

Juin 2007

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL et LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	3
▪ Ajouts.....	3
Alvesco ^{MC} (Altana), cyclésoneide.....	3
Apo-Digoxin ^{MC} (Apotex), digoxine	3
Fosamax ^{MC} (Merck), alendronate monosodique, Sol. Orale	4
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments.....	4
Biphentin ^{MC} (Purdue), méthylphénidate (chlorhydrate de).....	4
Levemir ^{MC} (N.Nordisk), insuline détémir.....	5
Orencia ^{MC} (B.-M.S.), abatacept	6
Tygacil ^{MC} (Wyeth), tigécycline.....	7
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation.....	8
Hepsera ^{MC} (Gilead), adéfovir dipivoxil	8
Humira ^{MC} (Abbott), adalimumab.....	9
Sutent ^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de).....	10
▪ Médicaments d'exception – Modifications des indications de paiement et des critères d'utilisation	11
Combinaisons d'antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique :	11
Pegasys ^{MC} RBV (Roche), ribavirine / peginterféron alfa-2A.....	11
Pegetron ^{MC} et Pegetron ^{MC} Redipen (Schering), ribavirine / interféron alfa-2B péguylé.....	11
Zyvoxam ^{MC} (Pfizer), linézolide.....	13
▪ Avis de refus - valeur thérapeutique.....	13
Exjade ^{MC} (Novartis), déférasirox	13
▪ Avis de refus - justesse du prix	14
Enbrel ^{MC} (Amgen), étanercept	14
Factive ^{MC} (Abbott), gémyfloxacin (mésylate de).....	15
Fosrenol ^{MC} (Shire), lanthane hydraté (carbonate de)	15
Nexavar ^{MC} (Bayer), sorafenib (tosylate de)	16
Raptiva ^{MC} (Serono), efalizumab.....	17
Remicade ^{MC} (Schering), infliximab Arthrite psoriasique	18
Remicade ^{MC} (Schering), infliximab Psoriasis.....	19
Tracleer ^{MC} (Actelion), bosentan	20
Zytram XL ^{MC} (Purdue), tramadol (chlorhydrate de)	20
▪ Avis de refus - valeur thérapeutique et justesse du prix.....	21
Tysabri ^{MC} (Biogen), natalizumab	21
▪ Avis de refus – autres considérations	22
Humatrope ^{MC} (Lilly), somatotropine.....	22

▪	Maintien de décisions antérieures	23
	Avandia ^{MC} (GSK), rosiglitazone (maléate de)	23
	Neupogen ^{MC} (Amgen), filgrastim	24
▪	Modification de l'interprétation de l'indication de paiement et du critère d'utilisation pour Ezetrol ^{MC} en association avec une statine	25
	Ezetrol ^{MC} (Merck-Schering), ézétimibe	25
	AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	26
▪	Ajout.....	26
	Voluven ^{MC} (Fresenius Kabi), hydroxyéthylamidon.....	26
▪	Avis de refus - la justesse du prix.....	26
	Myozyme ^{MC} (Genzyme), alglucosidase alpha	26
▪	Maintien d'une décision antérieure	27
	MabCampath ^{MC} (Berlex), alemtuzumab	27

Le texte des « Capsules pharmacothérapeutiques » est disponible sur le site Internet du Conseil du médicament, dans la section « Publications », à l'adresse suivante : www.cdm.gouv.qc.ca

Pour tout renseignement supplémentaire :

**Conseil du médicament
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100,
Québec (Québec) G1V 4N3
(418) 643-3140**

▪ **Ajouts**

Alvesco^{MC} (Altana), ciclésotide
Aéro. oral 100 mcg/dose et 200 mcg/dose

Le ciclésotide est un nouveau corticostéroïde en inhalation orale, utilisé pour la prise en charge de l'asthme. Une fois inhalé, ce promédicament est métabolisé par les estérases pulmonaires pour former un métabolite actif. Le ciclésotide possède une activité anti-inflammatoire prolongée et localisée. Il est indiqué pour le traitement prophylactique de l'asthme bronchique répondant aux stéroïdes chez les personnes âgées de plus de 18 ans.

L'efficacité du ciclésotide s'appuie sur plusieurs essais cliniques. L'évaluation de la fonction respiratoire (volume expiratoire en une seconde ou VEMS, capacité vitale, débit de pointe, etc.), la maîtrise des symptômes de l'asthme et l'innocuité sont les principaux paramètres analysés. Le Conseil s'est attardé aux études randomisées et contrôlées avec des comparateurs actifs. Les résultats des études démontrent une efficacité comparable entre le ciclésotide et les différents corticostéroïdes en inhalation orale (fluticasone et budésotide) pour le maintien ou l'amélioration du VEMS (Niphadkar 2005, Boulet 2006, Buhl 2005, Ukena 2005). Les effets indésirables oropharyngés sont rares et comparables entre les groupes. Dans certaines études, le ciclésotide apporte moins d'effets systémiques. Le profil d'innocuité du ciclésotide est globalement semblable à celui de ses comparateurs.

La dose recommandée de ciclésotide se situe entre 100 mcg et 800 mcg par jour. Le coût mensuel du ciclésotide, pour une posologie journalière de 400 mcg, est d'environ 38 \$ (incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien). Ce coût est inférieur à celui du fluticasone, mais plus élevé que celui du budésotide pour les faibles et fortes doses. En considérant l'usage actuel de ces produits, l'inscription du ciclésotide permettra la réalisation d'économies. Il en est ainsi, puisque le fluticasone est le corticostéroïde en inhalation le plus utilisé présentement.

Conséquemment, le Conseil a recommandé l'inscription du ciclésotide sur les listes de médicaments.

Apo-Digoxin^{MC} (Apotex), digoxine
Co. 0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg

Apo-Digoxin^{MC} est une version générique de la digoxine qui a obtenu un avis de bioéquivalence de Santé Canada. Les études de biodisponibilité relative ont été menées en concordance avec la réglementation canadienne et rencontrent les critères établis par la Direction des Produits Thérapeutiques pour les médicaments à index thérapeutique étroit. En raison de cette caractéristique, l'utilisation de critères plus restrictifs est recommandée pour démontrer la bioéquivalence d'Apo-Digoxin^{MC} avec Lanoxin^{MC}:

- L'intervalle de confiance à **90 %** de AUC_T moyen relatif de la forme étudiée par rapport à celle de la forme de référence devrait être situé **entre 90 % et 112 %**;
- L'intervalle de confiance à **90 %** de la C_{max} moyenne relative mesurée de la forme étudiée par rapport à celle de la forme de référence devrait être situé **entre 80 % et 125 %**.
- Ces exigences s'appliquent tant pour les sujets **à jeun que non à jeun**.

Compte tenu que la bioéquivalence d'Apo-Digoxin^{MC} avec Lanoxin^{MC} est démontrée, le Conseil a recommandé l'inscription des comprimés d'Apo-Digoxin^{MC} sur les listes de médicaments. Par ailleurs, en raison des exigences particulières en vigueur pour démontrer la bioéquivalence de ce médicament à index thérapeutique étroit, le Conseil est aussi d'avis que la méthode du prix le plus bas peut s'appliquer à la digoxine et que des motifs de sécurité pour le patient ne peuvent être retenus pour s'y opposer.

**Fosamax^{MC} (Merck), alendronate monosodique, Sol. Orale
70 mg/75 mL**

L'alendronate est un bisphosphonate. Il agit en inhibant la résorption ostéoclastique. La solution orale d'alendronate à prise hebdomadaire a les mêmes indications que le comprimé de 70 mg soit le traitement de l'ostéoporose postménopausique et le traitement de l'ostéoporose chez l'homme. La solution orale d'alendronate est utile aux personnes ayant de la difficulté à avaler, car les comprimés d'alendronate ne peuvent être coupés ni écrasés.

Dans le cadre du traitement et de la prévention de l'ostéoporose, les résultats de diverses études cliniques évaluées antérieurement avaient permis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'alendronate 70 mg administré une fois par semaine. En regard de la solution orale, des études de bioéquivalence ont été évaluées. Leurs résultats démontrent la bioéquivalence entre le comprimé à prise hebdomadaire de 70 mg et 75 mL (70 mg) de la solution orale.

Le prix de Fosamax^{MC} Sol. Orale 70 mg/75 mL est de 8,85 \$. Il est un peu moins cher que celui de Fosamax^{MC} Co. 70 mg (9,03 \$). Il est cependant plus élevé que celui du comprimé de 70 mg des versions génériques d'alendronate (5,57 \$). Le Conseil juge que le bénéfice attribuable à la solution orale, soit de permettre le traitement de personnes ne pouvant avaler des comprimés d'alendronate, justifie cette différence de prix.

En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Fosamax^{MC} Sol. Orale 70 mg/75 mL sur les listes de médicaments.

▪ **Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments**

**Biphentin^{MC} (Purdue), méthylphénidate (chlorhydrate de)
Caps. L.A. 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg**

Biphentin^{MC} est une nouvelle formulation de méthylphénidate qui possède un profil biphasique de libération du principe actif. Il est administré en prise unique quotidienne. La concentration plasmatique obtenue lors de la première phase de libération correspond à celle obtenue avec le méthylphénidate à libération rapide, mais sa durée d'action est prolongée. Biphentin^{MC} est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les personnes de 6 ans ou plus.

Lors des travaux de février 2007, aucune étude n'était encore publiée ou acceptée pour publication chez les enfants ni chez les adolescents. Depuis, le Conseil a analysé les résultats d'une étude randomisée et contrôlée, acceptée pour publication, portant sur une population pédiatrique. Les résultats démontrent que Biphentin^{MC} entraîne une amélioration semblable à celle rapportée sur diverses échelles dans d'autres études portant sur le méthylphénidate.

L'intérêt principal pour Biphentin^{MC} tient à sa facilité d'administration qui se traduirait en une meilleure observance du traitement et en moins d'impacts sociaux associés à la prise d'un médicament en milieu scolaire. Pourtant, aucune donnée probante n'est disponible à cet égard. Toutefois, un avis antérieur pris auprès d'un groupe d'experts du traitement du TDAH, a permis de dégager des bénéfices additionnels pour les nouvelles formulations à libération prolongée, notamment la diminution des fluctuations sériques de médicament et l'observance chez certains enfants.

Le coût d'un comprimé de Biphentin^{MC} varie de 0,65 \$ à 2,55 \$ selon la teneur. Ceci correspond à un coût de traitement mensuel de 27,05 \$ à 84,05 \$. Ce coût est plus élevé que celui de la formulation à libération immédiate de méthylphénidate et de la formulation à libération prolongée Ritalin SR^{MC}. Il est cependant inférieur au coût de traitement par Concerta^{MC}.

En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de ce produit sur les listes de médicaments selon les conditions suivantes :

- ◆ **pour le traitement des enfants et des adolescents avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis un bon contrôle des symptômes de la maladie;**

Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

Levemir^{MC} (N.Nordisk), insuline détémir Sol. Inj. S.C. 100 U/mL (3 mL)

L'insuline détémir est un analogue soluble de l'insuline humaine à action prolongée produit par la technologie de l'ADN recombinant. La molécule comporte une chaîne latérale d'acides gras libres qui se lie à l'albumine humaine au point d'injection sous-cutané pour assurer son effet prolongé. Levemir^{MC} est indiqué pour le traitement des adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline à action prolongée, en association avec une insuline prandiale, pour maintenir l'homéostasie glucidique normale. Depuis le 1^{er} mars 2007, il est également indiqué chez les enfants âgés de plus de six ans qui sont atteints de diabète de type 1.

Lors des évaluations antérieures, les résultats des données cliniques avaient permis d'établir la valeur thérapeutique de l'insuline détémir. En effet, l'insuline détémir est non inférieure à l'insuline NPH quant à l'efficacité, mesurée par l'hémoglobine glyquée, chez les personnes diabétiques de type 1 et de type 2. De plus, on observe une perte de poids modeste ou, à tout le moins, un maintien du poids chez les personnes traitées par l'insuline détémir, contrairement à celles traitées par l'insuline NPH. On note également des variations intra-individuelles moins importantes de la glycémie à jeun. Les résultats des nouvelles études ont aussi révélé que chez les diabétiques de type 1 et de type 2, la fréquence des épisodes d'hypoglycémie globale et nocturne est moindre chez les personnes assignées au traitement par l'insuline détémir. Malgré l'absence d'une comparaison directe, le Conseil demeure d'avis que les bénéfices cliniques attribuables au traitement par l'insuline détémir sont du même ordre que ceux constatés avec l'insuline glargine.

Le coût de l'insuline détémir est maintenant de 94,46 \$ pour un format de cinq cartouches contenant chacune 300 unités d'insuline, soit un coût de 0,063 \$ / U. Ce coût est supérieur à celui de l'insuline glargine en fiole (0,055 \$ / U), mais il est identique à celui de l'insuline glargine en cartouches.

En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de l'insuline détémir sur les listes de médicaments selon les mêmes conditions que l'insuline glargine, soit :

- ◆ **pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie;**

**Orencia^{MC} (B.-M.S.), abatacept
Pd Perf. I.V. 250 mg**

L'abatacept est le premier agent de la classe des modulateurs sélectifs de la costimulation. Orencia^{MC} est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), pour déclencher des réponses cliniques, pour inhiber l'évolution des lésions structurales et pour améliorer le fonctionnement physique chez des adultes souffrant de PAR évolutive, modérée ou grave, qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs agents de rémission de la maladie (ARM) ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

En février 2007, le Conseil a reconnu que l'abatacept améliore significativement les signes et les symptômes de la PAR comparativement au placebo et ce, chez des sujets ayant une maladie active malgré l'administration de méthotrexate ou ayant présenté une réponse inadéquate à des agents biologiques. De nouvelles données portant sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme de l'abatacept ont été évaluées pour les deux populations précitées. Il s'agit des résultats de la prolongation à deux ans des études AIM (Kremer 2006) et ATAIN (Genovese 2005). Ces données démontrent un maintien de l'amélioration des signes et des symptômes de la PAR jusqu'à deux ans, ainsi qu'une amélioration de l'état fonctionnel. Les données d'innocuité indiquent que l'abatacept est généralement bien toléré lorsqu'il est administré pendant deux ans.

Le coût annuel d'un traitement par l'abatacept s'élève à 17 160 \$. Il est semblable à ceux de l'étanercept et de l'adalimumab et est moins élevé que celui de l'infliximab. Sur le plan pharmacoéconomique, le Conseil considère que l'abatacept présente une efficacité comparable aux autres agents biologiques pour un coût de traitement semblable ou inférieur.

Par conséquent, le Conseil a recommandé son inscription sur les listes de médicaments selon les mêmes conditions que les autres agents biologiques ayant une indication reconnue pour la PAR, soit :

- ◆ **pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;**

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- **la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :**
 - **un facteur rhumatoïde positif;**
 - **des érosions au plan radiologique;**
 - **un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);**
 - **une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;**
 - **une augmentation de la vitesse de sédimentation;**
- et
- **la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins**

d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- **une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :**
 - **une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;**
 - **une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;**
 - **une diminution de 0,20 du score au HAQ;**
 - **un retour au travail.**

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période de 12 mois.

Les autorisations pour l'abatacept sont données à raison de 10mg/kg aux 2 semaines pour 3 doses, puis à 10 mg/kg toutes les 4 semaines.

Tygacil^{MC} (Wyeth), tigécycline Pd Perf. I.V. 50 mg

La tigécycline est un antibiotique bactériostatique qui, comme la tétracycline, appartient à la classe des glycylicyclines. La tigécycline possède un large spectre d'activité *in vitro* notamment contre les bactéries Gram négatif et positif, les anaérobies, le staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM) et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). La tigécycline est indiquée pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections intra-abdominales chez les personnes âgées de plus de 18 ans.

L'efficacité s'appuie principalement sur quatre études cliniques randomisées et contrôlées. L'objectif principal commun est la guérison, qui se définit comme étant la résolution du processus infectieux, et ce, sans le recours à aucune autre antibiothérapie.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

La tigécycline a fait l'objet de comparaisons avec l'association de vancomycine et d'aztréonam dans le cadre de deux essais cliniques portant sur le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (Breedt 2005 et Sacchidanand 2005). Les résultats regroupés de ces études (Ellis-Groosse 2005) démontrent une activité comparable pour l'ensemble des antibiotiques évalués et le pourcentage de guérison s'élève à près de 90 %.

Infections intra-abdominales compliquées

Deux études comparent l'efficacité de la tigécycline avec l'imipénem/cilastatine chez des individus souffrant d'infections intra-abdominales compliquées (Fomin 2005 et Oliva 2005). Babinchak (2005) présente les résultats compilés des deux essais qui révèlent que plus de 85 % des sujets ont guéri de leur infection, et ce, quelle que soit l'antibiothérapie utilisée.

La tigécycline est efficace pour les infections compliquées cutanées causées par le SARM. Par ailleurs, les études portant sur la tigécycline ont recruté trop peu de sujets atteints d'ERV pour conclure à son activité contre cette bactérie. Néanmoins, l'arrivée de la tigécycline vient élargir les choix thérapeutiques actuels contre les pathogènes résistants en émergence.

La tigécycline s'administre par voie I.V. à raison d'une dose initiale de 100 mg suivie de 50 mg aux douze heures. La durée de traitement varie de cinq à quatorze jours selon la gravité de l'infection, le site infectieux et la réponse clinique et bactériologique. Le coût journalier de la tigécycline se chiffre à 166 \$. Il est beaucoup plus élevé que celui de la vancomycine et un peu moins élevé que celui du linézolide, pour le traitement des infections cutanées compliquées impliquant le SARM. Son coût est aussi plus élevé que celui de tous les antibiotiques usuels pour le traitement des infections intra-abdominales. Par contre, son spectre d'action élargi et un usage restreint à la deuxième ligne de traitement en présence de résistance, de contre-indication ou d'intolérance peut justifier la différence de prix.

Conséquemment, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Tygacil^{MC} et il a recommandé son inscription sur les listes avec un critère selon les conditions suivantes :

- ◆ **pour le traitement des infections compliquées cutanées polymicrobiennes prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline (SARM) :**
 - **nécessitant une antibiothérapie ciblant simultanément le SARM et les bactéries Gram négatif et**
 - **lorsque la vancomycine en combinaison avec un autre antibiotique est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;**
- ◆ **pour le traitement des infections compliquées intra-abdominales, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à un traitement de première intention;**
- **Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation**

Hepsera^{MC} (Gilead), adéfovir dipivoxil
Co. 10 mg

L'adéfovir est un analogue nucléosidique phosphonate de l'adénosine monophosphate indiqué dans le traitement d'adultes atteints d'une hépatite B chronique présentant une hépatopathie compensée ou décompensée, avec manifestations d'une réplication virale active et d'une maladie histologiquement active ou d'une élévation des taux sériques d'aminotransférases. L'hépatite B chronique est l'une des principales causes d'hépatopathie, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La pierre angulaire du traitement oral de cette infection est la lamivudine (Heptovir^{MC}).

L'efficacité de l'adéfovir est démontrée sur des marqueurs associés à une réduction de la maladie hépatique terminale, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité, dans deux essais cliniques de bonne qualité méthodologique (Marcellin 2003, Hadziyannis 2003). Cette efficacité s'avère supérieure à celle de la lamivudine. Par ailleurs, les résultats des études révèlent des taux de résistance nettement inférieurs à ceux recensés avec la lamivudine après plusieurs années d'usage. L'efficacité chez les sujets n'ayant jamais été traités ainsi que les données sur la résistance aux différents traitements disponibles font de l'adéfovir un médicament de choix pour le traitement de première intention de l'hépatite B chronique.

Le coût quotidien de traitement avec l'adéfovir est nettement plus élevé qu'avec la lamivudine, soit 22,00 \$ contre 4,40 \$. Il est cependant identique à celui de l'entécavir (Baraclude^{MC}) chez les individus n'ayant jamais été traités.

C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Hepsera^{MC} pour le traitement de première intention de l'hépatite B chronique. L'indication de paiement et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les personnes :
 - ayant une résistance à la lamivudine définie par une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement à la lamivudine, avec une virémie supérieure à 100 000 copies/mL;
 - avec une cirrhose décompensée ou à risque de décompensation, avec un score de Child-Pugh > 6;
 - après une transplantation hépatique ou lors d'une infection du greffon par le virus de l'hépatite B;
 - infectées par le VIH, mais qui ne sont pas traitées avec des antirétroviraux pour cette condition;
 - **qui ne présentent pas de résistance à la lamivudine et qui ont une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL (HBeAg-positif) ou 10 000 copies/mL (HBeAg-négatif), avant le début du traitement;**

Humira^{MC} (Abbott), adalimumab **Sol. Inj. S.C. (ser) 40 mg**

L'adalimumab est un agent modulateur de la réponse biologique maintenant indiqué pour atténuer les signes et symptômes de la maladie chez les sujets atteints de spondylite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique. Actuellement, deux autres agents biologiques sont inscrits à titre de médicaments d'exception pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats de l'étude ATLAS (van der Heijde 2006). Il s'agit d'un essai clinique, randomisé et contrôlé avec placebo pendant 24 semaines suivies d'une phase d'extension ouverte de 80 semaines. Les résultats témoignent de l'efficacité de l'adalimumab pour améliorer les signes et symptômes de la spondylite ankylosante. L'effet favorable a été noté sur plusieurs échelles de mesure spécifiques et validées, de même que sur les marqueurs biologiques de l'inflammation, soit :

- l'ACR 20, 50 ou 70, désignant une amélioration des symptômes selon le système de cotation de l'*American College of Rheumatology*;
- le DAS 28, un score sur l'échelle d'évaluation *28-joint count Disease Activity Score*, informant de l'effet de la médication sur l'activité de la maladie;
- le BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, qui évalue globalement l'activité de la maladie;
- le BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, qui évalue les capacités physiques fonctionnelles du patient.

De plus, des données d'imagerie par résonance magnétique confirment ces résultats cliniques. Par comparaison indirecte, l'adalimumab semble offrir une efficacité semblable à celle des autres agents modulateurs de la réponse biologique utilisés pour le traitement de la spondylite ankylosante inscrits pour cette indication.

Le coût annuel de traitement par l'adalimumab est de 17 160 \$. Il est semblable à celui de l'étanercept et moins élevé que celui de l'infliximab. Du point de vue pharmacoéconomique, l'utilisation de l'adalimumab présente un ratio coût-utilité différentiel acceptable comparativement aux soins traditionnels, pour le traitement de la spondylite ankylosante. Les coûts par année de vie gagnée pondérée par la qualité (\$/QALY) se situent dans l'écart de ceux obtenus précédemment avec les autres agents biologiques utilisés pour cette indication.

En conséquence, le Conseil a recommandé l'ajout d'une nouvelle indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Humira^{MC} qui sont les mêmes que ceux des autres agents biologiques inscrits pour cette indication, soit :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :**
 - **Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :**
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10);**La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 5 mois.**
 - **Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :**
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
 - ou**
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
 - ou**
 - un retour au travail;**Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.**

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

**Sutent^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de)
Caps. 12,5 mg, 25 mg et 50 mg**

Le sunitinib est un antinéoplasique oral de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Son mécanisme d'action permet l'inhibition de l'angiogenèse et de la prolifération des cellules tumorales. En août 2006, Santé Canada a octroyé un avis de conformité conditionnel à Sutent^{MC} pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (ARM) caractérisé par la présence de cellules claires visibles à l'examen histologique, après l'échec du traitement à base de cytokines ou chez les personnes considérées comme probablement intolérantes à ce type de traitement.

Dans le cadre d'un traitement de deuxième intention de l'ARM, aucune donnée supplémentaire n'a permis au Conseil de modifier son précédent avis. De nouveau, il considère que les données sont prometteuses mais insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique du sunitinib chez les personnes dont la maladie a progressé avec une cytokine.

Le Conseil a toutefois procédé à l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du sunitinib dans le cadre du traitement de première intention de l'ARM. Les résultats proviennent d'une étude récemment publiée (Motzer 2007). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé avec l'interféron alfa, réalisé chez des personnes souffrant d'un ARM à cellules claires n'ayant jamais reçu de traitement pour leur maladie. Les résultats de cette étude démontrent que le bénéfice observé sur le délai avant la progression de la maladie était deux fois plus long avec le sunitinib qu'avec l'interféron alfa (11 mois contre 5 mois, $p = 0,001$). Le sunitinib a entraîné un taux de réponse

objective, défini par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) plus élevé (31 % contre 6 %, $p < 0,001$). Au moment de la publication de cette analyse intérimaire, la survie médiane globale n'était pas encore atteinte. Les données préliminaires tendent à favoriser le sunitinib. L'incidence des effets indésirables est plus élevée dans le groupe sunitinib que dans le groupe interféron alfa. Cependant, plus de personnes traitées par l'interféron alfa ont cessé le traitement en raison des effets indésirables (13 % contre 8 %, $p = 0,05$). De plus, les résultats rapportent une qualité de vie statistiquement meilleure chez les personnes traitées avec le sunitinib que chez celles ayant reçues l'interféron alfa.

Le coût d'un cycle de traitement de six semaines de sunitinib à raison de 50 mg par jour durant quatre semaines suivies de deux semaines de repos est de 6 948 \$. En se basant sur la durée médiane de traitement de l'étude de Motzer, on peut s'attendre à un coût de traitement de 27 792 \$. Du point de vue pharmacoéconomique, le ratio coût-efficacité différentiel du sunitinib dans cette indication est élevé en comparaison avec l'interféron alfa et, en outre, l'incertitude est appréciable. Toutefois, considérant les bénéfices cliniques obtenus avec le médicament et le peu d'options efficaces à ce stade de la maladie, le rendement coût-efficacité du sunitinib dans cette indication est jugé acceptable par le Conseil.

En conséquence, le Conseil a recommandé pour Sutent^{MC} l'ajout d'une indication reconnue et d'un critère d'utilisation pour le traitement de première intention de l'ARM soit :

- ◆ **pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;**

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 cycles (18 semaines).

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 3 cycles (18 semaines).

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 4 semaines à toutes les 6 semaines.

- **Médicaments d'exception – Modifications des indications de paiement et des critères d'utilisation**

Combinaisons d'antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique :

Pegasys^{MC} RBV (Roche), ribavirine / peginterféron alfa-2A

Pegetron^{MC} et Pegetron^{MC} Redipen (Schering), ribavirine / interféron alfa-2B péguylé

Pegasys^{MC} RBV est l'association de peginterféron alfa-2A et de ribavirine. Pour leur part, Pegetron^{MC} et Pegetron^{MC} Redipen contiennent de l'interféron alfa-2B péguylé et de la ribavirine. Ces produits sont indiqués pour le traitement de l'hépatite C chronique. Ils sont inscrits dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec des critères d'utilisation.

En février 2005, le Conseil avait recommandé une modification de critère notamment pour l'évaluation précoce de la réponse virologique chez les personnes coinfectées par le VIH à l'aide de tests quantitatif et qualitatif respectivement à douze semaines et à vingt-quatre semaines. Ainsi, une baisse de 2 log de la charge virale à douze semaines et une analyse

qualitative négative à vingt-quatre semaines devenaient requises pour la poursuite du traitement. Or, les personnes dont le génotype est 2 ou 3, réagissent beaucoup mieux au traitement, qu'elles soient coinfectedes ou non par le VIH. Il appert que la quasi-totalité des individus coinfectedes par le VIH et le VHC de génotype 2 ou 3 répondent favorablement après douze semaines de traitement, rendant le test quantitatif, évaluation coûteuse, pratiquement inutile. L'évaluation qualitative à la 24^e semaine s'avère donc la meilleure méthode pour identifier les non répondeurs. Quant aux individus coinfectedes par le VIH et le VHC de génotype autre que 2 ou 3, les exigences pour le suivi de la réponse au traitement demeurent les mêmes.

Afin d'alléger les exigences pour cette population bien précise, le Conseil a recommandé de modifier les indications de paiement et les critères d'utilisation comme suit :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype autre que 2 ou 3
et
pour le traitement de l'hépatite C chronique de tous génotypes, chez les personnes infectées par le VIH;

La durée totale de l'autorisation est d'un maximum de 48 semaines.

Pour les personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 et coinfectedes par le VIH, la demande initiale est autorisée pour une période maximale de 32 semaines. Par la suite, une autorisation sera accordée pour une période maximale de 16 semaines pour terminer le traitement, seulement si le résultat du VHC-ARN qualitatif à 24 semaines du début du traitement est négatif.

Pour les autres personnes, les autorisations seront accordées selon des modalités différentes en fonction du type de test effectué pour évaluer la réponse au traitement après les 12 premières semaines de traitement.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 20 semaines. À 12 semaines du début du traitement, un test quantitatif ou qualitatif de détection du VHC-ARN est nécessaire pour établir la réponse au traitement.

- Dans le cas d'un test qualitatif, une autre autorisation sera accordée pour terminer le traitement seulement si son résultat est négatif, et ce, pour une période maximale de 28 semaines;
- Dans le cas d'un test quantitatif, une autre autorisation sera accordée pour une période additionnelle maximale de 12 semaines seulement si le résultat démontre une diminution de la virémie supérieure ou égale à 1,8 log comparativement à la virémie prétraitement. Par la suite, une autorisation sera accordée pour terminer le traitement seulement si le résultat du VHC-ARN qualitatif à 24 semaines du début du traitement est négatif, et ce, pour une période maximale de 16 semaines. [...]

Zyvoxam^{MC} (Pfizer), linézolide
Co. 600 mg, Sol. Perf. I.V. 2 mg/mL

Le linézolide est déjà inscrit sur les listes de médicaments selon certaines conditions. Cet antibiotique de la classe des oxazolidinones possède notamment une activité contre les staphylocoques résistants à la méthicilline et contre les entérocoques résistants à la vancomycine. Le critère de remboursement actuel du linézolide exige que les infections soient prouvées à staphylocoques résistants à la méthicilline. Or, il peut être difficile d'être certain du pathogène qui cause l'infection de la peau, puisque les cultures sont souvent négatives ou non pertinentes. Le Conseil désire harmoniser les indications de paiement et les critères d'utilisation de Zyvoxam^{MC} avec ceux de Tygacil^{MC} et ainsi, permettre l'accès pour les infections présumées en plus de celles prouvées à staphylocoques résistants à la méthicilline.

Par conséquent, le Conseil a recommandé de modifier les indications de paiement et les critères d'utilisation pour Zyvoxam^{MC} en comprimés comme suit :

- ◆ pour le traitement des infections prouvées **ou présumées** à staphylocoques résistants à la méthicilline lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;
- ◆ pour le traitement des infections prouvées à entérocoques résistants à la vancomycine;

Le Conseil a recommandé également d'ajuster les indications de paiement et les critères d'utilisation pour la solution intraveineuse de Zyvoxam^{MC} par le libellé suivant :

- ◆ pour le traitement des infections prouvées **ou présumées** à staphylocoques résistants à la méthicilline lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée et que le linézolide par la voie orale ne peut être utilisé;
- ◆ pour le traitement des infections prouvées à entérocoques résistants à la vancomycine lorsque le linézolide par la voie orale ne peut être utilisé;

▪ **Avis de refus - valeur thérapeutique**

Exjade^{MC} (Novartis), déférasirox
Co. 125 mg, 250 mg et 500 mg

Le déférasirox est le premier chélateur du fer administré par voie orale. Il est indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines chez les personnes âgées d'au moins 6 ans atteintes d'anémie et chez les enfants âgés de 2 à 5 ans qui ne peuvent recevoir de traitement approprié par la déféroxamine. Le déférasirox fait l'objet d'un avis de conformité conditionnel à l'obtention de résultats d'essais visant à vérifier les bienfaits cliniques du médicament.

L'hémossidérose transfusionnelle (surcharge en fer chronique consécutive à des transfusions sanguines) est une complication du traitement de la β -thalassémie, de l'anémie à cellules falciformes, des syndromes myélodysplasiques et d'autres formes rares d'anémie chronique. Le traitement actuel consiste à administrer de la déféroxamine par voie sous-cutanée en une perfusion d'environ huit heures, quatre à sept jours par semaine, mais il comporte des inconvénients. En effet, les réactions au site d'injection et le fardeau des perfusions ne favorisent pas l'observance du traitement. L'intérêt pour le déférasirox résiderait donc en sa facilité d'administration.

Deux essais cliniques portent sur l'effet du déférasirox chez des personnes atteintes de β -thalassémie. La concentration hépatique en fer (CHF) a été choisie comme mesure d'efficacité du traitement. L'étude de Cappellini (2006) vise à démontrer la non-infériorité du déférasirox comparativement à la déféroxamine. Les résultats démontrent que l'objectif principal n'est pas atteint. Toutefois, à la suite d'une analyse de sous-groupes, la non-infériorité est mise en évidence chez les personnes à haut risque (affichant une CHF de départ de ≥ 7 Fe/g ps) et qui ont reçu des doses de déférasirox de 20 mg/kg/jour à 30 mg/kg/jour. Les résultats de l'étude de Piga (2006) rapportent une diminution comparable de la CHF avec les doses de 20 mg/kg/jour de déférasirox et de 40 mg/kg de déféroxamine. La dose de 10 mg/kg/jour de déférasirox est nettement moins efficace.

Le Conseil est d'avis que l'efficacité du déférasirox n'a été démontrée qu'à des doses élevées chez des personnes à haut risque. Ainsi l'efficacité du déférasirox n'est pas démontrée pour l'ensemble de la population visée. En outre, en l'absence de donnée d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité à long terme, et en tenant compte du récent rapport d'effets indésirables de Santé Canada, le Conseil juge qu'il ne dispose pas d'information suffisante pour conclure positivement sur la valeur thérapeutique du déférasirox.

En conséquence, le Conseil a recommandé de refuser l'inscription d'Exjade^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ Avis de refus - justesse du prix

Enbrel^{MC} (Amgen), étanercept Pd Inj. S.C. 25 mg et Sol. Inj. S.C. (ser) 50 mg/mL

L'étanercept est un médicament de la classe des agents modulateurs de la réponse biologique qui inhibe le facteur de nécrose tumorale alpha. Enbrel^{MC} est indiqué pour la réduction des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave, de la PAR précoce, de l'arthrite juvénile, de l'arthrite psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante évolutive. Il est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec des critères d'utilisation reconnus pour ces indications, à l'exception de la PAR précoce. Plus récemment, Enbrel^{MC} a obtenu un avis de conformité pour le traitement des adultes atteints d'une forme chronique, modérée ou grave, de psoriasis en plaques qui relève d'un traitement général ou de la photothérapie.

L'efficacité de l'étanercept a été mesurée à l'aide de l'échelle PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Le PASI est une échelle d'appréciation conçue pour évaluer l'ampleur du psoriasis et le degré d'érythème, de desquamation et d'épaisseur des lésions. Dans les essais cliniques (Leonardi 2003 et Papp 2005) sur le psoriasis, l'étanercept a entraîné une réduction de 75 % du score PASI chez environ 50 % des sujets, en plus d'améliorer la qualité de vie de façon significative. Une analyse de sous-groupe (Gordon 2006) révèle que son efficacité est aussi présente chez les sujets ayant déjà utilisé des traitements conventionnels. On note la présence d'anticorps anti-étanercept chez 18 % des sujets après cette même durée de traitement. On ne connaît cependant pas l'impact clinique de cette observation.

Le coût de traitement annuel, à raison d'une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines suivi d'une dose de 50 mg par semaine, est de 21 120 \$ pour la première année et de 17 160 \$ pour les suivantes. Les résultats d'études pharmacoéconomiques ne permettent pas au Conseil de dégager des bénéfices justifiant ce coût de traitement. En effet, une étude pharmacoéconomique relevée dans la documentation scientifique (Woolacott 2006) et une autre non publiée présentent des ratios coût-utilité différentiels qui sont largement supérieurs aux valeurs habituellement reconnues comme acceptables pour reconnaître la justesse du prix lorsque l'étanercept est comparé à la thérapie de support.

Par conséquent, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique d'Enbrel^{MC} pour le traitement du psoriasis modéré ou grave. Il ne peut cependant pas reconnaître la justesse de son prix. C'est pourquoi il a recommandé de refuser l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation à Enbrel^{MC} pour le traitement du psoriasis.

Factive^{MC} (Abbott), gémifloxacine (mésylate de) Co. 320 mg

La gémifloxacine est un antibiotique oral de la classe des fluoroquinolones. La gémifloxacine est indiquée pour le traitement de la surinfection bactérienne de la bronchite chronique causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Staphylococcus aureus*.

Au cours d'essais thérapeutiques randomisés et contrôlés, la gémifloxacine a fait l'objet de comparaisons avec d'autres antibiotiques. Les sujets inclus sont âgés de plus de 40 ans et présentent une exacerbation aiguë de bronchite chronique. L'objectif principal est d'évaluer la réponse clinique après un suivi d'environ trois semaines. Les différents devis comparent la gémifloxacine 320 mg unique quotidienne pour cinq jours à :

- lévofloxacine 500 mg une fois par jour pour une semaine (Sethi 2004);
- clarithromycine 500 mg deux fois par jour pour une semaine (Wilson 2002);
- ceftriaxone 1 G I.V. une fois par jour pour 3 jours, suivi de céfuroxime axétil 500 mg par voie orale deux fois par jour pour sept jours (Wilson 2003).

Les résultats démontrent une activité comparable pour l'ensemble des antibiotiques évalués, dont le pourcentage de guérison clinique est d'environ 80 %. En général, lorsque la durée d'administration se limite à cinq jours, la gémifloxacine est bien tolérée. Au-delà de cette période, l'incidence des éruptions cutanées augmente.

Le coût d'un traitement de la gémifloxacine est de 35 \$. Ce coût est supérieur à celui de la majorité des autres traitements avec des quinolones et, plus particulièrement, à celui d'une antibiothérapie de cinq jours avec la moxifloxacine, considérée comme étant son plus proche comparateur.

En définitive, le Conseil considère que la gémifloxacine ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé le refus d'inscrire la gémifloxacine sur les listes de médicaments.

Fosrenol^{MC} (Shire), lanthane hydraté (carbonate de) Co. Croq. 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 000 mg

Le lanthane est un nouveau chélateur du phosphore ne contenant pas de calcium ni d'aluminium, indiqué chez les personnes dialysées atteintes d'insuffisance rénale terminale

chronique. D'autres chélateurs du phosphore sont déjà inscrits sur les listes de médicaments : le carbonate de calcium et les médicaments d'exception suivants : le sévélamer (Renagel^{MC}), l'hydroxyde d'aluminium et le gluconate/glucoheptonate de calcium.

Les résultats de trois études contrôlées (Finn 2004, Al-Baaj 2005 et Joy 2006) démontrent que, lors de la phase de maintien, environ 65 % des sujets recevant le lanthane voient leur phosphorémie contrôlée, comparativement à environ 20 % de ceux recevant le placebo. Lorsqu'une dose moyenne de 1 500 mg de lanthane est comparée à une dose moyenne de 3 000 mg de carbonate de calcium, 66 % des sujets recevant le lanthane contre 64 % de ceux recevant le carbonate de calcium obtiennent un contrôle de leur phosphorémie (Hutchison 2005). Après une exposition totale de trois ans au lanthane, la phosphorémie demeure contrôlée et le produit phosphocalcique est maintenu dans les limites normales (Hutchison 2006).

Au regard de l'innocuité, la plupart des individus ont eu au moins un effet indésirable et près de 40 % d'entre eux ont eu un effet indésirable grave. Étant surtout d'origine gastro-intestinale, ces événements correspondent à ce qui est attendu en présence d'insuffisance rénale terminale chronique et d'hémodialyse (Hutchison 2006). Au niveau osseux, il n'y a pas de différence entre les effets du lanthane comparativement à ceux du carbonate de calcium. Toutefois, le nombre d'individus qui avaient au départ des os adynamiques, de l'ostéomalacie ou de l'hyperparathyroïdie a diminué de 36 % à 28 % en un an chez les personnes recevant le lanthane (D'Haese 2003).

Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du lanthane comparativement au carbonate de calcium. Toutefois, il déplore l'absence de donnée comparant le lanthane avec le sévélamer et documentant l'usage concomitant du lanthane et du carbonate de calcium. Finalement, le Conseil est d'avis que des données à plus long terme sont souhaitables afin de démontrer l'innocuité du lanthane au niveau osseux.

Le coût mensuel d'un traitement au lanthane est de 92,70 \$ à 369,90 \$ comparativement à 3,89 \$ à 7,78 \$ pour le carbonate de calcium. Cependant, le lanthane n'apporte pas de bénéfice clinique suffisant pour justifier un coût de traitement supérieur à celui du carbonate de calcium.

Ainsi le Conseil considère que Fosreno^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé le refus de son inscription sur les listes de médicaments.

Nexavar^{MC} (Bayer), sorafenib (tosylate de) Co. 200 mg

Le sorafenib est un inhibiteur de multiples kinases qui s'administre oralement. Son double mode d'action permet l'inhibition de l'angiogenèse et de la prolifération des cellules tumorales. En juillet 2006, un avis de conformité conditionnel pour Nexavar^{MC} a été émis par Santé Canada pour le traitement de l'hypernéphrome (à cellules claires) localement avancé ou métastatique quand un traitement par une cytokine a échoué ou ne convient pas.

Les résultats de l'étude TARGET (Escudier 2007), randomisée et contrôlée, portant sur des sujets atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, démontrent un bénéfice statistiquement significatif sur la survie sans progression. En effet, en traitement de deuxième intention, le sorafenib double la survie sans progression comparativement au placebo (5,5 mois et 2,8 mois respectivement). À la suite des résultats positifs obtenus, un amendement au protocole de l'étude a permis à tous les sujets de bénéficier du sorafenib. Les résultats intérimaires avant le transfert démontrent que la survie globale médiane n'était pas atteinte pour le groupe sorafenib. La deuxième analyse effectuée six mois plus tard révèle une survie globale médiane de 19,3 mois pour le sorafenib et de 15,9 mois pour le placebo. Cette différence de survie globale est

non statistiquement significative, mais susceptible d'avoir été affectée par le passage au sorafenib.

Le sorafenib possède une toxicité importante puisque 37 % des effets indésirables sont de grade 3 ou 4. Les troubles gastriques et dermatologiques sont rapportés le plus fréquemment. L'hypertension est documentée chez 17 % des individus traités avec le sorafenib. L'ischémie d'origine cardiaque ou l'infarctus du myocarde sont documentés chez 3 % des sujets sous sorafenib comparativement à moins de 1 % dans le groupe sous placebo ($p = 0,01$). Les hémorragies sont rapportées plus fréquemment avec le sorafenib (15 %) qu'avec le placebo (8 %). Enfin, le pourcentage d'abandon est similaire entre les deux groupes.

Le coût de traitement par 28 jours est de 4 900 \$. Basé sur la durée médiane de traitement de l'étude, on peut s'attendre à ce que le coût du traitement global soit de 29 400 \$. Du point de vue pharmacoéconomique et sur la base des résultats de survie globale de l'étude d'Escudier (2007), le ratio coût-efficacité différentiel du sorafenib dans cette indication est très élevé en comparaison avec le placebo. Malgré certains bénéfices cliniques démontrés, le Conseil considère que le rendement coût-efficacité du sorafenib dans cette indication n'est pas acceptable.

En définitive, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du sorafenib comme médicament de deuxième intention pour les personnes atteintes d'un adénocarcinome métastatique à cellules claires. Cependant, il considère que Nexavar^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé le refus d'inscrire Nexavar^{MC} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Raptiva^{MC} (Serono), efalizumab **Sol. Inj. S.C. 150 mg**

L'efalizumab est un anticorps monoclonal recombinant indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez les adultes qui sont candidats pour un traitement systémique ou une photothérapie.

Le Conseil avait reconnu l'efficacité de l'efalizumab, sur une courte période de temps, pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement et chez ceux qui n'ont pas répondu à des traitements antérieurs (Dubertret 2006). Le Conseil croit toujours que des données comparatives avec les thérapies systémiques usuelles sont souhaitables. Toutefois, le Conseil ne les juge plus essentielles dans le contexte particulier des personnes réfractaires à ces thérapies. Quant aux données à plus long terme, les résultats d'une étude ouverte (Gottlieb 2006) révèlent que l'efficacité de l'efalizumab est maintenue sur une période allant jusqu'à 27 mois.

Le coût annuel de traitement pour une personne de 70 kg (1 mg/kg) est près de 21 000 \$. Les résultats d'une étude pharmacoéconomique (Woolacott 2006) confirment que l'efalizumab comparativement à la thérapie de support présente des ratios coût-utilité différentiels élevés qui sont largement supérieurs aux valeurs habituellement reconnues comme acceptables pour reconnaître la justesse du prix.

Le Conseil reconnaît maintenant l'efficacité de l'efalizumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave spécifiquement chez les personnes qui ne peuvent plus recevoir les traitements systémiques usuels. Les données actuelles lui permettent donc de reconnaître la valeur thérapeutique de Raptiva^{MC}. Par contre, du point de vue pharmacoéconomique, l'efalizumab présente un rendement coût-efficacité qui ne permet pas de rencontrer le critère de la justesse du prix. En conséquence, le Conseil n'a pas recommandé l'inscription de Raptiva^{MC} sur les listes de médicaments.

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha. Dernièrement, Santé Canada a homologué une nouvelle indication pour l'infliximab soit pour la réduction des signes et des symptômes, l'induction d'une importante réponse clinique, l'inhibition de la progression de l'atteinte structurale associée à l'arthrite en phase active et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les personnes atteintes de rhumatisme psoriasique.

Deux essais randomisés ayant fait l'objet de plusieurs publications ont été évalués. Il s'agit des études IMPACT (Antoni, avril 2005 et Kavanaugh, août 2006) et IMPACT 2 (Antoni, août 2005; Kavanaugh, avril 2006 et Kavanaugh, novembre 2006). Ces études sont contrôlées avec placebo et impliquent des personnes souffrant d'arthrite psoriasique chez qui le traitement avec au moins un agent de rémission de la maladie s'est soldé par un échec. L'objectif principal de ces études est d'évaluer l'efficacité de l'infliximab à court terme sur les signes et symptômes arthritiques selon le système de cotation de l'*American College of Rheumatology* (ACR 20 signifiant une réduction de 20 % du décompte des articulations douloureuses et enflées). L'effet de l'infliximab en termes ACR 20 était détectable dès la deuxième semaine de traitement et se maintenait après 54 semaines.

Lors de ces deux études, l'efficacité de l'infliximab a aussi été mesurée à l'aide d'autres outils appropriés et tous ont démontré des bénéfices cliniquement et statistiquement significatifs :

- le PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*), une échelle spécifique d'arthrite psoriasique;
- le DAS-28 (*Disease Activity Score in 28 joints*) une échelle d'évaluation de la polyarthrite;
- la mesure de la protéine C-réactive, un indice sérique de l'activité de la maladie;
- le PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), l'échelle d'évaluation du psoriasis;
- le HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) et le SF-36 (*Short Form 36*), des questionnaires évaluant l'incapacité physique ou la qualité de vie;
- la méthode van der Heijde-Sharp (vdH-S) modifiée pour l'arthrite psoriasique utilisée pour évaluer l'évolution radiologique aux semaines 0 et 50.

L'évolution de la dactylite (enflure douloureuse des doigts et des orteils) et de l'enthésite (inflammation causée par l'insertion d'un tendon ou d'un ligament dans un os), deux composantes de l'arthrite psoriasique rarement étudiées lors d'essais cliniques, a aussi été évaluée et confirme que l'infliximab réduit efficacement les signes et symptômes de la maladie.

Par ailleurs, les résultats obtenus tendent à démontrer que du point de vue articulaire, l'efficacité de l'infliximab est comparable à celle de l'éta nercept et de l'adalimumab, bien qu'aucune comparaison directe n'ait été réalisée.

La dose recommandée par le fabricant est de 5 mg/kg sous forme de perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis aux 8 semaines, ce qui correspond à un coût de 2 308 \$ aux 28 jours pour une personne de 80 kg. C'est près du double du prix d'un traitement équivalent avec l'éta nercept et l'adalimumab. Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil considère que les résultats actuellement disponibles (Woolacott 2006) ne permettent pas d'établir que l'infliximab présenterait un rendement coût-efficacité adéquat comparativement aux soins traditionnels pour le traitement de l'arthrite psoriasique. De plus, d'autres options de traitement dont le rendement coût-efficacité a été jugé acceptable, dont l'éta nercept et l'adalimumab, sont disponibles.

Par conséquent, le Conseil considère que Remicade^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'arthrite psoriasique. C'est pourquoi il a recommandé le refus d'ajouter une indication de paiement et un critère d'utilisation pour Remicade^{MC} pour cette maladie.

**Remicade^{MC} (Schering), infliximab
Pd Perf. I.V. 100 mg**

Psoriasis

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha. Santé Canada a homologué une nouvelle indication pour l'infliximab, soit le traitement des adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques chronique et candidats à un traitement systémique et chez les personnes atteintes d'une forme modérée de psoriasis en plaques chronique.

Les données d'efficacité de l'infliximab pour le traitement du psoriasis proviennent principalement de trois essais cliniques randomisés, contrôlés avec placebo et ayant une méthodologie similaire : SPIRIT (Gottlieb 2004), EXPRESS (Reich 2005) et EXPRESS II (Menter 2006). Les sujets recrutés étaient candidats à la photothérapie et à la thérapie systémique, et ils avaient des lésions couvrant en moyenne près de 30 % de leur surface corporelle. Il s'agit donc de personnes gravement atteintes. Les principaux paramètres d'efficacité sont l'amélioration de 75 % du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) et du pointage global attribué par le médecin, qui fait état de lésions minimales ou absentes.

Les résultats des études cliniques démontrent l'efficacité significative de l'infliximab qui semble se démarquer parmi les agents biologiques, bien que des études de comparaison directe ne soient pas disponibles. L'amélioration de la qualité de vie est aussi mise en évidence (EXPRESS II). De plus, le profil d'effets indésirables est le même que celui observé dans le traitement d'autres pathologies. Par ailleurs, une analyse de sous-groupes (EXPRESS II) et une étude portant sur des personnes réfractaires aux traitements usuels (SPIRIT) montrent que la réponse à l'infliximab est indépendante de l'utilisation antérieure d'une thérapie systémique ou de la photothérapie. Toutefois, les données à long terme révèlent une réduction des bienfaits cliniques. Parallèlement, avec le temps, on note l'apparition d'anticorps anti-infliximab chez une forte proportion des sujets ainsi que l'absence d'une concentration sanguine suffisante d'infliximab chez certaines personnes qui, apparemment, éliminent l'infliximab plus rapidement.

La dose d'infliximab recommandée est de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis aux 8 semaines. Ceci correspond à un coût annuel de 30 080 \$ la première année chez une personne de 80 kg. Selon les résultats d'une analyse pharmacoéconomique (Woolacott 2006), le ratio coût-utilité différentiel de l'infliximab comparativement au traitement de support pour le traitement du psoriasis grave est de 51 748 livres sterling par année de vie gagnée pondérée par la qualité (125 700 \$/QALY gagné). La valeur de ce ratio est au-delà des limites habituellement jugées comme acceptables.

Ainsi, le Conseil considère que Remicade^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix lorsqu'il est utilisé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave. C'est pourquoi il a recommandé le refus de l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Remicade^{MC} pour cette pathologie.

Tracleer^{MC} (Actelion), bosentan
Co. 62,5 mg et 125 mg

Le bosentan est un antagoniste non peptidique des récepteurs de l'endothéline approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il réduit les effets vasoconstricteurs, hypertrophiques et profibrotiques de l'endothéline 1. Il est notamment indiqué pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les personnes présentant une hypertension pulmonaire consécutive à une cardiopathie congénitale et qui ne répondent pas bien au traitement classique.

En février 2007, le Conseil estimait qu'il était difficile d'extrapoler à long terme les résultats obtenus dans une étude sur seize semaines, BREATHE-5, pour confirmer l'effet soutenu du bosentan chez les sujets avec cardiopathie congénitale, dont la survie est nettement plus longue que celle des autres sujets souffrant d'HTAP. Le Conseil a maintenant analysé les résultats de plusieurs essais cliniques (Christensen 2004, Schulze-Neick 2005, Sitbon 2006, D'Alto 2006, Apostolopoulou 2006, Benza 2006 et Diller 2007) portant sur l'usage à long terme du bosentan chez des personnes présentant une hypertension pulmonaire consécutive à une cardiopathie congénitale. Les résultats de ces études montrent le maintien à long terme des bénéfices qui avaient été observés à seize semaines dans l'étude BREATHE-5, essai principal pour cette indication. Ils sont également concordants entre eux.

Le coût de traitement de l'hypertension pulmonaire consécutive à une cardiopathie congénitale par le bosentan est très élevé, soit au-delà de 45 000 \$ par année. Il n'existe aucun autre médicament ayant reçu l'approbation de Santé Canada pour cette indication. Pour évaluer la justesse du coût de ce médicament, le traitement comparateur correspond aux médicaments conventionnels notamment les bloquants des canaux calciques et les anticoagulants, lesquels sont de coûts beaucoup moindres, pour l'hypertension pulmonaire de classe fonctionnelle III. Cependant, aucune donnée pharmacoéconomique n'est disponible pour justifier le coût de traitement du bosentan chez les personnes souffrant d'hypertension pulmonaire consécutive à une maladie cardiaque congénitale. Compte tenu que le bosentan sera administré durant plusieurs années, l'importance des bénéfices cliniques apportés au regard du coût de cette thérapie reste à être quantifiée. Le Conseil ne peut donc statuer sur la justesse du prix pour cette indication.

C'est pourquoi, il a recommandé le refus de l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Tracleer^{MC} à cet égard.

Zytram XL^{MC} (Purdue), tramadol (chlorhydrate de)
Co. L.A. 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg

Le tramadol est un analgésique à action centrale doté d'un double mécanisme d'action. Il a une faible affinité au niveau des récepteurs μ des opiacés et il inhibe aussi le recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la sérotonine. Le tramadol est commercialisé en Europe depuis 1977 et aux États-Unis depuis 1995. Les comprimés à longue action de Zytram XL^{MC} sont formulés pour procurer une libération contrôlée du tramadol sur 24 heures et permettent ainsi une seule prise de médicament par jour. Il est indiqué pour la gestion de la douleur d'intensité modérée chez les adultes qui ont besoin d'un traitement pouvant durer plusieurs jours.

Deux études comparent l'efficacité du tramadol contre placebo pour le soulagement de la douleur chronique d'intensité modérée (Harati 1998 et Sindrup 1999). Ces études portent sur des formulations différentes de tramadol, donc la formulation de Zytram XL^{MC} n'est pas comparée. Les résultats démontrent une efficacité modeste du tramadol pour le soulagement de la douleur comparativement au placebo.

Selon des données rendues disponibles au Conseil, comparant Zytram XL^{MC} avec des comparateurs actifs, Zytram XL^{MC} ne s'est pas révélé supérieur à ceux-ci. De fait, des résultats semblables ont été observés pour tous les paramètres étudiés. Par contre, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée avec Zytram XL^{MC} qu'avec ces comparateurs.

Le prix de Zytram XL^{MC} est de 1,60 \$ à 4,00 \$ pour des comprimés de 150 mg à 400 mg. Le coût de traitement mensuel (48 \$ à 120 \$) est plus élevé que celui de la majorité des agents disponibles à potentiel analgésique équivalent.

En conséquence, le Conseil considère que Zytram XL^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. Il a donc recommandé le refus d'inscrire Zytram XL^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ Avis de refus - valeur thérapeutique et justesse du prix

Tysabri^{MC} (Biogen), natalizumab **Sol. Perf. I.V. 300 mg/15 mL**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal recombiné antagoniste sélectif de l'alfa-4 intégrine. Il diminue l'inflammation en bloquant l'adhésion des lymphocytes T activés aux cellules endothéliales. Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente pour réduire la fréquence des poussées cliniques, diminuer le nombre et le volume des lésions cérébrales actives identifiées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et pour retarder la progression de l'incapacité physique. Tysabri^{MC} est généralement recommandé chez les personnes qui n'ont pas une réponse adéquate ou qui ne tolèrent pas les autres traitements de la SEP. Les traitements actuellement disponibles pour cette indication et inscrits dans la section des médicaments d'exception sont l'interféron bêta-1a (Avonex^{MC} et Rebif^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC}) et l'acétate de glatiramère (Copaxone^{MC}).

Les études AFFIRM (Polman 2006) et SENTINEL (Rudick 2006) sont les principaux essais ayant évalué l'efficacité et l'innocuité du natalizumab dans le traitement de la SEP. L'étude AFFIRM est un essai randomisé et contrôlé dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du natalizumab en première intention de traitement au placebo. L'étude SENTINEL est également un essai de phase III. Il compare le traitement de seconde intention combinant le natalizumab à l'interféron bêta-1a au traitement par l'interféron seul. Le natalizumab a été administré à raison de 300 mg I.V. aux quatre semaines pendant deux ans. Les résultats démontrent que le natalizumab en première intention, en comparaison avec le placebo :

- réduit le nombre annuel moyen de poussées cliniques de 65 % après un an et de 68 % après deux ans;
- réduit de 42 % la progression de la maladie selon le score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) après deux ans;
- diminue le nombre et le volume des lésions actives identifiées à l'IRM.

Aucune étude, avec le natalizumab en monothérapie, n'a été réalisée chez des personnes dont la maladie est réfractaire aux traitements usuels, ni n'a comparé son efficacité aux interférons ou au glatiramère. Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du natalizumab en première intention chez les personnes atteintes d'une SEP de forme rémittente. Cependant il ne reconnaît pas la valeur thérapeutique du natalizumab chez les personnes dont la maladie est réfractaire aux traitements usuels en raison de l'absence de donnée chez cette population.

En regard de l'innocuité, le natalizumab entraîne surtout de la fatigue et des réactions de type allergique. L'effet indésirable le plus craint est la leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Cet effet indésirable potentiellement mortel a été observé lorsque le natalizumab a été administré en association avec un interféron. Santé Canada a d'ailleurs autorisé la mise en marché de Tysabri^{MC} en monothérapie uniquement et ce, dans le cadre d'un programme de surveillance.

Une fiole de 300 mg de Tysabri^{MC} coûte 2 809,18 \$. Le coût de traitement annuel avec le natalizumab est de 36 519 \$. Ce coût de traitement est plus élevé que celui de l'acétate de glatiramère ou des interférons bêta. D'un point de vue pharmacoéconomique, les ratios coût-utilité différentiels du natalizumab en première intention, en comparaison avec l'absence de traitement, sont beaucoup plus élevés que ce qui est généralement considéré acceptable. En raison de l'absence d'étude clinique comparative avec les interférons ou le glatiramère et à la lumière des résultats de l'étude pharmacoéconomique, le Conseil ne peut justifier des ratios coût-utilité aussi élevés.

En conséquence, le Conseil ne reconnaît pas la valeur thérapeutique de Tysabri^{MC} chez les personnes atteintes de SEP de forme rémittente réfractaires aux traitements usuels. Cependant, bien qu'il reconnaisse la valeur thérapeutique du natalizumab en première intention, celui-ci ne rencontre pas le critère de la justesse du prix à cette étape du traitement. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Tysabri^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ Avis de refus – autres considérations

Humatrope^{MC} (Lilly), somatotropine Cartouche 6 mg, 12 mg, 24 mg et Pd Inj. 5 mg

Humatrope^{MC} est une hormone de croissance humaine biosynthétique. Elle est indiquée pour le traitement d'une carence hormonale chez l'adulte et l'enfant, ainsi que pour le traitement du syndrome de Turner. En septembre 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'emploi d'Humatrope^{MC} pour le traitement de la petite taille idiopathique, qui se définit par les critères suivants :

- un poids normal à la naissance;
- une évaluation minutieuse pour exclure d'autres causes inconnues de la petite taille qui doivent être observées ou traitées par d'autres moyens;
- une taille d'au moins 2,25 scores de déviation standard en dessous de la moyenne selon l'âge ou le sexe;
- une vitesse de croissance inférieure au 25^e percentile (pour l'âge osseux et le sexe, sur une période de 12 mois) et peu susceptible de permettre l'atteinte de la taille adulte prévue.

Les résultats des études cliniques (Wit 2005, Lescheck 2004) démontrent une efficacité de l'hormone de croissance pour augmenter la taille des enfants avec une petite taille idiopathique (gain moyen variant entre quatre à sept cm). Par ailleurs, la relation entre l'augmentation de la taille et l'amélioration du fonctionnement psychosocial de l'individu n'est pas clairement établie (Ross 2004).

La dose recommandée est de 0,37 mg/kg/semaine, fractionnée en doses égales six ou sept fois par semaine. Le coût de 28 jours de traitement, calculé pour un poids moyen de 23 kg (âge moyen de 10 ans), est de 1 590 \$.

La petite taille idiopathique ne découle pas d'un déficit hormonal. L'état de santé de ces enfants ne requiert aucune intervention à visée thérapeutique. Le Conseil considère que d'augmenter la taille, chez des enfants qui sont autrement en santé, ne peut se justifier dans le cadre du RGAM qui est d'assurer, à l'ensemble de la population du Québec, un accès raisonnable et équitable

aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas ajouter cette indication pour Humatrope^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ **Maintien de décisions antérieures**

Avandia^{MC} (GSK), rosiglitazone (maléate de) Co. 2 mg, 4 mg et 8 mg

La rosiglitazone est un agent antihyperglycémiant oral de la classe thérapeutique des thiazolidinediones. Avandia^{MC} est inscrit dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et, avec critères reconnus, sur la Liste de médicaments—établissements. Dans le cadre des présents travaux, le Conseil a évalué la possibilité d'exclure des conditions, l'exigence du recours à une sulfonylurée.

Les principales données cliniques étudiées dans le cadre de la présente évaluation proviennent de l'étude ADOPT (Kahn 2006). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé par des traitements actifs. Les investigateurs ont suivi 4 360 diabétiques de type 2 pendant une durée moyenne de quatre ans. Le but de l'étude était de comparer la persistance à long terme de la maîtrise de la glycémie chez des personnes traitées en monothérapie avec la rosiglitazone, la metformine ou le glyburide. Il faut mentionner la perte de suivi de 80 % des participants après cinq ans. Les résultats de l'étude ADOPT démontrent que la rosiglitazone en monothérapie est supérieure au glyburide quant à la maîtrise du contrôle glycémique en termes de persistance de l'effet à long terme et quant à la sensibilité à l'insuline et à la fonction des cellules bêta. Comme par le passé, la démonstration de l'efficacité de la rosiglitazone repose sur des mesures intermédiaires. Toutefois, les bénéfices observés sur le contrôle glycémique ne se traduisent pas par une réduction des événements cardiovasculaires : la rosiglitazone entraîne plus d'événements cardiovasculaires que le glyburide, particulièrement de l'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone a, d'une part, occasionné plus d'œdème et d'usage de diurétiques et a, d'autre part, causé une élévation des LDL-C et accru l'usage d'hypolipémiants comparativement à la metformine ou au glyburide. De plus, Santé Canada a récemment informé les professionnels de la santé, qu'avec la rosiglitazone, plus de fractures au niveau des bras, des mains et des pieds ont été observées chez les femmes qu'avec ses comparateurs. Ces données ne sont cependant pas incluses dans la publication de l'étude.

Le Conseil a tenu compte d'une étude pharmacoéconomique britannique (Beale 2006) comparant la combinaison de rosiglitazone et de metformine à celle de glyburide et de metformine, chez des diabétiques de type 2, obèses ou avec un surplus de poids. Malgré que le rendement coût-efficacité suggéré par les résultats de cette étude semble acceptable, le Conseil a de sérieuses réserves sur la validité méthodologique de l'analyse et ne peut accepter les ratios obtenus.

En somme, comme l'étude ADOPT ne compare pas l'association de la metformine et de la rosiglitazone et l'association de la metformine et du glyburide, elle ne nous permet pas de conclure à la supériorité de la rosiglitazone sur le glyburide en deuxième intention de traitement. En effet, on ne peut pas extrapoler les résultats bénéfiques, en terme de contrôle glycémique, d'une étude réalisée en monothérapie, en des résultats bénéfiques en terme d'événements cliniques lorsque la rosiglitazone est utilisée en traitement d'association avec la metformine. De plus, les données pharmacoéconomiques ne permettent pas de dégager une justesse de prix adéquate pour le recours à la rosiglitazone dans ce contexte. En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas modifier les conditions de paiement d'Avandia^{MC}.

Neupogen^{MC} (Amgen), filgrastim
Sol. Inj. 300 mcg/mL 1,0 mL et 1,6 mL

Neupogen^{MC} est un facteur stimulant de colonies de granulocytes humain (G-CSF) issu de la technologie de l'ADN recombinant dont l'action consiste à régulariser la production des polynucléaires neutrophiles dans la moelle osseuse.

Suite à la récente mise à jour des lignes directrices de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2006), le Conseil a procédé à la réévaluation de l'indication de paiement et du critère d'utilisation pour la prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile chez les personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 % de risque de neutropénie). Les nouvelles recommandations viennent élargir le critère de la prophylaxie primaire pour les situations où le risque de neutropénie fébrile associé à la chimiothérapie est de 20 % ou plus. Les changements apportés aux lignes directrices de l'ASCO sont basés principalement sur deux études randomisées et contrôlées (Vogel 2005 et Timmer-Bonte 2005) portant sur l'efficacité des facteurs de croissance granulocytaire utilisés en prophylaxie primaire. Selon le Conseil, l'essai de Vogel est davantage pertinent pour reconsidérer l'indication de paiement. Cette étude compare le pegfilgrastim au placebo suite à l'administration d'une chimiothérapie modérément myélosuppressive à des femmes atteintes de cancer du sein. L'objectif primaire est de déterminer globalement le pourcentage de sujets qui présenteront une neutropénie fébrile. Pour l'ensemble des cycles, 1 % des personnes recevant le pegfilgrastim contre 17 % des individus sous placebo ont développé une neutropénie fébrile ($p < 0,001$). Ces résultats permettent au Conseil de reconnaître l'efficacité du pegfilgrastim pour réduire globalement l'incidence de neutropénie fébrile associée à une chimiothérapie modérément myélosuppressive. Le Conseil avait déjà reconnu l'efficacité de la formulation peguylée de filgrastim.

À une dose de 300 mcg par jour pendant dix jours, le coût du filgrastim par cycle de chimiothérapie est de 1 680 \$. Du point de vue pharmacoéconomique, le rendement coût-efficacité du filgrastim, selon la modalité de traitement analysée, ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. À titre d'exemple, les auteurs d'une étude menée aux Pays-Bas (Timmer-Bonte 2006), malgré un contexte ne reflétant pas parfaitement la modification de critère proposée, ont estimé le ratio coût-efficacité différentiel au premier cycle de traitement à 681 euros (1 062 \$) pour une diminution du risque de neutropénie fébrile de 14 %. Incluant tous les cycles, le ratio augmente à 7 994 \$ pour la même diminution de risque. Bien qu'un tel ratio soit difficile d'interprétation, les auteurs concluent que l'usage continu du filgrastim en prophylaxie primaire après le premier cycle de chimiothérapie n'apparaît pas coût-efficace. D'autres données non publiées, dont certaines américaines, permettent au Conseil d'abonder dans le même sens. Par surcroît, aucune étude pharmacoéconomique menée dans le contexte de soins au Canada n'est disponible. Considérant, par exemple, le coût élevé d'une hospitalisation aux États-Unis, le ratio coût-efficacité pourrait être davantage défavorable au Québec.

Conséquemment, le Conseil considère que la demande de modification d'indication de paiement ou du critère d'utilisation, pour les personnes recevant des cycles de chimiothérapie dont le risque de neutropénie est de 20 % ou plus, ne rencontre pas la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé de maintenir les conditions actuelles sur les deux listes.

- **Modification de l'interprétation de l'indication de paiement et du critère d'utilisation pour Ezetrol^{MC} en association avec une statine**

Ezetrol^{MC} (Merck-Schering), ézétimibe
Co. 10 mg

L'ézétimibe est un hypolipémiant de la classe des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Il est actuellement inscrit sur les listes de médicaments aux conditions suivantes :

- ◆ lorsque l'ézétimibe n'est pas utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) :
 lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants;
- ◆ lorsque l'ézétimibe est utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) :
 si le traitement avec la statine, à dose optimale ou à dose moindre en cas d'intolérance à cette dose, n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie;

En 2005, le Conseil a fait connaître sa définition de la dose optimale de statine via la publication des « Capsules pharmacothérapeutiques ». Les doses de 10 mg à 40 mg de rosuvastatine ont été jugées efficaces. Depuis, le comprimé de 5 mg de rosuvastatine (Crestor^{MC}, AZC) a été commercialisé.

À ce jour, il n'y a toujours pas de donnée probante sur la mortalité et la morbidité avec la rosuvastatine. Cependant, une méta-analyse (Law 2003) regroupant les résultats de 164 études randomisées et contrôlées avec placebo rapporte que le pourcentage de réduction du taux de LDL-C avec la dose quotidienne de 5 mg de rosuvastatine est comparable à celui obtenu avec la dose quotidienne de 10 mg d'atorvastatine. C'est pourquoi le Conseil est d'avis que la dose de 5 mg de rosuvastatine est efficace et qu'en conséquence, il procède à la mise à jour du tableau des doses optimales des statines. La modification est indiquée dans le tableau suivant :

Doses des statines utilisées en monothérapie jugées efficaces selon l'impact démontré sur la mortalité ou la morbidité ou la réduction des taux de LDL-C

Noms générique, commercial (fabricant)	Doses
Atorvastatine, Lipitor ^{MC} (Pfizer)	10 mg à 80 mg
Fluvastatine, Lescol ^{MC} (Novartis)	80 mg
Lovastatine, Mevacor ^{MC} (Merck et autres)	40 mg à 80 mg
Pravastatine, Pravachol ^{MC} (Squibb et autres)	40 mg
Rosuvastatine ^a , Crestor ^{MC} (AZC)	5 mg à 40 mg
Simvastatine, Zocor ^{MC} (Merck et autres)	20 mg à 80 mg

a Doses déterminées selon la réduction comparative du taux de LDL-C et selon les données de la monographie du produit.

▪ **Ajout**

**Voluven^{MC} (Fresenius Kabi), hydroxyéthylamidon
Sol. Inj. 6 %**

Voluven^{MC} est un expanseur plasmatique de la classe des colloïdes synthétiques. Il est un amidon modifié, ou hydroxyéthylamidon (HEA), de troisième génération avec un poids moléculaire intermédiaire (130 000 Da) et un degré de substitution très faible (0,4). Il est identifié de cette façon : HEA 130 / 0,4. Voluven^{MC} est indiqué pour le traitement de l'hypovolémie, lorsqu'une expansion du volume plasmatique est nécessaire. Actuellement, un autre expanseur volémique, le pentamidon (Pentaspam^{MC}, B.-M.S), est inscrit sur la Liste de médicaments—établissements.

Le Conseil a analysé les résultats d'une étude comparant Voluven^{MC} à l'albumine 5 % (Boldt 2006). L'essai contrôlé se déroule auprès de 50 personnes âgées de 70 ans et plus subissant une chirurgie abdominale majeure. Les résultats démontrent que le Voluven^{MC} est aussi efficace que l'albumine humaine pour le maintien du volume plasmatique et sur les besoins transfusionnels. Aucune étude ne compare le Voluven^{MC} à un amidon modifié utilisé au Canada. Cependant, par comparaison indirecte, les données suggèrent que Voluven^{MC} est aussi efficace que le pentamidon, le seul colloïde synthétique maintenant disponible au Canada. Quant à l'innocuité, bien que les données probantes disponibles soient limitées, elles indiquent que Voluven^{MC} est sécuritaire, mais elles ne peuvent confirmer qu'il est plus sécuritaire que le pentamidon.

Le coût de Voluven^{MC} est de 30,25 \$ et de 55,00 \$ pour les formats de 250 mL et de 500 mL respectivement, ce qui est moins élevé que le coût de Pentaspam^{MC}.

C'est pourquoi le Conseil a recommandé d'inscrire Voluven^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements.

▪ **Avis de refus - la justesse du prix**

**Myozyme^{MC} (Genzyme), alglucosidase alpha
Pd Perf I.V. 50 mg**

L'alglucosidase alpha est une forme recombinante de l'enzyme α -glucosidase acide humaine. Myozyme^{MC} est indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe.

La maladie de Pompe est une maladie neuromusculaire héréditaire évolutive très rare caractérisée par un déficit ou une absence de l'enzyme α -glucosidase acide. La forme d'évolution rapide de la maladie se présente chez les bébés qui ne survivent généralement pas plus d'un an. Ces bébés souffrent de cardiomyopathie, d'insuffisance respiratoire et d'un grave handicap moteur. Dans la forme d'évolution plus lente, les personnes présentent des symptômes tardivement, lesquels peuvent entraîner un décès prématuré. Jusqu'à récemment, les personnes atteintes de la maladie de Pompe ne recevaient que des soins de soutien.

Les données d'efficacité et d'innocuité reposent sur un essai ouvert de 52 semaines mené chez dix-huit enfants atteints de la maladie de Pompe de forme d'évolution rapide (Kishnani 2007).

Ces enfants, âgés d'au plus 26 semaines, présentent une cardiomyopathie hypertrophique, mais n'ont pas besoin d'assistance respiratoire à ce stade. Le critère d'efficacité principal est la proportion d'enfants vivant jusqu'à 18 mois sans besoin de ventilation invasive. Tous les enfants atteignent l'âge de 18 mois; 87 % sans ventilation invasive et les deux tiers sans aucune assistance respiratoire. Par comparaison avec un groupe historique, un enfant sur 61 survit jusqu'à 18 mois, l'âge médian des décès étant 7,5 mois. Les résultats obtenus à court terme chez cette population sévèrement atteinte sont remarquables. Ainsi, l'alglucosidase alpha prolonge la survie et améliore la fonction respiratoire. Toutefois, on ne peut savoir si les bienfaits perdurent à plus long terme ou s'ils s'atténuent. En fait, selon la nature progressive et irréversible de cette maladie, l'état de certains enfants pourrait se dégrader. D'ailleurs, le Conseil a pris connaissance de données qui indiquent que, par la suite, une forte proportion des enfants traités ont dû avoir recours à une ventilation invasive et que la majorité d'entre eux sont décédés au terme de 24 mois de traitement. L'impact clinique réel, à plus long terme, d'un traitement avec l'alglucosidase alpha ne peut donc être déterminé avec certitude avec les données disponibles actuellement. D'autres aspects sont aussi à élucider, notamment la présence d'anticorps anti-alglucosidase alpha. Par ailleurs, les conclusions de l'étude de Kishnani ne peuvent être extrapolées aux formes plus tardives de la maladie de Pompe car la présentation de la maladie et la clientèle sont différentes.

Le coût de traitement par l'alglucosidase alpha est très élevé. Il est estimé à 77 000 \$ la première année pour un enfant de six mois. La dose étant proportionnelle au poids, ce coût annuel avoisine 176 000 \$ si l'enfant survit jusqu'à cinq ans. L'absence de données économiques, tels les coûts liés à la maladie et à l'utilisation des soins de santé suite au traitement avec Myozyme^{MC}, ne permet pas d'évaluer le rendement coût-efficacité de ce traitement chez les bébés présentant la forme d'évolution rapide de la maladie de Pompe. Des données pharmacoéconomiques sont nécessaires afin d'évaluer la justesse du prix du médicament au regard des résultats d'efficacité obtenus.

En somme, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique à court terme de Myozyme^{MC} chez les bébés atteints de la forme d'évolution rapide de la maladie de Pompe, bien qu'il aurait souhaité des données à plus long terme. Dans ses délibérations, il a également soulevé plusieurs questions d'ordre éthique. Par ailleurs, le Conseil considère que Myozyme^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il a donc recommandé de ne pas inscrire Myozyme^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements.

▪ **Maintien d'une décision antérieure**

MabCampath^{MC} (Berlex), alemtuzumab **Sol. Inj. I.V. 10 mg/mL (3 mL)**

L'alemtuzumab est le premier anticorps monoclonal approuvé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B). MabCampath^{MC} est indiqué chez les personnes déjà traitées avec un alkylant et qui n'ont pas répondu à la fludarabine. En octobre 2006, le Conseil n'a pas inscrit MabCampath^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements sur la base d'une valeur thérapeutique insuffisante. Le Conseil a poursuivi l'étude du dossier et, par souci de clarté, souhaite préciser certains éléments en lien avec sa recommandation.

Le Conseil reconnaît que l'alemtuzumab possède une activité antitumorale dans le cadre de l'indication reconnue. Toutefois, les données d'efficacité pour cette population sont limitées puisqu'elles reposent essentiellement sur un essai de phase II, non comparatif (Keating 2002). Cet essai est actuellement le seul dont la population à l'étude est entièrement composée de sujets correspondant à l'indication reconnue. Dans les autres études, le nombre de participants correspondant à l'indication évaluée était insuffisant et les analyses de sous-groupes n'ont pu

faire ressortir de bénéfices statistiquement significatifs. Le Conseil reconnaît que des bénéfices cliniques sont possibles. Cependant, il juge que seules des données issues d'essais contrôlés et randomisés pourront préciser l'ampleur de ces bénéfices. Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables sévères constatés en cours d'étude est préoccupante, d'autant plus que ces patients ont déjà un état de santé précaire. Le Conseil est d'avis que le traitement doit non seulement procurer des bénéfices cliniques, mais que l'état des personnes ne doit pas être aggravé par des effets indésirables sérieux nécessitant des thérapies qui peuvent, elles aussi, causer des réactions non souhaitées. C'est aussi dans ce contexte que de nouvelles données sont souhaitées afin de mieux balancer les bénéfices et les risques.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments cliniques, le Conseil maintient la recommandation antérieurement exprimée de ne pas inscrire MabCampath^{MC} sur la base d'une valeur thérapeutique insuffisante.