécanismes de paiement pour les traitements d'oncologie de précision, de même que pour la recherche.
- 19. Recherche internationale –** Il est également possible de travailler dans un contexte international entre des instituts de recherche internationaux (à l'étranger) ou par l'intermédiaire d'organisations telles que les Nations unies ou l'Organisation mondiale de la santé avec des nations autochtones souveraines. Les recommandations partagées par des organisations non gouvernementales, telles que l'Organisation mondiale de la santé et d'autres organisations non gouvernementales, réalisent souvent des études exploratoires dans des pays à revenu faible ou intermédiaire à l'échelle internationale. Ces organisations pourraient travailler indépendamment avec les gouvernements souverains des Premières Nations, inuits et métis à la mise en place d'une infrastructure de recherche en médecine afin d'orienter l'élaboration de solutions sur mesure dirigées de manière indépendante par les gouvernements autochtones.
- 20. Consultation des tribus et des bandes –** L'évaluation structurée et opportune des besoins, l'examen des politiques et les consultations entre gouvernements sont des étapes importantes pour les domaines émergents tels que l'oncologie de précision. La répartition des compétences entre la couverture médicale dans les réserves (fédérale pour les nations souveraines) et la province (pour les populations autochtones hors réserve) a créé des lacunes dans l'accès aux services de santé, et potentiellement dans l'inclusion d'essais cliniques ou de processus d'oncologie de précision. Pour remédier à ces disparités en matière de santé et de traitement, il est essentiel d'instaurer une couverture universelle et, plus important encore, une parité dans les processus par le biais d'une consultation tribale permanente et intergouvernementale assortie d'objectifs structurés et de délais d'exécution.

21. Programmation en fonction du genre – La planification de l'égalité des genres pour l'oncologie de précision doit être revue et incluse dans les prochaines étapes des soins cliniques et de la recherche. Par exemple, les cancers du col de l'utérus semblent être un des domaines d'intérêt pour la prévention et le traitement au sein des peuples des Premières Nations en raison des taux d'incidence et de mortalité plus élevés d'un cancer du col de l'utérus. D'autres domaines de prévention comprennent les préoccupations liées aux cancers du poumon, colorectal et du foie. Ainsi, les recommandations comprennent l'examen et la prise en compte de l'oncologie de précision dans le cadre de l'oncologie préventive, qui devrait inclure tous les genres, y compris les points de vue des membres de la communauté bispirituelle (LGBTQ+).

22. Environnement et contextes historiques – La recherche doit également examiner comment l'oncologie de précision est influencée par d'autres facteurs de risque de cancer, notamment les expositions, les comportements ou d'autres caractéristiques individuelles susceptibles de favoriser l'apparition d'un cancer. Ces facteurs comprennent notamment l'accès général aux soins, l'infrastructure communautaire (géographique, réserve ou non, urbaine, suburbaine, à proximité de sites de déchets environnementaux) et les effets durables du colonialisme (traumatismes historiques). Il s'agit là de caractéristiques importantes dont il faudra tenir compte dans les recherches à venir, au même titre que leur influence sur le contexte global de l'oncologie de précision et le continuum des soins en cancérologie.

9. Conclusion

L'oncologie de précision, qui n'en est encore qu'à ses balbutiements, est déjà en train de transformer notre approche au traitement d'un cancer. Pour l'instant, les thérapies « pionnières » semblent excessivement coûteuses et font peser un fardeau excessif sur le système de santé. Des préoccupations similaires avaient également été soulevées lorsque les statines ont été mises sur le marché, lorsque les maladies cardiaques étaient la principale cause de décès au Canada et lorsque les patients ayant subi un pontage aortocoronarien remplissaient les hôpitaux partout au pays. Aujourd'hui, c'est au tour du cancer. Et cette fois-ci, cela se fera avec précision.



10. Références

1. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee in collaboration with the Canadian Cancer Society; Statistics Canada and the Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics 2021. Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2021. (<https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-en-final.pdf>). Accessed on 15 September 2023.
2. Porter M, Teisberg E. Redefining Health Care: Creating Value-based Competition on Results. Boston, MA: Harvard Business School Press, 2006.
3. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329-33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
4. Verrill M. Chemotherapy for early-stage breast cancer: a brief history. *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 1(Suppl 1):S2-5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605268.
5. Hoffman-La Roche Ltd. HERCEPTIN® (trastuzumab) Product Monograph. Mississauga, ON: 2018. (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>). Accessed on 27 February 2023.
6. Ciardiello F, Arnold D, Casali PG, et al. Delivering precision medicine in oncology today and in future—the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2014;25(9):1673-1678. DOI: 10.1093/annonc/mdu217.
7. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363(4):301-4. DOI: 10.1056/NEJMp1006304.
8. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(5):854-63. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.158.
9. Nowell P, Hungerford D. National Academy of Sciences. *Science* 1960;132(3438):1488-501. DOI: 10.1126/science.132.3438.1488.
10. U.S. Food & Drug Administration. Gleevec® original approval letter. New Drug Application 021335. U.S. Food & Drug Administration. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2001/21335ltr.pdf). Accessed on 19 March 2019.
11. Canadian Cancer Society. Targeted therapy for melanoma skin cancer. (<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/treatment/targeted-therapy/?region=on#ixzz5gHLscNt6>). Accessed on 23 February 2019.
12. Canadian Cancer Statistics Advisory in collaboration with the Canadian Cancer Society; Statistics Canada and the Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics: A 2022 special report on cancer prevalence. Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2022. (cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2022-E). Accessed on 19 February 2023.
13. Ahmed S, Shahid RK, Episkew JA. Disparity in cancer prevention and screening in aboriginal populations: recommendations for action. *Curr Oncol* 2015;22(6):417-26. (Cancer prevention; cancer screening; aboriginal populations; disparity; inequity; Canadian health care). DOI: 10.3747/co.22.2599.
14. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics: A 2020 special report on lung cancer. Toronto, ON: Canadian Cancer Society, 2020. (cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2020-EN). Accessed on 27 February 2023.
15. McGahan CE, Linn K, Guno P, et al. Cancer in First Nations people living in British Columbia, Canada: an analysis of incidence and survival from 1993 to 2010. *Cancer Causes Control* 2017;28(10):1105-1116. (journal article). DOI: 10.1007/s10552-017-0950-7.
16. Canadian Partnership Against Cancer. Cancer in First Nations People in Ontario: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence. Toronto, ON: Chiefs of Ontario, Cancer Care Ontario and Institute for Clinical Evaluative Sciences, 2017. (<https://www.cancercareontario.ca/firstnationscancerreport>). Accessed on 27 February 2023.
17. Sanchez-Ramirez DC, Colquhoun A, Parker S, Randall J, Svenson LW, Voaklander D. Cancer incidence and mortality among the Metis population of Alberta, Canada. *Int J Circumpolar Health* 2016;75:30059. (In eng). DOI: 10.3402/ijch.v75.30059.
18. Young TK, Kelly JJ, Friborg J, Soininen L, Wong KO. Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern. *Int J Circumpolar Health* 2016;75(1):29787. DOI: 10.3402/ijch.v75.29787.
19. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2019. Toronto ON: Canadian Cancer Society, 2019. (cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN). Accessed on 9 October 2019.
20. Statistics Canada. Working Seniors in Canada. 978-0-660-23761-9. Ottawa, ON: Government of Canada, 2017. (<https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/as-sa/98-200-x/2016027/98-200-x2016027-eng.pdf>). Accessed on 27 February 2023.
21. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2017. Toronto ON: Canadian Cancer Society, 2017. (www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2017-EN.pdf). Accessed on 27 February 2023.
22. Statistics Canada. Leading causes of death, Canada, 2008 males and females combined, counts (age-specific death rate per 100,000). Public Health Agency of Canada. (<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/lcd-pcd97/pdf/lcd-pcd-t1-eng.pdf>). Accessed on 6 August 2019.
23. Ellison LF, De P, Mery LS, Grundy PE, Canadian Cancer Society's Steering Committee for Canadian Cancer S. Canadian cancer statistics at a glance: cancer in children. *CMAJ* 2009;180(4):422-4. DOI: 10.1503/cmaj.081155.
24. Childhood cancer statistics. Canadian Cancer Society. (<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/childhood-cancer-statistics/?region=on>). Accessed on 6 August 2019.
25. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics 2008. (<http://www.cancer.ca/-/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2008-EN.pdf>). Accessed on 6 August 2019.
26. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
27. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013;309(22):2371-2381. DOI: 10.1001/jama.2013.6296.
28. Tarpey P TJ, Armstrong R, Firth H, Trayers C, Watkins J, Allinson K, Nicholson J, Burke A, Behjati S, Murray MJ, Hook CE, Jacques TS. Clinical utility of whole genome sequencing for children with cancer. NCRI Festival. Virtual Conference2021.
29. Newman AM, Zaka M, Zhou P, et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2022;36(3):781-789. DOI: 10.1038/s41375-021-01444-6.
30. Sahay T. Optimizing Diagnosis in Canadian Cancer Care. All.Can Canada, 2023. (<https://www.all-can.org/news/ni-news/optimizing-diagnosis-in-canadian-cancer-care/>). Accessed on 10 April 2023.

31. Canadian Cancer Society. Living at the Crossroads of COVID-19 and Cancer. Canadian Cancer Society, 2023. (<https://cdn.cancer.ca/-/media/files/get-involved/advocacy/what-we-are-doing/covid-19-response/living-at-the-crossroads-of-covid-19-and-cancer-a-what-we-heard-report-by-ccs.pdf?rev=19957a0df6a140c3811c2bdfd1f20c42&hash=D014BE2960F359974157287F44DDA24C>). Accessed on 10 April 2023.
32. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372(9):793-5. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.
33. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/precision-medicine>). Accessed on February 11 2019.
34. Nalejska E, Maczynska E, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers: tools in personalized oncology. *Mol Diagn Ther* 2014;18(3):273-84. DOI: 10.1007/s40291-013-0077-9.
35. Wu M, Li C, Zhu X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):133. DOI: 10.1186/s13045-018-0675-4.
36. Biotechnology Innovation Organization. How do drugs and biologics differ? Biotechnology Innovation Organization. (<https://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ>). Accessed on 27 April 2019.
37. Novartis Pharmaceuticals. GLEEVEC® (imatinib mesylate). Health Canada, 2018. (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>). Accessed on 26 February 2019.
38. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9(3):271-81. DOI: 10.1634/theoncologist.9-3-271.
39. Avrillon V, Perol M. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2017;13(4):321-335. DOI: 10.2217/fon-2016-0386.
40. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
41. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1143-1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
42. NICE. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. TA862. National Institute for Health and Care Excellence, 2023. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta862/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-after-1-or-more-antiher2-treatments-pdf-82613609326789>). Accessed on 16 March 2023.
43. Treatments for bladder cancer. Canadian Cancer Society. Accessed on February 22 2019.
44. Bolon B, Aeffner F. A Primer for Oncoimmunology (Immunooncology). *Toxicol Pathol* 2017;45(5):584-588. DOI: 10.1177/0192623317713318.
45. Karlsson AK, Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:325-339. DOI: 10.2147/CCID.S120877.
46. Shen R, Postow MA, Adamow M, et al. LAG-3 expression on peripheral blood cells identifies patients with poorer outcomes after immune checkpoint blockade. *Sci Transl Med* 2021;13(608). DOI: 10.1126/scitranslmed.abf5107.
47. National Cancer Institute. CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. National Cancer Institute. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>). Accessed on February 23 2019.
48. Anikeeva N, Panteleev S, Mazzanti NW, Terai M, Sato T, Sykulev Y. Efficient killing of tumor cells by CAR-T cells requires greater number of engaged CARs than TCRs. *J Biol Chem* 2021;297(3):101033. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101033.
49. Immuno-Oncology News. Galinpepimut-S. BioNews Services, LLC. (<https://immuno-oncologynews.com/galinpepimut-s/>). Accessed on February 13 2019.
50. Immuno-oncology News. CRISPR/Cas9 and Cancer. BioNews Services, LLC. (<https://immuno-oncologynews.com/crisprcas9-and-cancer/>). Accessed on February 14 2019.
51. Schwetz BA. New Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia. *JAMA* 2001;286:35-35.
52. U.S. Patient Survival Report. CML - Chronic Myelogenous Leukemia. From 2011 through 2015. Center for International Blood and Marrow Transplant. (https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/research/transplant_data/us_tx_data/survival_data/survival.aspx). Accessed on February 12 2019.
53. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408-17. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.
54. Guilhot F, Guerci A, Fiere D, et al. The treatment of chronic myelogenous leukemia by interferon and cytosine-arabinoside: rational and design of the French trials. French CML Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1996;17 Suppl 3:S29-31. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769697>).
55. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(7):553-61. DOI: 10.1093/jnci/djr060.
56. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(7):906-23. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.
57. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS One* 2013;8(2):e56813. DOI: 10.1371/journal.pone.0056813.
58. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515-22. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
59. Lung Cancer Canada. Faces of Lung Cancer: Access, Key to #hoperealized. Lung Cancer Canada. (<https://www.lungcancer canada.ca/LungCancerCanada/media/Documents/LCC-FOLCR-ENGLISH-FINAL.pdf>). Accessed on 15 February 2023.
60. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.840.
61. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1545-52. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1474.
62. John T, Akamatsu H, Delmonte A, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;126:133-138. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.10.027.
63. Melosky B, Banerji S, Blais N, et al. Canadian consensus: a new systemic treatment algorithm for advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2020;27(2):e146-e155. DOI: 10.3747/co.27.6007.
64. Azelby CM, Sakamoto MR, Bowles DW. ROS1 Targeted Therapies: Current Status. *Curr Oncol Rep* 2021;23(8):94. DOI: 10.1007/s11912-021-01078-y.

65. Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, et al. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21(10):959-966. (In eng). DOI: 10.1080/14728222.2017.1371137.
66. Roviello G, D'Angelo A, Sirico M, Pittacolo M, Conter FU, Sobhani N. Advances in anti-BRAF therapies for lung cancer. *Invest New Drugs* 2021;39(3):879-890. DOI: 10.1007/s10637-021-01068-8.
67. Han J, Liu Y, Yang S, Wu X, Li H, Wang Q. MEK inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):1. (In eng). DOI: 10.1186/s13045-020-01025-7.
68. Harada G, Gongora ABL, da Costa CM, Santini FC. TRK Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(5):39. (In eng). DOI: 10.1007/s11864-020-00741-z.
69. Addeo A, Banna GL, Friedlaender A. KRAS G12C Mutations in NSCLC: From Target to Resistance. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2541. DOI: 10.3390/cancers13112541.
70. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
71. Cho BC, Abreu DR, Hussein M, et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):781-792. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00226-1.
72. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
73. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782.
74. Ascierto PA, Marincola FM, Atkins MB. What's new in melanoma? Combination! *J Transl Med* 2015;13:213. DOI: 10.1186/s12967-015-0582-1.
75. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366(8):707-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1112302.
76. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(1):48-56. DOI: 10.1177/1758834015616934.
77. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1203421.
78. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):444-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.
79. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
80. Martin Algarra S, Soriano V, Fernandez-Morales L, et al. Dabrafenib plus trametinib for compassionate use in metastatic melanoma: A STROBE-compliant retrospective observational postauthorization study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(52):e9523. DOI: 10.1097/MD.00000000000009523.
81. Kim H, Comey S, Hausler K, Cook G. A real world example of coverage with evidence development in Australia - ipilimumab for the treatment of metastatic melanoma 2018.
82. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4032-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2497.
83. Exelixis Provides Update on IMblaze370 Phase 3 Pivotal Trial of Atezolizumab and Cobimetinib in Patients With Heavily Pretreated Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. SOUTH SAN FRANCISCO, Calif 2018.
84. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1460-1469. DOI: 10.1200/JCO.18.02459.
85. Juno Therapeutics Reports Clinical Hold on the JCAR015 Phase II ROCKET Trial. Seattle July 07, 2016
86. Canadian Cancer Society. Survival statistics for acute myelogenous leukemia. Canadian Cancer Society. (<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on>). Accessed on February 18 2019.
87. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>). Accessed on February 19 2019.
88. Fathi AT, Chen YB. Treatment of FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res* 2011;1(2):175-89. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432079>).
89. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
90. Kayser S, Levis MJ. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2018;180(4):484-500. DOI: 10.1111/bjh.15032.
91. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-1828. (In eng). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
92. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation: Pembrolizumab (Keytruda). PC0295. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2023. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0295%20Keytruda%20mTNBC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation_for%20Publishing-KH%20-%20KW%20-%20KH-meta.pdf). Accessed on 16 March 2023.
93. Sjöström M, Chang SL, Hartman L, et al. Discovery and validation of a genomic signature to identify women with early-stage invasive breast cancer who may safely omit adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15_suppl):512-512. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.512.
94. National Human Genome Research Institute. The Cancer Genome Atlas. National Cancer Institute. (<https://cancergenome.nih.gov/>). Accessed on February 20 2019.
95. Malta TM, Sokolov A, Gentles AJ, et al. Machine Learning Identifies Stemness Features Associated with Oncogenic Dedifferentiation. *Cell* 2018;173(2):338-354 e15. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.034.
96. Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, et al. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. *Cell* 2018;173(2):291-304 e6. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.022.
97. Chowell D, Yoo SK, Valero C, et al. Improved prediction of immune checkpoint blockade efficacy across multiple cancer types. *Nat Biotechnol* 2022;40(4):499-506. DOI: 10.1038/s41587-021-01070-8.
98. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369(10):910-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214726.
99. The Terry Fox Research Institute. Circulating MicroRNA as a Lung Tumour Proxy: Determining Whether a Small RNA Species In Plasma Can Be Used As an Early Cancer Detection Tool. (<https://www.tfri.ca/our-research/research-project/circulating-microrna-as-a-lung-tumour-proxy-determining-whether-a-small-rna-species-in-plasma-can-be-used-as-an-early-cancer-detection-tool>). Accessed on 4 April 2023.

100. MEKINIST®. Novartis Pharmaceuticals. In: Dorval, ed. QC. September 21, 2018; February 22, 2019; trametinib.
101. TAFINLAR®. Novartis Pharmaceuticals. In: Dorval, ed. QC. September 21, 2018; February 22, 2019; Dabrafenib (as dabrafenib mesylate).
102. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. May 23, 2017.
103. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. November 26, 2018.
104. Cunanan KM, Gonen M, Shen R, et al. Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol* 2017;35(3):271-273. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.9751.
105. Blevins Primeau A. Basket Trials: Advantages and Limitations. *Cancer Therapy Advisor*. (<https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/general-oncology/basket-trials-advantages-and-limitations/>). Accessed on 17 April 2019.
106. Top 5 Cancer Treatment Hospital in Canada. (<https://medicalcentersandhospitals.wordpress.com/2015/02/04/top-5-cancer-treatment-hospital-in-canada/>). Accessed on February 25 2019.
107. Princess Margaret Cancer Centre. Research at Princess Margaret United Hospitals Network. (<https://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Research>). Accessed on 19 March 2019.
108. Center for World University Rankings. CWUR World University Rankings 2018/19. (<https://cwur.org/>). Accessed on 2019 19 March.
109. About the CPTP. Canadian Partnership for Tomorrow Project. (<http://www.partnershipfortomorrow.ca/about/>). Accessed on February 26 2019.
110. Canadian Partnership Against Cancer. Designing for impact: Collaboration improves cancer control. Annual Report 2017/18. 2019. (<https://www.partnershipagainstcancer.ca/about-us/our-work/annual-highlights-2017-18/accelerating-cancer-research/>). Accessed on 26 February 26 2019.
111. Torlakovic E, Albadine R, Bigras G, et al. Canadian Multicenter Project on Standardization of Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry 22C3 Laboratory-Developed Tests for Pembrolizumab Therapy in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15(8):1328-1337. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.029.
112. BioCanRx. About BioCanRx. (<https://biocanrx.com/about/about-biocanrx>). Accessed on March 19 2019.
113. The Terry Fox Research Institute. Precision Oncology for Young People (PROFYLE). ([https://www.tfri.ca/our-research/research-project/precision-oncology-for-young-people-\(profyle\)](https://www.tfri.ca/our-research/research-project/precision-oncology-for-young-people-(profyle))). Accessed on 27 February 2023.
114. : Canada Health Act (R.S.C., 1985, c. C-6).
115. Canadian Institute for Health Information. Prescribed Drug Spending in Canada, 2018: A Focus on Public Drug Programs. Ottawa, ON: CIHI, 2018.
116. Health Canada. Health Canada New Drug Authorizations: 2016 Highlights Ottawa, ON: 2016. (<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/drugs-health-products/health-canada-new-drug-authorizations-2016-highlights-eng.pdf>). Accessed on 25 February 25 2019.
117. Health Canada. Guidance document: Notice of Compliance with conditions (NOC/c) September 16, 2016. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/notice-compliance-conditions.html>). Accessed on 19 March 2019.
118. Health Canada. Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions.
119. Advisory Council on the Implementation of National Pharmacare. A prescription for Canada: Achieving pharmacare for all. Ottawa, ON: Government of Canada, 2019. Accessed on 10 March 2023.
120. de Claro RA, Spillman D, Hotaki LT, et al. Project Orbis: Global Collaborative Review Program. *Clin Cancer Res* 2020;26(24):6412-6416. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3292.
121. U.S. Food and Drug Administration. Project Orbis: A framework for concurrent submission and review of oncology products. (<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>). Accessed on 4 April 2023.
122. Health Canada. Revision to Guidance Document: Submission of Pharmacogenomic Information. Report No: 08-108225-127. (https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/pharmaco_guid_ld-eng.pdf). Accessed on 27 April 2019.
123. The Patented Medicine Prices Review Board. ANNUAL REPORT 2017. Ottawa, ON: Government of Canada.
124. Compendium of Policies, Guidelines and Procedures. The Patented Medicine Prices Review Board; 2017.
125. Health Canada. Non-insured health benefits for First Nations and Inuit. (<https://www.canada.ca/en/indigenous-services-canada/services/non-insured-health-benefits-first-nations-inuit/who-is-eligible-non-insured-health-benefits-program.html>). Accessed on 29 April 2019.
126. Health Canada. Drugs - Special Access to Drugs and Health Products. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs.html>). Accessed on 16 May 2019.
127. Canadian Partnership Against Cancer. Our mandate. (<https://www.partnershipagainstcancer.ca/about-us/our-mandate/>). Accessed on 28 April 2019.
128. Canadian Partnership Against Cancer. The Canadian Strategy for Cancer Control: A Cancer Plan for Canada. Toronto, ON: 2006. (<https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2017/09/canadian-strategy-for-cancer-control-a-cancer-plan-for-canada.pdf>). Accessed on 29 April 2019.
129. Canadian Partnership Against Cancer. First Nations Cancer Control in Canada Baseline Report. Toronto, ON: 2013. (<https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2017/12/first-nations-cancer-control-baseline-report.pdf>). Accessed on 29 April 2019.
130. Canadian Partnership Against Cancer. Inuit Cancer Control in Canada Baseline Report. Toronto, ON: 2014. (<https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2017/12/inuit-cancer-control-baseline-report.pdf>). Accessed on 29 April 2019.
131. Canadian Partnership Against Cancer. Metis Cancer Control in Canada Baseline Report. Toronto, ON: 2014. (<https://s22457.pcdn.co/wp-content/uploads/2017/12/metis-cancer-control-baseline-report.pdf>). Accessed on 29 April 2019.
132. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. About CADTH. (<https://www.cadth.ca/about-cadth>). Accessed on 19 March 2019.
133. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Consultation on Proposal to Integrate Key Functions of the Cancer Drug Implementation Advisory Committee into CADTH's pan-Canadian Oncology Drug Review Process. (<https://cadth.ca/news/consultation-proposal-integrate-key-functions-cancer-drug-implementation-advisory-committee>). Accessed on 29 April 2019.
134. Notice to industry: Aligned reviews between Health Canada and health technology assessment organizations. Ottawa, ON: Health Canada; 2018.
135. INESSS. About the Institut. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (<https://www.inesss.qc.ca/en/about-us/about-the-institut.html>). Accessed on 26 February 2019.
136. Draft guidance on management of rolling reviews for drug submissions. Ottawa, ON: Health Canada; 2022.
137. pCODR expert review committee (PERC) initial recommendation. Ottawa, ON: Pan-Canadian Oncology Drug Review, 2019. (<https://www.cadth.ca/pcodr/find-a-review>). Accessed on February 17, 2019.

138. pan-Canadian Oncology Drug Review. Brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma - Resubmission. Ottawa, ON: 2019. (<https://www.cadth.ca/pcodr/find-a-review>). Accessed on 18 February 2019.
139. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Partners With International Health Technology Assessment Bodies to Boost Collaboration on Shared Challenges [Press Release]. Canada's Drug and Health Technology Agency. (<https://www.cadth.ca/news/cadth-partners-international-health-technology-assessment-bodies-boost-collaboration-shared>). Accessed on 10 April 2023.
140. New Opportunity: Parallel Scientific Advice From CADTH and NICE. February 6, 2019.
141. Gavan SP, Thompson AJ, Payne K. The economic case for precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2018;3(1):1-9. DOI: 10.1080/23808993.2018.1421858.
142. Sparano J, Penault-Llorca F, Nitz U. Prediction with Precision: Does TAILORx Make Chemotherapy a Personalised Treatment? *EMJ Oncol* 2018;6(1):50-57.
143. ISPOR. Decision makers and decision-making process in Canada. The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. (<https://tools.ispor.org/htaroadmaps/CanadaPharm.asp>). Accessed on 17 February 2019.
144. Novartis Oncology. The Precision Oncology Annual Trend Report. Perspectives From Payers and Providers. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals, 2014.
145. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Future. Ready. 2021-2022 Annual Report. Ottawa, ON: Canada's Drug and Health Technology Agency, 2022. (<https://annualreport.cadth.ca/en-2021-2022>). Accessed on 11 July 2023.
146. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Review Reports. Canada's Drug and Health Technology Agency. (<https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>). Accessed on 2nd March 2023.
147. Health Canada. Notice of Compliance Information: Keytruda. Government of Canada. (<https://health-products.canada.ca/noc-ac/nocInfo?lang=eng&no=17987>). Accessed on 02 March 2023.
148. CADTH/pCODR. Provincial Funding Summary: pembrolizumab (Keytruda) for Non-small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond) (pCODR 10077). Canada's Drug and Health Technology Agency. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_pembrolizumab_keytruda_nslc_2lnbeyond.pdf). Accessed on 02 March 2023.
149. CADTH/pCODR. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström's Macroglobulinemia. Ottawa, ON: Canada's Drug and Health Technology Agency and pan-Canadian Oncology Drug Review, 2016. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_wm_fn_cgr.pdf). Accessed on 8 March 2023.
150. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final clinical guidance report. Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenstrom's Macroglobulinemia. pan-Canadian Oncology Drug Review. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_wm_fn_rec.pdf). Accessed on April 28 2019.
151. pCODR. Final clinical guidance report. Daratumumab (Darzalex) for multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_fn_cgr.pdf). Accessed on April 28 2019.
152. pCODR. pCODR Expert Review Committee (PERC) final recommendation: Daratumumab (Darzalex). Ottawa, ON: Pan-Canadian Oncology Drug Review, 2020. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnRec_2020-03-03_ApprovedbyChair_Post_05Mar2020_final.pdf). Accessed on
153. Pan-Canadian Pharmaceutical Alliance. pCPA Brand Process Guidelines. (http://www.canadaspremiers.ca/wp-content/uploads/2018/11/pCPA_Brand_Process_Guidelines.pdf). Accessed on 24 February 2019.
154. Scope of pan-Canadian Pharmaceutical Alliance. pan-Canadian Pharmaceutical Alliance. Accessed on February 26 2019.
155. Getting drug plan costs under control with a managed drug formulary. Green Shield Canada. (<https://www.greenshield.ca/en-ca/news/post/getting-drug-plan-costs-under-control-with-a-managed-drug-formulary>). Accessed on
156. Managed formularies Seeking more value from drug plans. Benefits Canada. (<https://www.benefitscanada.com/wp-content/uploads/2017/11/MedManage-Managed-formularies-Nov20.pdf>). Accessed on February 26 2019.
157. Telus Health. Managed formularies: Seeking more value from drug plans. Medication Management (Sponsored Supplement). (<http://www.benefitscanada.com/wp-content/uploads/sites/7/2017/11/MedManage-Managed-formularies-Nov20.pdf>).
158. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states. 2019. DOI: 10.1787/6e5e4c0f-en.
159. First Nations Health Authority. About the FNHA. (<https://www.fnha.ca/about/fnha-overview>). Accessed on 5 November 2019.
160. Health Canada. Your Health Benefits - A Guide for Inuit to Access Non-Insured Health Benefits. (www.healthcanada.gc.ca/nihb). Accessed on 5 November 2019.
161. Cowling T, Boucher M, Fitzsimmons H. Pharmaceuticals Requiring Companion Diagnostics CADTH environmental scan. Ottawa, ON: CADTH, 2016. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0301_Drugs_with_cDx.pdf). Accessed on 28 April 2019.
162. Manulife Inc. Drug plan management. (<https://www.manulife.ca/business/group-benefits/services/drug-management.html>). Accessed on 25 February 2019.
163. Abunassar C, Balch D, Bonnett C, Flemming M, Shen J. Report on the 2020 Canadian Private Payer Product Listing Agreement Study. Ottawa, ON: PDCI, 2020. (<https://www.pdci.ca/wp-content/uploads/2020/09/PDCI-PLA-Study-Report-PDCI-Market-Access-Inc.-Connex-Health-Consulting-H3-Consulting.pdf>). Accessed on 10 April 2023.
164. Morgan S, Martin D, Gagnon M-A, Mintzes B, Daw J, Lexchin J. The Future of Drug Coverage in Canada. Vancouver, BC: 2015. (www.pharmacare2020.ca). Accessed on 25 February 2019.
165. Health Canada. Canadian Drug Agency Transition Office. Government of Canada. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/activities-responsibilities/canadian-drug-agency-transition-office.html>). Accessed on 10 April 2023.
166. Thew J. EMR Goes Global: Bringing Technology to Developing Countries. (<http://healthstandards.com/blog/2012/09/18/emr-goes-global/>). Accessed on 26 February 2019.

11. Glossaire

ADN recombinant	Molécules d'ADN formées par des méthodes de recombinaison génétique en laboratoire.
Agnostique du tissu/site	Type de traitement qui utilise des médicaments ou d'autres substances pour traiter le cancer sur la base des caractéristiques génétiques et moléculaires d'un cancer, sans tenir compte du type de cancer ou de l'endroit où le cancer est apparu dans l'organisme.
Analyse rétrospective	Analyse d'événements ou de situations passés.
Anticorps monoclonal	Anticorps produit par un seul clone de cellules ou une seule lignée cellulaire et constitué de molécules d'anticorps identiques.
Antimétabolites	Substance qui interfère avec les processus métaboliques normaux dans les cellules.
Apoptose	Mort cellulaire programmée.
Avis de conformité	Approbation par Santé Canada de la mise sur le marché d'un médicament ou d'un produit biologique.
Avis de conformité avec conditions	Approbation par Santé Canada de la mise sur le marché d'un médicament ou d'un produit biologique, sous réserve du respect de certaines exigences post-commercialisation.
Bioinformatique	Domaine interdisciplinaire qui développe des méthodes et des outils logiciels pour comprendre les données biologiques.
Biomarqueur	Caractéristique mesurée objectivement en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponse à une intervention thérapeutique.
Biomarqueur prédictif	Biomarqueur qui fournit des informations sur la probabilité de réponse à un traitement donné.
Biomarqueur pronostique	Biomarqueur qui fournit de l'information sur l'histoire naturelle de la maladie, indépendamment du traitement.
BRCA1	Protéine de prédisposition au cancer du sein de type 1. Gène suppresseur de tumeur.
Chimiothérapie	Traitement des maladies par l'utilisation de substances chimiques, en particulier le traitement d'un cancer par des médicaments cytotoxiques et d'autres types de médicaments.
Chromosome de Philadelphie	Chromosome anormal caractéristique des cellules malignes de la LMC.
Comptabilité croisée	Test de compatibilité entre le sang ou les tissus d'un donneur et d'un receveur.
Détermination du groupe sanguin	Classification du sang humain en fonction de la compatibilité immunologique basée sur la présence ou l'absence d'antigènes spécifiques sur les globules rouges.

Essais panier	Essais (ou études) conçus pour tester l'effet d'un médicament sur une seule mutation dans une variété de types de tumeurs en même temps.
Étude en situation réelle	Preuves cliniques relatives à l'utilisation et aux risques ou bénéfices potentiels d'un produit médical, dérivées de l'analyse de données concrètes.
FLT3 ITD	Duplications en tandem internes du gène FLT3. Type de mutation associé à un mauvais pronostic dans la leucémie myéloïde aiguë.
Genèse	Création
Génétiquement modifié	Modification de l'ADN d'une cellule à des fins de recherche, de fabrication de protéines spécifiques, de correction de défauts génétiques ou d'amélioration des plantes et des animaux.
Génome	Matériel génétique d'un organisme.
HER2	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. Protéine qui identifie un certain type de cancer du sein.
Incidence	vitesse à laquelle un événement se produit.
Inhibiteurs de l'aromatase	Médicament qui inhibe l'enzyme aromatasase et diminue ainsi le taux d'œstrogène, l'estradiol.
Instabilité des microsatellites	Type d'anomalie de l'ADN le plus souvent due à un défaut de réparation des mésappariements.
Intervalle de confiance à 95 %	Estimation du degré d'incertitude d'un résultat.
Leucémie	Cancer des tissus hématopoïétiques, y compris de la moelle osseuse et du système lymphatique.
Lignée cellulaire tumorale	Population de cellules ayant la capacité de proliférer indéfiniment, entraînant l'apparition d'un cancer.
Malignités	Cancers
Mastectomie radicale	Ablation chirurgicale complète du sein.
Médecine de précision	Approche émergente de traitement et de prévention des maladies qui prend en compte la variabilité individuelle des gènes, de l'environnement et du mode de vie de chaque individu.
Médecine personnalisée	Forme de médecine qui utilise des informations sur les gènes, les protéines et l'environnement d'une personne afin de prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies.
Médicaments biosimilaires	Également connus sous le nom de produits biologiques successeurs ou de produits biologiques ultérieurs, il s'agit de produits médicaux biologiques qui sont une copie presque identique d'un produit original fabriqué par une société différente.
Méta-analyse	Examen de données provenant de plusieurs études indépendantes sur le même sujet, afin de déterminer les tendances générales.

Métastatique	La propagation de cellules cancéreuses d'un site initial ou primaire vers un site différent ou secondaire.
Micro-organisme	Organisme microscopique, généralement une bactérie, un virus ou un champignon.
Modulateur immunitaire	Interventions qui activent, renforcent ou rétablissent la fonction immunitaire normale.
Modulateurs des récepteurs d'œstrogènes	Interventions qui activent, renforcent ou rétablissent la fonction immunitaire normale.
Modulateurs des récepteurs d'œstrogènes	Agents qui se lient aux récepteurs d'œstrogènes, mais qui agissent comme agonistes ou antagonistes dans différents tissus.
Mutation	Modification de la structure d'un gène.
Mutation BRAF V600E somatiques	Une mutation spécifique du gène BRAF qui produit une protéine impliquée dans la signalisation cellulaire et la croissance.
Mutations somatiques	Mutations qui se produisent dans des cellules autres que les spermatozoïdes et les ovules, et qui ne sont donc pas transmises aux enfants.
Myéloïde	Relatif à la moelle osseuse.
Oncologue	Médecin dûment qualifié pour diagnostiquer et traiter les tumeurs.
Pharmacogénomique	Étude de la façon dont les variations du génome humain affectent la réponse aux médicaments.
Points de contrôle immunitaires	Régulateurs du système immunitaire qui empêchent le système immunitaire d'attaquer les cellules sans discernement.
Prévalence	Nombre total de cas d'une maladie dans une population donnée à un moment donné.
Produits biologiques	Préparation médicinale à base d'organismes vivants et de leurs produits.
Rapport de cotes	Mesure statistique de la force d'une association entre deux événements.
Rapport de risque	Comparaison entre la probabilité d'événements dans un groupe de traitement et la probabilité d'événements dans un groupe de contrôle.
Rémission	Diminution ou atténuation des symptômes d'une maladie.
Réparation des mésappariements	Système cellulaire de correction des erreurs dans l'ADN, qui détecte et remplace les bases de l'ADN mal appariées.

Réponse moléculaire	Réaction en chaîne de la polymérase négative ou un autre test moléculaire négatif. Les tests de réaction en chaîne de la polymérase sont des tests très sensibles qui permettent de détecter la présence de matériel génétique spécifique.
Résistance acquise	Capacité à résister à l'activité d'un agent particulier auquel le cancer était auparavant sensible.
Sensibilité	Également appelé taux de vrais positifs. Mesure de la proportion de vrais positifs qui sont correctement identifiés comme tels.
Sous-cutanée	Sous la peau.
Spécificité	Également appelé taux de vrais négatifs. Mesure de la proportion de vrais négatifs qui sont correctement identifiés comme tels.
Survie globale	Le pourcentage de personnes d'un groupe qui sont en vie après un certain temps, généralement un certain nombre d'années.
Survie sans progression	Durée pendant et après le traitement d'une maladie, telle que le cancer, pendant laquelle un patient est atteint de la maladie sans qu'elle ne s'aggrave.
Taxonomie	Classification
Tests compagnons	Outil diagnostic in vitro ou imagerie fournissant des informations essentielles à l'utilisation sécuritaire et efficace d'un produit thérapeutique correspondant.
Thérapie ciblée	Type de traitement qui utilise des médicaments ou d'autres substances pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses de façon à affecter le moins possible les cellules normales.
Traitement de première intention	Option de traitement privilégiée, standard ou de premier choix.
Transfusion	Action de transférer un don de sang, de produits sanguins ou d'autres liquides dans le système circulatoire d'une personne ou d'un animal.
Transfusion de cellules souches hématopoïétiques	Greffe de cellules souches hématopoïétiques multipotentes, généralement dérivées de la moelle osseuse.
Tyrosine kinase	Protéine qui joue le rôle d'interrupteur dans de nombreuses fonctions cellulaires.
Vulnérabilité	Sensibilité à un traitement particulier.



RCONECTé

conected.ca

