



Février 2011

Table des matières

ACTEMRA^{MC} (Roche), tocilizumab.....	3
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
BUTRANS^{MC} (Purdue), buprénorphine	7
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
CIMZIA^{MC} (UCB), certolizumab	9
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
CRINONE^{MC} (Serono), progestérone.....	11
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
CUBICIN^{MC} (Sepracor), daptomycine.....	13
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
CYMBALTA^{MC} (Lilly), duloxétine	17
Maintien d'une décision antérieure – Médicament d'exception	
DEXILANT^{MC} (Takeda), dexlansoprazole	19
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
D-GEL-1000^{MC} (Jamp), vitamine D.....	21
Ajout aux listes de médicaments	
EFFIENT^{MC} (Lilly), prasugrel.....	23
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
ENDOMETRIN^{MC} (Ferring), progestérone.....	25
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception	
FINACEA^{MC} (Bayer), acide azélaïque	27
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE^{MC} (PPC), gonadotrophine chorionique (procréation assistée)	29
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE^{MC} (PPC), gonadotrophine chorionique (infertilité masculine).....	31
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
GONAL-F^{MC} (Serono), follitropine alpha, MENOPUR^{MC} , REPRONEX^{MC} (Ferring), gonadotrophines, PUREGON^{MC} (Schering) follitropine bêta	33
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
ISENTRESS^{MC} (Merck), raltégravir	37
Transfert à la section régulière des listes de médicaments	
METOJECT^{MC} (Medexus), méthotrexate	41
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
METVIX^{MC} (Galderma), aminolévulinate méthylique	43
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
NOVO-METHYLPHENIDATE^{MC} (Teva), méthylphénidate.....	45
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
OVIDREL^{MC} (Serono), choriogonadotropine alpha	47
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
PROLIA^{MC} (Amgen), denosumab.....	49
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	

SIMPONI^{MC} (Schering), golimumab (polyarthrite rhumatoïde).....	53
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
SIMPONI^{MC} (Schering), golimumab (spondylite ankylosante).....	55
Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception	
SOLUCAL D^{MC} (Jamp), calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)/vitamine D.....	57
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
SOLUCAL^{MC} (Jamp), calcium (gluconate de)/calcium (lactate de).....	57
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception	
VICTOZA^{MC} (N.Nordisk), liraglutide.....	59
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
VYVANSE^{MC} (Shire), lisdexamfétamine.....	63
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2011	65

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) succède au Conseil du médicament. C'est pourquoi, dans le cadre de la mise à jour de la *Liste de médicaments* de février 2011, l'INESSS rend publiques ces *Capsules CdM*, qui présentent les principaux résultats des évaluations faites par le Conseil du médicament ainsi que les raisons de l'acceptation de certains produits ou de leur refus, selon les critères prévus à la Loi.

Les *Capsules CdM* sont accessibles sur le site Web du Conseil du médicament au www.cdm.gouv.qc.ca.

La version PDF des *Capsules CdM* prévaut sur les autres versions.

Pour tout renseignement supplémentaire :

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100
Québec (Québec) G1V 4N3
418 643-3140

La reproduction totale ou partielle des *Capsules CdM* est permise à la condition de ne pas modifier le texte et de mentionner la source. **L'utilisation du contenu d'une capsule à des fins publicitaires est formellement interdite.**

ACTEMRA

FÉVRIER 2011 – POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Marque de commerce : Actemra

Dénomination commune : Tocilizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 humaine (IL-6). L'IL-6 joue un rôle dans l'inflammation et les répercussions générales associées à la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Le tocilizumab est indiqué « pour réduire les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez des adultes ayant obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ou à des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale ». Actuellement, cinq agents biologiques indiqués pour le traitement de la PAR, selon certaines conditions, sont inscrits sur les listes de médicaments : l'abatacept (Orencia^{MC}), le rituximab (Rituxan^{MC}) et les agents anti-TNF, soit l'adalimumab (Humira^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du tocilizumab pour le traitement de la PAR est principalement basée sur les résultats de cinq études randomisées, contrôlées, à double insu : AMBITION (Jones 2010), OPTION (Smolen 2008), TOWARD (Genovese 2008), RADIATE (Emery 2008) et LITHE (Kremer 2010). Le traitement comparateur varie d'une étude à l'autre. Toutes ces études impliquent des personnes atteintes de PAR évolutive depuis au moins 6 ans, dont l'atteinte est modérée ou grave et qui ont en moyenne 30 articulations douloureuses et 18 articulations enflées. Au début de chaque étude, la mesure d'activité de la maladie (DAS28 ou *28-joint Disease Activity Score*) était de 6,5 environ. Toutes ces études évaluent l'effet du tocilizumab administré sous forme d'une perfusion intraveineuse de 8 mg/kg toutes les quatre semaines, mais certaines études évaluent également la dose de 4 mg/kg administrée à la même fréquence.

Pour la plupart de ces études, la réponse ACR20, soit une amélioration de 20 % selon le critère développé par l'American College of Rheumatology, est le principal critère d'évaluation. D'autres paramètres cliniquement pertinents sont aussi évalués, notamment les réponses ACR50 et ACR70, le DAS28, le HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), le EULAR (critère de l'European League Against Rheumatism), le FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) ainsi que la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire SF-36. Cependant, l'étude LITHE a pour objectif d'évaluer l'effet du tocilizumab sur la progression des lésions articulaires attribuables à la PAR au moyen du score radiologique total Sharp modifié par Genant.

Les résultats de ces études démontrent que l'utilisation du tocilizumab améliore les signes et les symptômes de la PAR, ainsi que la capacité fonctionnelle des personnes en souffrant, et réduit également la progression des dommages structuraux.

Une étude ouverte sans comparateur (Nishimoto 2009) évalue l'efficacité à long terme du tocilizumab sur une période de cinq ans. Il s'agit de l'étude STREAM, qui porte sur des personnes atteintes de PAR évolutive depuis au moins huit ans, dont l'atteinte est modérée ou grave et qui ont obtenu une réponse inadéquate à au moins un ARMM. Au début de l'étude, l'activité de la maladie est estimée à 6,7 selon le DAS28 et on compte en moyenne 18 articulations douloureuses et 14 articulations enflées. Les résultats de cette étude témoignent du maintien des bénéfices du tocilizumab sur cinq ans, notamment en ce qui concerne les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70, les mesures du DAS28 ou de l'incapacité fonctionnelle, ainsi que certains marqueurs biologiques de l'inflammation.

Les données d'innocuité du tocilizumab indiquent que la fréquence des effets indésirables ainsi que leur intensité augmentent avec la dose. Le profil d'effets indésirables du tocilizumab ressemble à celui des autres agents biologiques. Cependant, comparativement à ces derniers, l'utilisation du tocilizumab est associée à de plus fréquentes élévations des enzymes hépatiques et augmentations des taux de lipides sériques ou de neutrophiles.

Une méta-analyse basée sur une comparaison indirecte des modalités thérapeutiques mixtes (Bergman 2010) compare le tocilizumab aux autres agents biologiques utilisés pour le traitement de la PAR. Elle concerne une population de personnes ayant obtenu une réponse inadéquate aux ARMM. L'effet thérapeutique est comparé selon la mesure en risques relatifs d'atteindre un ACR. Les résultats ne montrent aucune différence quant au risque de réponse ACR50 entre les différents agents lorsqu'ils sont comparés en paires entre eux. Cette méta-analyse montre une similarité d'effet entre le tocilizumab et les autres agents biologiques.

Ainsi, au regard d'une population n'ayant pas répondu à au moins un ARMM, le Conseil reconnaît que l'efficacité du tocilizumab est semblable à celle des autres agents biologiques. Compte tenu de ce qui précède, il reconnaît la valeur thérapeutique du tocilizumab, en monothérapie ou en association avec le MTX, pour le traitement de la PAR chez des personnes qui ont obtenu une réponse inadéquate à un ou plusieurs ARMM ou à des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Les doses recommandées pour le tocilizumab sont de 4 mg/kg ou de 8 mg/kg sous forme de perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines, ce qui correspond à un coût annuel de 8 154 \$ à 17 472 \$ pour une personne de 65 kg. Ce coût de traitement est semblable ou inférieur à celui des autres agents biologiques utilisés pour cette indication.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse de minimisation des coûts compare le tocilizumab aux agents biologiques utilisés chez des personnes atteintes de PAR évolutive modérée ou grave qui ont eu une réponse inadéquate aux ARMM. Ce type d'analyse est justifié en présence d'une efficacité jugée semblable entre les agents telle que soutenue par les résultats de la méta-analyse de Bergman. Dans une perspective d'un ministère de la santé, seuls les coûts de traitement sont comparés. Ces coûts tiennent compte de la posologie de 8 mg/kg pour le tocilizumab et de la moyenne des coûts annuels en considérant les deux premières années de traitement avec des agents biologiques nécessitant une dose de charge. Ainsi, le tocilizumab présente un coût de traitement annuel semblable ou inférieur au coût de traitement estimé pour chaque agent biologique. En conséquence, le Conseil juge que le tocilizumab satisfait aux critères économique et pharmacoeconomique chez les sujets atteints de PAR ayant obtenu une réponse inadéquate aux agents de rémission de la maladie.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'Actemra^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la même que celle des autres agents biologiques, 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.

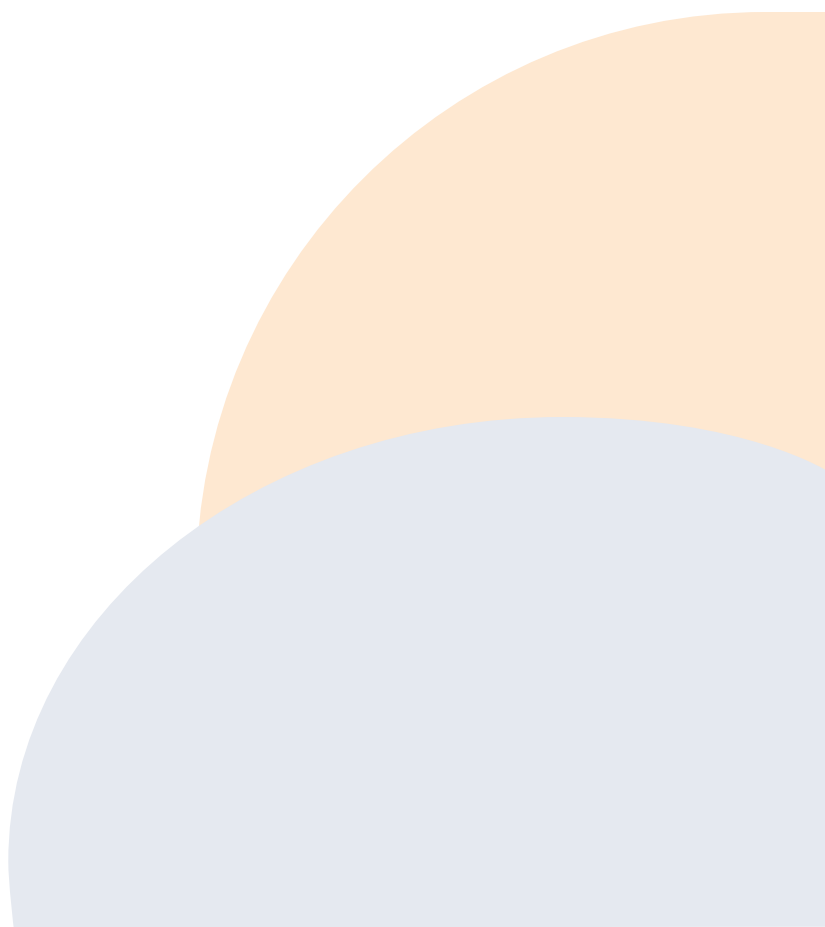
Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le tocilizumab sont données à raison d'une dose maximale de 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et coll.** Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:425-41.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, et coll.** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et coll.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
- Jones G, Sebba A, Gu J, et coll.** Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
- Kremer JL, Blanco R, Brzosko M, et coll.** Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year: The LITHE Study. *Arthritis Rheum* [En ligne, consulté le 30 nov 2010] DOI : 10.1002/art.30158.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et coll.** Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1761-9.
- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et coll.** Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1580-4.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et coll.** Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



BuTRANS

FÉVRIER 2011 – DOULEUR

Marque de commerce : BuTrans

Dénomination commune : Buprénorphine

Fabricant : Purdue

Forme : Timbre cutané

Teneur : 5 mcg/h, 10 mcg/h et 20 mcg/h

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La buprénorphine est un analgésique opioïde avec une activité agoniste partielle. Son mécanisme exact d'analgésie n'est pas connu, mais il implique une liaison aux récepteurs opioïdes μ dans le système nerveux central et les tissus périphériques. BuTrans^{MC} est un système transdermique à matrice qui fournit une libération systémique continue et contrôlée de buprénorphine pendant une période de sept jours. Il est indiqué « pour le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée ». Divers opioïdes à libération contrôlée ou à longue durée d'action, administrés par voie orale ou transdermique, sont inscrits aux listes. À la section des médicaments d'exception des listes, on retrouve la buprénorphine en association avec le naloxone sous forme de comprimés sublinguaux (Suboxone^{MC}) pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité et l'innocuité de BuTrans^{MC} sont comparées à celles du placebo dans l'étude en chassé-croisé de Gordon (mai-juin 2010) chez 79 adultes atteints de lombalgie basse chronique d'intensité modérée ou élevée. Ceux-ci présentent une douleur chronique depuis plus de six semaines, ne répondent pas à une analgésie non opioïde et 58 % d'entre eux n'ont jamais reçu d'opioïde. Initialement, des timbres dosés à 5 mcg/h sont administrés et, selon l'effet obtenu à chaque semaine, la dose peut être augmentée à 10 mcg/h et à 20 mcg/h graduellement. Après quatre semaines de traitement, une permutation est réalisée. Les principaux résultats sont les suivants :

- une réduction de l'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogue (EVA) est observée au cours de la dernière semaine de traitement chez les individus recevant BuTrans^{MC} (38 mm $\pm$ 21 mm) comparativement à ceux recevant le placebo (44 mm $\pm$ 21 mm) ($p = 0,049$);
- aucune différence significative des scores n'est observée entre BuTrans^{MC} et le placebo sur l'échelle de douleur et d'invalidité (*Pain Disability Index*), sur l'échelle de douleur et de sommeil, sur l'échelle québécoise d'invalidité liée à la lombalgie et pour le questionnaire SF-36 sur la santé ;
- une fréquence plus élevée d'effets indésirables est observée chez les individus recevant BuTrans^{MC} (99 %) comparativement à ceux recevant un placebo (89 %) ($p = 0,01$); les nausées et la somnolence étant les plus fréquents.

Bien que les timbres transdermiques de buprénorphine réduisent l'intensité de la douleur et occasionnent des effets indésirables légers comparativement au placebo, le différentiel associé à leur usage est de faible ampleur. Une différence d'au moins 15 mm sur l'EVA est habituellement considérée cliniquement significative. De plus, le faible nombre de sujets inclus dans cette étude et l'absence d'une démonstration de l'amélioration de l'invalidité, du sommeil et de la qualité de vie ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure des timbres transdermiques de buprénorphine par rapport au placebo.

Une autre étude (Gordon mars 2010), d'un devis semblable à celui de la précédente, compare l'usage des timbres transdermiques de buprénorphine de 10 mcg/h à 40 mcg/h à celui d'un placebo chez 78 adultes atteints de lombalgie basse chronique d'intensité modérée ou élevée depuis au moins 3 mois et qui ont déjà été traités avec des opioïdes. L'ampleur du bénéfice analgésique observé entre les timbres transdermiques

de buprénorphine et le placebo est, encore une fois, jugé cliniquement non significatif. Comme pour l'étude précédente, le Conseil juge que l'étude est de faible puissance et que l'absence de bénéfices sur l'invalidité et la qualité de vie (SF-36) des individus atteints de douleur chronique d'intensité modérée ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure des timbres transdermiques de buprénorphine comparativement au placebo.

Deux études contre des comparateurs actifs sont disponibles (Karlsson 2009, James 2010), mais elles n'ont pas été retenues en raison du choix du comparateur. En effet, la valeur thérapeutique du tramadol n'est pas reconnue par le Conseil et les comprimés sublinguaux de buprénorphine ne sont pas disponibles au Canada.

En somme, les résultats des études retenues contre placebo ne permettent pas au Conseil de conclure à l'efficacité supérieure des timbres transdermiques de buprénorphine. De plus, le Conseil juge important d'avoir des données comparant les timbres transdermiques de buprénorphine à des comparateurs actifs dont il a reconnu la valeur thérapeutique. Ainsi, il considère que les résultats observés sont insuffisants pour reconnaître la valeur thérapeutique des timbres transdermiques de buprénorphine pour le traitement des douleurs chroniques d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire BuTrans^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gordon A, Callaghan D, Spink D, et coll.** Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010;32(5):844-60.
- **Gordon A, Rashid S, Moulin DE, et coll.** Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain Res Manag* 2010;15:169-78.
- **James IG, O'Brien CM, McDonald CJ.** A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(2):266-78.
- **Karlsson M, Berggren AC.** Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31(3):503-13.
- **Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, et coll.** Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther* 2007;29(10):2179-93.
- **Munera C, Drexler M, Sessler NE, et coll.** A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag* 2010;6(3):193-202.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

CIMZIA

FÉVRIER 2011 – POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Marque de commerce : Cimzia

Dénomination commune : Certolizumab

Fabricant : UCB

Forme : Solution injectable sous-cutané

Teneur : 200 mg/1,0 ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un agent doté d'une spécificité pour le facteur de nécrose tumorale humain (TNF). L'indication reconnue par Santé Canada est la suivante : « en association avec le méthotrexate (MTX), le certolizumab pegol est indiqué pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR) active, modérée ou sévère afin d'en diminuer les signes et les symptômes, d'induire une réponse clinique majeure et d'atténuer la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie. Il est aussi recommandé en monothérapie chez les personnes qui ne tolèrent pas le MTX. » D'autres agents biologiques sont inscrits aux listes de médicaments pour le traitement de la PAR. Il s'agit de l'abatcept (Orencia^{MC}), de l'adalimumab (Humira^{MC}), de l'étanercept (Enbrel^{MC}), de l'infliximab (Remicade^{MC}) et du rituximab (Rituxan^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, le Conseil a reconnu l'efficacité du certolizumab sur certains paramètres d'évaluation. Les bénéfices reconnus au certolizumab sont :

- la réduction des signes et des symptômes de la PAR, de même que l'amélioration de l'état fonctionnel ;
- l'effet favorable sur le ralentissement de la progression radiologique, observé à un an ;
- le maintien de la réponse à 52 semaines, sur les taux de réponse tels qu'établis par l'American College of Rheumatology (ACR).

Cependant, l'efficacité à long terme n'est pas démontrée à la satisfaction du Conseil. En effet, celui-ci constate que la démonstration de l'efficacité à long terme dans la phase ouverte de l'étude de Keystone (manuscrit non publié) a été réalisée avec une dose de 400 mg toutes les 2 semaines. Or, la dose approuvée par Santé Canada est de 200 mg toutes les 2 semaines.

Dans le cadre des présents travaux, le Conseil a eu accès à des données non publiées. Il s'agit de données issues d'une prolongation de l'étude RAPID 1, qui a été appréciée précédemment (Keystone 2008). Le Conseil a constaté que la validité interne de l'étude initiale, RAPID 1 est minée par la perte au suivi d'un nombre considérable de sujets.

Deux affiches de Smolen (2010) présentées à des congrès sont aussi soumises afin de démontrer l'efficacité à long terme du certolizumab. Elles décrivent la poursuite de l'essai RAPID 2 (Smolen 2009), dans lequel les sujets reçoivent le certolizumab 400 mg toutes les 2 semaines, en phase ouverte de 52 semaines supplémentaires. Les sujets ont ensuite la possibilité de diminuer cette dose à 200 mg toutes les 2 semaines pour le reste de l'étude, soit pour un total de 148 semaines. Ainsi, quelques patients ont reçu la dose de 200 mg pour la troisième année de la phase ouverte. Toutefois, il subsiste un biais de confusion puisque la raison de cette baisse de posologie n'est pas mentionnée.

De plus, encore ici, la validité de l'étude RAPID 2 est compromise par les nombreux abandons survenus dans le groupe contrôle (87 %). Ainsi, comme il est difficile d'adhérer aux résultats de la phase comparative en raison de ce biais, le Conseil ne peut conclure pour la phase ouverte de l'étude RAPID 2, que la dose soit de 200 mg ou de 400 mg.

L'ensemble de ces éléments ne permet donc pas au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique du certolizumab pour le traitement de la PAR.

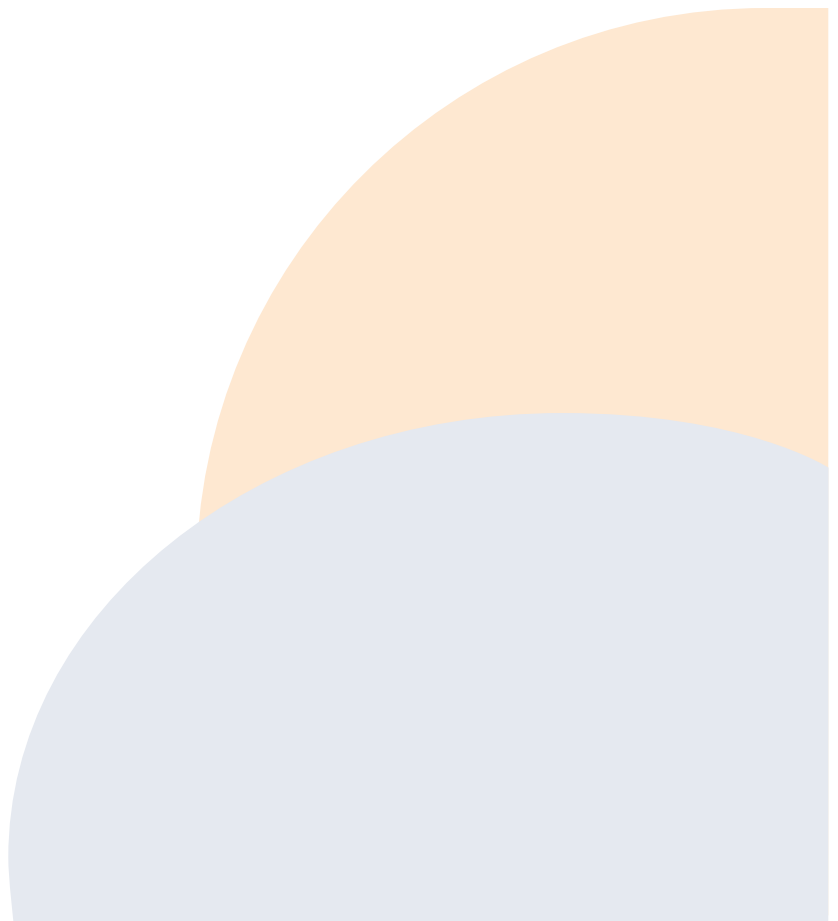
CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Cimzia^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Clinical and economic overview: biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. July 2010.
- **Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et coll.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319-29.
- **Smolen J, Landewé RB, Mease P, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



CRINONE

FÉVRIER 2011 – PROCRÉATION ASSISTÉE

Marque de commerce : Crinone

Dénomination commune : Progestérone

Fabricant : Serono

Forme : Gel vaginal

Teneur : 8 %

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Crinone^{MC} est un gel vaginal de progestérone à une teneur de 8 %. La progestérone est utilisée dans les protocoles de traitement de reproduction assistée. Elle permet de soutenir la phase lutéale, notamment en préparant l'endomètre à l'implantation de l'embryon. Crinone^{MC} est indiqué « pour le soutien de la phase lutéale dans les cycles induits tels que les cycles de fécondation *in vitro* (FIV), y compris les dons d'ovocytes ». Actuellement, une formulation de progestérone injectable (Progestérone^{MC}) est inscrite sans restriction aux listes tandis que les comprimés vaginaux effervescents (Endometrin^{MC}) sont inscrits à la section des médicaments d'exception.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Par le passé, le Conseil a statué favorablement sur la valeur thérapeutique de Crinone^{MC} pour soutenir la phase lutéale en vue d'une FIV. Son efficacité s'avère semblable à celle obtenue avec Endometrin^{MC} ainsi qu'avec la progestérone intramusculaire. Cependant, certaines données indiquent que Crinone^{MC} peut causer des saignements vaginaux plus fréquemment que les autres produits sans toutefois avoir de conséquences graves sur l'évolution de la grossesse.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude randomisée et de non-infériorité de Yanushpolsky (mars 2010) est analysée. Celle-ci compare l'efficacité et l'innocuité de Crinone^{MC} à celles de l'injection intramusculaire de progestérone chez 407 femmes de moins de 40 ans, avec une réserve ovarienne suffisante ($FSH \leq 15$ UI/l) et soumises à des cycles de FIV. Les principaux résultats sont les suivants :

- le pourcentage de grossesses observé chez les femmes recevant Crinone^{MC} est de 67 % comparativement à 62 % avec l'injection intramusculaire de progestérone, pour un rapport de cotes (RC) (*odds ratio*) de 1,2 (IC95 % : 0,8 à 1,8); le traitement avec le gel vaginal satisfait ainsi au critère de non-infériorité préétabli ;
- le pourcentage de naissances vivantes et d'échecs de grossesse est semblable entre Crinone^{MC} et l'injection intramusculaire de progestérone ;
- la satisfaction des femmes, exprimée sur une échelle de 1 à 5 et obtenue à la suite d'un sondage par téléphone, est significativement plus élevée à l'égard de Crinone^{MC} que de la progestérone intramusculaire (4,4 contre 2,8, $p < 0,001$).

En résumé, Crinone^{MC} a une efficacité semblable à celle de la progestérone intramusculaire au regard du nombre de grossesses et il a l'avantage d'être préféré à l'injection intramusculaire.

L'analyse *a posteriori* de Yanushpolsky (mai 2010) présente des données sur la fréquence des saignements vaginaux pendant la phase lutéale chez 365 femmes randomisées dans l'essai clinique mentionné précédemment. Les résultats montrent que Crinone^{MC} cause des pertes sanguines vaginales selon la même fréquence que la progestérone intramusculaire durant les cycles de FIV. Toutefois, la fréquence des saignements vaginaux chez ces femmes est diminuée par un apport supplémentaire en œstrogènes.

En conclusion, les nouvelles données analysées concernant l'efficacité de Crinone^{MC}, la fréquence identique des saignements vaginaux pour ces produits et la préférence des femmes pour un traitement par voie intravaginale viennent s'ajouter à l'appréciation de la valeur thérapeutique de Crinone^{MC} lorsqu'il est utilisé dans un contexte de procréation assistée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel est maintenant de 224 \$. Le coût du traitement complet de 12 semaines chez une femme enceinte à la suite d'une FIV est de 672 \$. Ce coût est plus élevé que celui de la progestérone intramusculaire, qui est de 567 \$. Par contre, il est semblable à celui d'Endometrin^{MC} administré deux fois par jour (672 \$) et moins élevé que lorsqu'il est administré trois fois par jour (1 008 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, des analyses de minimisation des coûts comparent Crinone^{MC} à la progestérone intramusculaire et à Endometrin^{MC}. Sur la base d'une efficacité jugée semblable, seuls les coûts de traitement sont comparés. Ils incluent le coût moyen de la seringue et de l'aiguille nécessaires à l'administration de la progestérone intramusculaire. Ainsi, Crinone^{MC} présenterait un coût quotidien de traitement légèrement supérieur à celui de la forme intramusculaire. Le Conseil juge que la meilleure acceptabilité démontrée pour ce produit de même que sa facilité d'emploi justifient ce coût supplémentaire. Par ailleurs, Crinone^{MC} présente un coût de traitement semblable à celui d'Endometrin^{MC} administré deux fois par jour et moins élevé lorsque la posologie est de trois fois par jour. Selon l'hypothèse d'un usage d'Endometrin^{MC} de deux fois et de trois fois par jour dans des proportions de 33 % et 66 % respectivement, Crinone^{MC} présenterait un coût de traitement inférieur qui le rend plus coût-efficace. En conclusion, Crinone^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique dans le cadre des activités de procréation assistée.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Crinone^{MC} sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, et coll. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. Fertil Steril [En ligne. Page publiée le 26 mars 2010] DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.033.
- Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, et coll. Patterns of luteal phase bleeding in in vitro fertilization cycles supplemented with Crinone vaginal gel and with intramuscular progesterone-impact of luteal estrogen: prospective, randomized study and post hoc analysis. Fertil Steril [En ligne. Page publiée le 25 mai 2010] DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.039.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

CUBICIN

FÉVRIER 2011 – INFECTION COMPLIQUÉE DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS ET BACTÉRIÉMIE À *S. AUREUS* RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE

Marque de commerce : Cubicin

Dénomination commune : Daptomycine

Fabricant : Sepracor

Forme : Poudre injectable intraveineuse

Teneur : 500 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La daptomycine est un antibiotique qui s'administre par voie parentérale. Selon l'indication accordée par Santé Canada, Cubicin^{MC} est indiqué « pour les infections suivantes chez les adultes :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches susceptibles des microorganismes Gram positif suivants: *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*. La posologie approuvée est 4 mg/kg I.V. toutes les 24 heures ;
- Infections sanguines (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus* causées par les souches susceptibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline. La posologie approuvée dans cette indication est 6 mg/kg I.V. toutes les 24 heures. »

L'évaluation actuelle de la daptomycine porte sur les infections décrites plus haut causées par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Deux antibiotiques, utilisés par voie parentérale, sont déjà inscrits aux listes de médicaments selon des indications reconnues en lien avec une infection à SARM et offrent une solution de rechange à la vancomycine (Vancocin^{MC}, versions génériques). Lorsque le traitement des infections compliquées cutanées nécessite une antibiothérapie ciblant simultanément les bactéries Gram négatif et le SARM, la tigécycline (Tigacyl^{MC}) peut être utilisée en remplacement de la vancomycine. De plus, le linézolide (Zyvoxam^{MC}) est inscrit aux listes pour le traitement des infections prouvées ou présumées à SARM lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée et que le linézolide par voie orale ne peut être utilisé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de la daptomycine pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que pour les bactériémies dont les souches de *S. aureus* sont susceptibles à la méthicilline. Par contre, le Conseil n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de la daptomycine pour les infections à SARM. Lorsqu'on considère les souches de *S. aureus* sensibles à la méthicilline pour ces mêmes indications, comme l'a fait le Conseil dans son évaluation antérieure, alors Cubicin^{MC} ne constitue pas un traitement coût-efficace par rapport à ses comparateurs.

Bactériémie

Dans le traitement de la bactériémie, incluant l'endocardite infectieuse, aucune nouvelle étude randomisée contrôlée n'est disponible. Toutefois, une analyse de sous-groupe préspecifiée (Rehm 2008) portant sur les souches de SARM vient compléter la présentation des résultats de l'étude de Fowler (2006) qui a déjà été examinée par le Conseil. Rappelons que les résultats sont interprétés à la lumière d'une marge de non-infériorité de 10 %, puisque la marge de 20 % choisie par les investigateurs a été jugée trop généreuse.

Comme l'indiquent les intervalles de confiance, la différence des taux de succès ne satisfait pas au critère de non-infériorité reconnu par le Conseil pour la daptomycine par rapport à son comparateur pour le traitement de l'endocardite infectieuse et de la bactériémie non compliquée. De plus, lorsqu'on examine les taux de succès

pour les bactériémies, on constate que les résultats ne concordent pas avec l'efficacité attendue compte tenu de la gravité de l'infection. En effet, la daptomycine apparaît moins efficace par rapport à son comparateur dans les bactériémies non compliquées que dans les bactériémies compliquées. Le critère de non-infériorité n'est rencontré qu'en regroupant les bactériémies compliquées et les endocardites à droite. Le Conseil considère que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites imposées par les analyses de sous-groupe. Il juge que le faible nombre de sujets répartis dans chacun des sous-groupes ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante pour établir des conclusions fermes.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, le Conseil a répertorié deux méta-analyses rapportant des résultats pour la daptomycine. Celle de Logman (2010) concernant le SARM n'inclut que l'étude d'Arbeit. Celle de Bliziotis (2010), bien que plus complète quant aux études répertoriées, ne présente pas les résultats d'efficacité spécifiques au SARM. Une analyse en ce sens a été réalisée par le Conseil; elle exclut l'étude de Davis (2007) comparant la daptomycine à un groupe contrôle historique apparié. Considérant une marge de non-infériorité de 10 % (FDA 2008), les différences de taux de succès clinique et microbiologique et leur intervalle de confiance à 95 % calculés par le Conseil pour l'ensemble des études disponibles (Arbeit 2004, Katz 2008, Pertel 2009) ne permettent pas de conclure à la non-infériorité de la daptomycine par rapport aux pénicillines résistantes aux pénicillinases ou à la vancomycine pour traiter les infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par le SARM.

Registre postcommercialisation

Les résultats provenant de l'analyse d'un registre postcommercialisation américain (*Cubicin Outcomes Registry and Experience – CORE*, Rolston 2007) témoignent de l'expérience clinique avec la daptomycine pour le traitement des bactériémies (Sakoulas 2007), des endocardites (Levine 2007) et des infections de la peau et des tissus mous (Martone 2006, Owens 2007). De l'avis du Conseil, cette analyse revêt un caractère purement descriptif et ne peut fournir un niveau de preuve adéquat pour juger de l'efficacité de la daptomycine. Outre le devis non randomisé, soulignons que la daptomycine pouvait avoir été employée à une dose plus élevée que la dose recommandée, ou en combinaison avec d'autres antibiotiques ou encore après l'utilisation préalable d'autres antibiotiques.

Dans son évaluation, le Conseil a tenu compte des éléments suivants :

- l'existence d'autres options thérapeutiques ;
- la qualité méthodologique des études considérées, notamment le devis randomisé et contrôlé et le choix de la marge de non-infériorité par rapport au comparateur actif ;
- la concordance des résultats entre les études.

En résumé, si seules les souches de SARM sont considérées, la valeur thérapeutique de la daptomycine n'est pas adéquatement démontrée pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous ou de la bactériémie (y compris l'endocardite).

CONCLUSION

En conséquence, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le SARM, le Conseil a réitéré sa recommandation de ne pas ajouter Cubicin^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et coll. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
- Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, et coll. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):97-106.
- Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, et coll. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007;27:1611-8.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, et coll. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):7-19.

- **Food and Drug Administration.** Summary minutes of the anti-infective drugs advisory committee November 18-20, 2008. Disponible à: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4394m1-final%2018%20nov.pdf>. Page consultée le 10 novembre 2010.
- **Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, et coll.** Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
- **Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, et coll.** A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract* 2008;62:1455-64.
- **Levine DP, Lamp KC.** Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S28-33.
- **Logman JF, Stephens J, Heeg B, et coll.** Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1565-78.
- **Martone WJ, Lamp KC.** Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE Registry. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2337-43.
- **Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, et coll.** Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S6-12.
- **Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, et coll.** The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):368-75.
- **Rehm SJ, Boucher H, Levine D, et coll.** Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1413-21.
- **Rolston KV, Segreti J, Lamp KC, et coll.** Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) methodology. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S4-5.
- **Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, et coll.** Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S21-7.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



CYMBALTA

FÉVRIER 2011 – SOULAGEMENT DE LA DOULEUR ASSOCIÉE À LA FIBROMYALGIE

Marque de commerce : Cymbalta

Dénomination commune : Duloxétine

Fabricant : Lilly

Forme : Comprimé

Teneur : 30 mg et 60 mg

Maintien d'une décision antérieure – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline possédant des propriétés analgésiques et antidépresseurs. Elle est notamment indiquée « pour la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie ». Elle est inscrite sur les listes de médicaments depuis octobre 2010 pour cette indication. De nombreux médicaments utilisés pour le contrôle de la douleur associée à cette condition sont inscrits sur les listes de médicaments, dont les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, les relaxants musculaires ainsi que la prégabaline (Lyrica^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue à la duloxétine, tout en considérant que l'amitriptyline est l'option qui diminue le plus la douleur, et ce, pour le coût de traitement le plus bas. En cas d'intolérance à l'amitriptyline ou de bénéfices insuffisants, la duloxétine constitue une option coût-efficace. Les études principales sur le sujet étaient celles d'Arnold (2005), de Russell (2008) et de Chappell (2008). Le Conseil a rappelé les failles méthodologiques des études sur la duloxétine, principalement le pourcentage élevé d'abandons et l'absence de bénéfice démontré à long terme, ce qui a milité en faveur d'une réévaluation périodique de son efficacité.

Dans le cadre des présents travaux, une revue systématique sur l'efficacité de l'amitriptyline en fibromyalgie a été analysée (Nishishinya 2008). La qualité méthodologique des études recensées dans cette publication a été évaluée à l'aide d'une échelle par critère ainsi que celle de Jadad (1996). Le respect du double insu et une méthode de randomisation adéquate sont des éléments de validité essentiels pour éviter les biais dans le cadre d'une étude contrôlée. D'autres aspects de validité interne peuvent avoir une influence importante sur les résultats, tels le nombre de sujets perdus de vue, les abandons de traitement et leurs raisons sous-jacentes et l'adhésion au traitement mesurée de façon objective. La revue systématique de Nishishinya souligne que :

- les informations sur la qualité méthodologique des études sur l'amitriptyline sont limitées ;
- les études disponibles sur l'amitriptyline en fibromyalgie sont trop hétérogènes pour être incluses dans une méta-analyse.

Or, le Conseil a revu les études recensées dans cette revue systématique et il constate que les informations concernant les retraits, tant pour l'inefficacité que pour les effets indésirables, sont fournies de façon détaillée dans toutes ces études. Le Conseil juge que la revue systématique de Nishishinya n'est pas en discordance avec les études qu'il a retenues lors des évaluations antérieures (Häuser 2009, Uçeyler 2008). Bien que les auteurs n'aient pas procédé à une méta-analyse, ils concluent que l'amitriptyline 25 mg possède une efficacité à court terme en fibromyalgie.

La méta-analyse de Häuser (2009) regroupe des études avec une hétérogénéité modérée à élevée en ce qui a trait à leur population. Pour plusieurs symptômes associés à la fibromyalgie (comme le sommeil, l'anxiété, la dépression), le Conseil juge que cette méta-analyse présente une incertitude quant à l'efficacité réelle de l'amitriptyline. Toutefois, le résultat sur le soulagement de la douleur est celui qui apparaît le plus probant, avec une réduction de la douleur de 1,64 (IC95 % : 0,71 à 2,57). Une analyse de sensibilité, qui prendrait en compte

les études de bonne qualité, permettrait de diminuer l'incertitude. Toutefois, l'ampleur de l'effet (différence de moyennes pondérée) sur la douleur est telle que le Conseil considère que l'efficacité de l'amitriptyline sur le soulagement de la douleur en fibromyalgie est une donnée valable.

En conclusion, le Conseil est toujours d'avis qu'un essai à l'amitriptyline pour le soulagement de la douleur en fibromyalgie est valable et que des données adéquates soutiennent son usage. Par ailleurs, le Conseil rappelle que les études sur la duloxétine comportent des failles méthodologiques importantes, notamment un fort pourcentage d'abandons. De plus, l'absence de bénéfice en comparaison avec le placebo à moyen et long terme milite toujours en faveur d'une réévaluation périodique du soulagement obtenu. Ainsi, le Conseil maintient la reconnaissance de la valeur thérapeutique de Cymbalta^{MC} pour le soulagement de la douleur associée à la fibromyalgie et celle de l'amitriptyline.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil maintient son appréciation des deux méta-analyses de Häuser (2009, 2010).

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé pour Cymbalta^{MC} le maintien de l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le soulagement de la douleur chronique associée à la fibromyalgie, lorsque l'amitriptyline est non tolérée, contre-indiquée ou procure des bénéfices insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de quatre mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant les bénéfices cliniques sur le soulagement de la douleur, tels qu'une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur ou une amélioration du niveau fonctionnel ou encore l'atteinte d'autres objectifs cliniques (comme une réduction des analgésiques, par exemple). L'autorisation sera alors d'une durée maximale de 12 mois.

La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- **Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, et coll.** A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008;1:91-102.
- **Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, et coll.** Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209.
- **Häuser W, Petzke F, Sommer C.** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2010;11:505-21.
- **Jadad AR, Moore AR, Carroll D, et coll.** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- **Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, et coll.** Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology* 2008;47:1741-6.
- **Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et coll.** Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.
- **Üçeyler N, Häuser W, Sommer C.** A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

DEXILANT

FÉVRIER 2011 – ŒSOPHAGITE ÉROSIVE – REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Marque de commerce : Dexilant

Dénomination commune : Dexlansoprazole

Fabricant : Takeda

Forme : Capsule longue action

Teneur : 30 mg et 60 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dexlansoprazole est l'énantiomère principal du lansoprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Cette inhibition permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Dexilant^{MC} est indiqué « pour la guérison de l'œsophagite érosive, le traitement d'entretien de l'œsophagite érosive, les symptômes de reflux gastro-œsophagien non érosif ». Il s'agit du premier IPP à double libération retardée. Plusieurs IPP sont inscrits sur les listes de médicaments.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'œsophagite érosive

L'étude de Sharma (2009) est composée de deux essais au devis identique, randomisés, à double insu, de non-infériorité. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité du dexlansoprazole 60 mg et 90 mg à celles du lansoprazole 30 mg pendant 8 semaines chez 4 092 sujets. La gravité de l'érosion est évaluée à partir du système de classification Los Angeles (grades A à D). Les résultats montrent :

- pour la 1^{re} étude, une guérison complète chez 92,3 % des personnes recevant le dexlansoprazole 60 mg, 92,2 % de celles recevant le dexlansoprazole 90 mg et 86,1 % de celles recevant le lansoprazole 30 mg ;
- pour la 2^e étude, une guérison complète chez 93,1 % des personnes recevant le dexlansoprazole 60 mg, 94,9 % de celles recevant le dexlansoprazole 90 mg et 91,5 % de celles recevant le lansoprazole 30 mg ;
- pour les deux études, une guérison complète des cas graves (grade C ou grade D) chez 88,2 % des personnes recevant le dexlansoprazole 60 mg, 88,9 % de celles recevant le dexlansoprazole 90 mg et 81,5 % de celles recevant le lansoprazole.

L'ensemble des données démontre que la non-infériorité est atteinte pour les deux doses. Toutefois, les résultats de la deuxième étude, contrairement à ceux de la première, ne démontrent pas la supériorité du dexlansoprazole 60 mg. On ne peut donc conclure à cette dernière. Le profil d'effets indésirables du dexlansoprazole est semblable à celui du lansoprazole.

Traitement de maintien de l'œsophagite érosive

L'étude de Metz (2009) est un essai randomisé, à double insu contre placebo d'une durée de six mois. L'objectif de l'étude est d'évaluer, chez 445 sujets ayant obtenu une guérison complète confirmée par endoscopie, l'efficacité et l'innocuité du dexlansoprazole 30 mg et 60 mg en traitement de maintien. Les résultats montrent que :

- la guérison est maintenue chez 74,9 % des personnes recevant le dexlansoprazole 30 mg ($p < 0,00001$), 82,5 % de celles recevant le dexlansoprazole 60 mg ($p < 0,00001$) et 27,2 % de celles recevant le placebo ;
- la guérison est maintenue pour les cas graves (grade C ou grade D) chez 63 % des personnes recevant le dexlansoprazole 30 mg ($p < 0,0025$), 85 % de celles recevant le dexlansoprazole 60 mg ($p < 0,0025$) et 15 % de celles recevant le placebo.

Les doses de dexlansoprazole 30 mg et 60 mg démontrent une efficacité semblable statistiquement. Toutefois, un écart de 22 % est observé entre ces doses pour les cas graves. Cette différence n'est pas statistiquement significative, probablement en raison du manque de puissance de l'étude.

Traitement du reflux gastro-œsophagien sans érosion

L'étude de Fass (2009) est un essai randomisé, à double insu, contrôlé avec un placebo. L'objectif de l'étude est d'évaluer, chez 947 sujets, l'efficacité et l'innocuité du dextansoprazole 30 mg et 60 mg pour contrôler les symptômes de reflux. À quatre semaines, les résultats montrent que :

- le pourcentage médian de jours (24 heures) sans symptôme de reflux est de 54,9 % chez les personnes recevant le dextansoprazole 30 mg, de 50 % chez celles recevant le dextansoprazole 60 mg et de 18,5 % chez celles recevant le placebo ($p < 0,00001$);
- le pourcentage médian de nuits sans symptôme de reflux est de 80,8 % chez les personnes recevant le dextansoprazole 30 mg, de 76,9 % chez celles recevant le dextansoprazole 60 mg et de 51,7 % chez celles recevant le placebo ($p < 0,00001$).

La méthodologie est jugée adéquate et les résultats reconnus malgré la courte durée de l'étude. Le dextansoprazole a également diminué la gravité des symptômes. Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le groupe recevant le dextansoprazole 30 mg et celui recevant le dextansoprazole 60 mg.

L'ensemble de ces données démontre que le dextansoprazole est non inférieur au lansoprazole pour guérir l'œsophagite érosive. Le dextansoprazole est également plus efficace qu'un placebo pour le maintien du traitement de l'œsophagite érosive ainsi que pour contrôler les symptômes causés par le reflux gastro-œsophagien sans érosion. Le Conseil aurait souhaité la présence d'un comparateur actif pour ces deux dernières indications. Toutefois, comme l'œsophagite érosive représente une condition plus difficile à traiter, le Conseil considère qu'il est raisonnable, dans ce cas, de reconnaître la valeur thérapeutique pour l'ensemble des conditions évaluées. De plus, selon l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), les IPP à doses équivalentes sont d'efficacité semblable pour traiter l'œsophagite et maintenir sa guérison ainsi que pour traiter les symptômes de reflux gastro-œsophagien.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le dextansoprazole, aux teneurs de 30 mg et 60 mg, est soumis à un coût inférieur à celui de la plupart des autres IPP innovateurs. Comparativement au coût mensuel de tous les génériques inscrits (10 \$ - 30 \$), celui du dextansoprazole est plus élevé.

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil juge que, à efficacité équivalente, l'option la plus coût-efficace des IPP est la version générique du rabéprazole, qui est offerte à un coût unitaire de 0,65 \$. Compte tenu de l'ensemble des données cliniques et pharmacoéconomiques disponibles, ce choix de comparateur s'avère, aux yeux du Conseil, le plus pertinent dans le contexte des IPP. Le dextansoprazole est offert à un coût de traitement supérieur. Sur cette base, le coût unitaire des deux teneurs du dextansoprazole est jugé trop élevé. Ainsi, le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Dexilant^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.** Evidence for IPP use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific Report 2007;1(2):61-72.
- **Fass R, Chey WD, Zakko SF, et coll.** Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dextansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(12):1261-72.
- **Metz DC, Howden CW, Perez MC, et coll.** Clinical trial: dextansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):742-54.
- **Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et coll.** Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dextansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(7):731-41.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

D-GEL-1000

FÉVRIER 2011 – VITAMINES

Marque de commerce : D-Gel-1000
Dénomination commune : Vitamine D
Fabricant : Jamp
Forme : Capsule
Teneur : 1 000 UI

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La vitamine D₃ est une vitamine liposoluble essentielle. D-Gel-1000^{MC} est indiqué « pour aider au développement et au maintien des os et des dents et pour aider à l'absorption et à l'utilisation du calcium et du phosphate ». Actuellement diverses teneurs de vitamine D sont inscrites sur les listes de médicaments : 400 UI, 800 UI et 10 000 UI.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En 2002, Osteoporosis Canada a publié ses recommandations sur le traitement de l'ostéoporose. Récemment, la section concernant la vitamine D a été mise à jour (Hanley 2010) car des études cliniques et des méta-analyses avaient été publiées depuis. Les principales recommandations au regard des doses de vitamine D sont les suivantes :

- l'apport quotidien en vitamine D est de 400 UI à 1 000 UI pour les adultes avec un risque faible d'insuffisance en vitamine D (adultes de moins de 50 ans sans comorbidité) ;
- l'apport quotidien en vitamine D est de 800 UI à 2 000 UI chez les adultes avec un risque modéré d'insuffisance en vitamine D (adultes de 50 ans et plus, avec ou sans ostéoporose et sans comorbidité) ;
- chez les adultes avec un risque élevé d'insuffisance en vitamine D (récurrence de fractures, comorbidité affectant l'absorption de la vitamine D ou son action, perte osseuse malgré un traitement contre l'ostéoporose), un dosage sérique de la 25-hydroxyvitamine D est requis. La dose de vitamine D nécessaire est calculée en fonction du dosage obtenu ;
- les doses jusqu'à 2 000 UI par jour sont sécuritaires et ne requièrent pas de monitoring. Lorsque des doses plus élevées sont nécessaires, le monitoring devient approprié ;
- la dose hebdomadaire de 10 000 UI peut s'avérer une option plus commode pour certaines personnes.

Les doses recommandées en 2002 variaient de 400 UI à 800 UI par jour. Les changements apportés aux recommandations sont appuyés par des données cliniques de faible niveau de preuve. Osteoporosis Canada déplore la faiblesse des données cliniques. Cependant, il conclut que le faible coût de la vitamine D, le large intervalle thérapeutique et le ratio risques-bénéfices favorable justifient leurs recommandations.

À la lumière des nouvelles recommandations d'Osteoporosis Canada, qui incluent la dose quotidienne de 1 000 UI, le Conseil est d'avis que la teneur de 1 000 UI de vitamine D satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACÉCONOMIQUE

Le prix du comprimé de D-Gel-1000^{MC} 1 000 UI est de 0,07 \$, pour un coût mensuel de 2,10 \$ à raison d'un comprimé par jour. À dose quotidienne équivalente de 1 000 UI, le coût de traitement avec D-Gel-1000^{MC} 1 000 UI est moins élevé que celui avec les teneurs de 400 UI ou 800 UI (2,25 \$). Il est cependant plus élevé que celui d'un comprimé de 10 000 UI pris une fois par semaine (0,84 \$). Pour une dose quotidienne de 1 000 UI, le coût de la nouvelle teneur est inférieur à celui des comparateurs les plus utilisés. Ainsi, le Conseil est d'avis que D-Gel-1000^{MC} 1 000 UI satisfait aux critères économique et pharmacéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de D-Gel-1000^{MC} Caps. 1 000 UI sur les listes de médicaments.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Hanley DA, Cranney A, Jones G, et coll.** Vitamine D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ 2010;182(12):E610-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



EFFIENT

FÉVRIER 2011 – SYNDROME CORONARIEN AIGU

Marque de commerce : Effient
Dénomination commune : Prasugrel
Fabricant : Lilly
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le prasugrel est un antiagrégant plaquettaire. L'indication accordée par Santé Canada est ainsi libellée : « Effient^{MC}, administré en concomitance avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérothrombotiques chez les patients traités par une intervention coronarienne percutanée (ICP) en raison d'un syndrome coronarien aigu (SCA) se manifestant par :

- une angine de poitrine instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) pris en charge par une ICP ; ou
- un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) pris en charge par une ICP primaire ou différée. »

Un autre agent de la même classe pharmacologique, le clopidogrel (Plavix^{MC}), est inscrit aux listes avec une indication reconnue.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'essai randomisé à double insu TRITON-TIMI-38 (Wiviott 2007) compare le prasugrel au clopidogrel, en concomitance avec l'AAS, auprès de 13 608 sujets atteints de SCA, pour qui une ICP est planifiée. Soixante-quatorze pour cent des sujets souffrent d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI). Après la randomisation, les sujets reçoivent une dose de charge de 60 mg de prasugrel ou de 300 mg de clopidogrel. Dans seulement 25 % des cas, cette dose de charge est administrée avant la procédure et ainsi, dans les trois quarts des cas, elle est administrée pendant la procédure et même après celle-ci. Les sujets reçoivent ensuite une dose d'entretien pour une durée médiane de 14,5 mois.

Le critère d'évaluation principal est composé des trois éléments suivants : les décès de causes cardiovasculaires, les infarctus du myocarde non fatals et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals. Une stratification selon le type de SCA est faite *a priori*. Les résultats principaux sont que :

- globalement, l'efficacité supérieure du prasugrel sur le clopidogrel est démontrée pour le critère composé, avec un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,81 (IC95 % : 0,73 à 0,90) ;
- l'efficacité est également démontrée dans les sous-populations en fonction du type de SCA, avec un RRI de 0,82 (IC95 % : 0,73 à 0,93) pour les sujets avec angine instable ou NSTEMI et de 0,79 (IC95 % : 0,65 à 0,97) pour les sujets avec STEMI ;
- la différence entre les deux traitements est statistiquement significative pour une seule des composantes du paramètre d'évaluation principal, soit la réduction des infarctus du myocarde non mortels. Le RRI, pour la diminution de ces infarctus, est de 0,76 (IC95 % : 0,67 à 0,85). Quant aux décès d'origine cardiovasculaire et aux AVC non fatals, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes ;
- la différence dans la mortalité de toute cause n'est pas significative entre les deux groupes ;
- les hémorragies majeures, qui ne sont pas en lien avec un pontage coronarien, sont rapportées pour 146 sujets recevant le prasugrel (2,4 %) comparativement à 111 sujets recevant le clopidogrel (1,8 %). Le RRI est en défaveur du prasugrel, soit 1,32 (IC95 % : 1,03 à 1,68).

Le Conseil considère que l'étude principale est de bonne qualité méthodologique, mais que certains éléments en affectent la validité externe. En effet, il juge que le clopidogrel doit généralement être administré aux patients quelques heures avant l'ICP. De plus, la dose de charge de 300 mg de clopidogrel est possiblement sous-

optimale, si l'on considère les récentes publications de l'étude Current-Oasis 7 (Mehta 2010, Lancet 2010 et NEJM 2010). Ainsi, la différence d'efficacité en faveur du prasugrel peut être surévaluée en raison du moment d'administration et du choix de la dose retenue de clopidogrel dans l'étude TRITON-TIMI-38. En effet, ces deux éléments ne correspondent pas toujours à la réalité québécoise, notamment pour les personnes ayant un SCA avec angine instable ou NSTEMI. Malgré cela, l'ampleur de la réduction des infarctus non mortels (24 %) a permis au Conseil de juger que les bénéfices sont suffisants pour reconnaître l'efficacité du prasugrel, pour une durée de douze mois suivant une ICP.

En conclusion, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique du prasugrel pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les sujets traités par une ICP en raison d'un syndrome coronarien aigu. Les résultats appuient l'efficacité du prasugrel démontrée par rapport au clopidogrel, avec un risque diminué pour le paramètre principal d'évaluation. La différence entre les deux traitements est statistiquement significative pour une seule des composantes du critère composé, soit la réduction des infarctus du myocarde non mortels. Le Conseil constate aussi que les saignements majeurs sont plus fréquents avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel, mais les clientèles à risque de saignement ont été identifiées dans une sous-analyse de l'étude TRITON-TIMI-38 et l'usage de prasugrel chez ces populations fait l'objet d'une contre-indication.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACÉCONOMIQUE

Le coût du traitement avec le prasugrel est de 984 \$ pour une année. Ce coût est légèrement supérieur à celui du clopidogrel, peu importe la dose de charge utilisée (934 \$ à 957 \$).

Du point de vue pharmacéconomique, une étude non publiée basée sur un modèle de Markov à trois états de santé est analysée. L'évolution de la maladie est modélisée à partir des résultats de l'essai TRITON-TIMI-38 pour les 12 premiers mois. Les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre le prasugrel et le clopidogrel ont été estimés chez les sujets atteints d'un SCA devant subir une ICP dans une perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de 40 ans. Dans le scénario de base, une dominance du prasugrel sur le clopidogrel est suggérée par des coûts de traitement légèrement inférieurs et une efficacité légèrement supérieure. Cette analyse tient compte des événements évités et du risque de saignement accru ainsi que des hospitalisations qui en découlent.

Le Conseil juge que la modélisation de l'étude pharmacéconomique se veut conservatrice et représentative de la situation clinique réelle. Notamment, aucun bénéfice clinique additionnel n'a été accordé au prasugrel au-delà de la période de l'essai. Puisqu'un certain degré d'incertitude persiste autour du ratio dû aux faibles différences entre les deux traitements, la dominance observée dans le scénario de base n'est toutefois pas reconnue par le Conseil. Ce dernier est cependant d'avis que le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du prasugrel est acceptable. Ainsi, le traitement de 12 mois avec le prasugrel satisfait aux critères économique et pharmacéconomique pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques suivant une ICP chez les patients présentant un SCA.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'Effient^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue est la suivante :

- ♦ lors d'un syndrome coronarien aigu, pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez les personnes pour lesquelles une angioplastie percutanée coronarienne a été effectuée. La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et coll. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et coll. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
- Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et coll. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473-9.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

ENDOMETRIN

FÉVRIER 2011 – PROCRÉATION ASSISTÉE

Marque de commerce : Endometrin

Dénomination commune : Progestérone

Fabricant : Ferring

Forme : Comprimé vaginal effervescent

Teneur : 100 mg

Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les comprimés vaginaux effervescent de progestérone, Endometrin^{MC}, sont indiqués « pour la supplémentation en progestérone chez les femmes qui se soumettent à une fécondation *in vitro* ». La progestérone est utilisée dans les protocoles de traitement de reproduction assistée. Elle permet de soutenir la phase lutéale, notamment en préparant l'endomètre à l'implantation de l'embryon. D'autres formulations de progestérone peuvent également être utilisées par voie intramusculaire ou par voie intravaginale. Actuellement, une solution pour administration intramusculaire (Progestérone^{MC}) est inscrite sans restriction aux listes. Par ailleurs, un gel de progestérone (Crinone^{MC}) est également offert pour cette indication et fait l'objet d'une Capsule CdM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a constaté que l'indication reconnue pour Endometrin^{MC}, telle que libellée actuellement, ne reflète pas tout à fait les conclusions de l'évaluation qu'il en a faite. Elle permet le remboursement d'Endometrin^{MC}, en dehors du cadre des activités de procréation assistée, lorsqu'une femme est allergique au sésame ou à ses dérivés. Or, l'évaluation d'Endometrin^{MC} a été réalisée uniquement dans la perspective des activités de procréation assistée. Ainsi, chez les femmes chez qui l'injection intramusculaire de progestérone serait recommandée pour le traitement de l'aménorrhée ou des saignements utérins anormaux, mais contre-indiquée, Endometrin^{MC} pourrait être remboursé. Notons que ces situations ne sont pas des indications approuvées pour Endometrin^{MC}.

Le Conseil est d'avis qu'il est justifié de modifier l'indication reconnue d'Endometrin^{MC} afin de la rendre conforme à la perspective d'évaluation de ce produit, c'est-à-dire dans le cadre des activités de procréation assistée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel d'un traitement avec Endometrin^{MC}, à raison d'une dose de 100 mg deux fois ou trois fois par jour, varie de 240\$ à 360\$. Du point de vue pharmacoéconomique, le changement apporté à l'indication reconnue de ce produit correspond davantage aux conclusions des analyses réalisées. Ainsi, le Conseil juge qu'Endometrin^{MC} satisfait toujours aux critères économique et pharmacoéconomique aux conditions énoncées.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification de l'indication reconnue d'Endometrin^{MC}, celle-ci devient :

- ♦ dans le cadre des activités de procréation assistée, chez la femme :
 - qui est allergique au sésame ou à ses dérivés
ou
 - qui a présenté un abcès stérile ou une cellulite à la suite de l'administration de progestérone par voie intramusculaire ;

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



FINACEA

FÉVRIER 2011 – ACNÉ ROSACÉE

Marque de commerce : Finacea

Dénomination commune : Acide azélaïque

Fabricant : Bayer

Forme : Gel topique

Teneur : 15 %

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Finacea^{MC} est un gel topique contenant de l'acide azélaïque, une substance ayant une activité antikératinisante et antibactérienne. Il est indiqué « pour le traitement topique des papules et pustules inflammatoires et de l'érythème causés par l'acné rosacée légère ou modérée ». L'autre produit reconnu pour soigner l'acné rosacée est le métronidazole. Il figure sur les listes de médicaments sous différentes marques de commerce, formes pharmaceutiques topiques et teneurs (0,75 % et 1 %) : Metrocreme^{MC}, Metrogel^{MC}, Metro lotion^{MC}, Noritate^{MC} et Rosanol^{MC}. Ces dernières sont généralement jugées d'efficacité comparable.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'essai clinique randomisé à double insu d'Elewski (2003) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acide azélaïque avec celles du gel de métronidazole 0,75 %, tous deux appliqués deux fois par jour pendant 15 semaines. La population étudiée est composée de 251 adultes souffrant de rosacée papulopustuleuse faciale (10 à 50 lésions). Une différence de cinq lésions entre les deux groupes dans le décompte moyen des lésions était considérée cliniquement significative. Pour sa part, le succès est défini par l'obtention d'un score de gravité de 0 à 2 sur une échelle allant jusqu'à 6 (disparition, atteinte minimale ou légère). Les principaux résultats sont les suivants :

- la diminution moyenne du nombre de lésions inflammatoires est supérieure avec l'acide azélaïque : 12,9 contre 10,7 pour un écart de 2,2 lésions ($p < 0,01$);
- le succès thérapeutique selon l'évaluation globale faite par le chercheur est obtenu chez 69 % des personnes sous traitement avec l'acide azélaïque contre 55 % de celles recevant le métronidazole ($p = 0,02$).

Les résultats d'efficacité primaires et secondaires sont presque toujours en faveur du gel d'acide azélaïque, et ce, de façon statistiquement significative. Cependant, le Conseil est d'avis que la supériorité de ce traitement n'est pas significative sur le plan clinique.

L'essai de Wolf (2006) compare l'efficacité et l'innocuité de l'acide azélaïque appliqué deux fois par jour avec celles d'un gel de métronidazole 1 % utilisé une fois par jour. Cette étude clinique randomisée à l'insu de l'investigateur et de non-infériorité porte sur 160 adultes souffrant de rosacée papulopustuleuse faciale modérée et présentant entre 8 et 50 lésions. Les principaux résultats à la semaine 15 sont les suivants :

- la réduction du nombre de lésions est semblable dans les deux groupes : 80 % avec l'acide azélaïque et 77 % avec le métronidazole ($p = 0,26$) selon l'analyse en intention de traiter. Ces résultats sont également confirmés par l'analyse selon le respect du protocole;
- le pourcentage de sujets ayant obtenu un succès thérapeutique selon l'évaluation globale faite par le chercheur est semblable pour les deux traitements, soit 56 % avec l'acide azélaïque et 54 % avec le métronidazole ($p > 0,4$).

Les résultats de cette étude démontrent la non-infériorité de Finacea^{MC} comparativement au gel de métronidazole 1 % sur la réduction du nombre de lésions.

L'étude de Thiboutot (2008) compare l'efficacité et l'innocuité d'une application quotidienne du gel d'acide azélaïque avec celles d'une administration biquotidienne pour traiter la rosacée faciale. Le Conseil est d'avis

qu'il s'agit d'une étude exploratoire présentant des limites méthodologiques et juge qu'il est prématuré de conclure à l'efficacité semblable de l'acide azélaïque à ces deux posologies. De plus, l'acide azélaïque n'a pas eu un avis de conformité pour une posologie unique quotidienne.

Globalement, les effets indésirables observés avec l'acide azélaïque et les gels de métronidazole sont légers ou modérés dans les études d'Elewski et de Wolf. Toutefois, les résultats de ces essais ne sont pas concordants. Ainsi, le Conseil ne peut statuer clairement quant à l'innocuité relative entre l'acide azélaïque et le métronidazole.

En conclusion, le Conseil estime que le gel d'acide azélaïque a un effet clinique semblable à celui observé avec le gel de métronidazole dosé à 0,75 %. Le Conseil conclut également que l'acide azélaïque, appliqué deux fois par jour, est aussi efficace que le gel de métronidazole à 1 % appliqué une fois par jour. Pour l'ensemble de ces considérations, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'acide azélaïque pour le traitement de l'acné rosacée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût de traitement de l'acide azélaïque pour 60 jours est de 36 \$. Il est identique à celui du gel de métronidazole 0,75 % et deux fois plus élevé que celui du gel de métronidazole 1 %, appliqué une fois par jour selon la posologie recommandée dans la monographie. Notons que le gel de métronidazole 0,75 % est retiré des listes de médicaments depuis février 2011.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts comparant l'acide azélaïque appliqué deux fois par jour avec le gel de métronidazole 0,75 %, utilisé deux fois par jour, a été effectuée. De plus, une analyse complémentaire comparant l'acide azélaïque avec le métronidazole 1 %, tous deux appliqués une fois par jour, a été étudiée. Le Conseil reconnaît l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre l'acide azélaïque et le métronidazole 0,75 %. Par contre, il juge insuffisante la démonstration d'équivalence d'efficacité entre la prise unique quotidienne d'acide azélaïque et son application biquotidienne, qui repose sur l'étude de Thiboutot. Sur la base de l'étude de Wolf, le Conseil croit toutefois que l'acide azélaïque appliqué deux fois par jour a une efficacité équivalente à celle du métronidazole 1 % utilisé à une dose unique quotidienne.

Étant donné que le gel de métronidazole 0,75 % est retiré des listes de médicaments, seul le gel de métronidazole 1 % est considéré comme comparateur. À efficacité semblable, l'acide azélaïque est deux fois plus coûteux que le métronidazole 1 %. L'inscription de ce produit ajoutera une option de traitement topique aux listes de médicaments pour l'acné rosacée. Ainsi, le Conseil est d'avis qu'il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique lorsque le métronidazole ne peut être utilisé.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de l'acide azélaïque aux listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le traitement de l'acné rosacée lorsqu'une préparation topique de métronidazole est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Elewski BE, Fleischer AB Jr, Kobayashi K, et coll. A comparison of 15 % azelaic acid gel and 0.75 % metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol 2003;139:1444-50.
- Thiboutot DM, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15 %) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. J Am Acad Dermatol 2003;48:836-45.
- Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, et coll. Azelaic acid 15 % gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. J Drugs Dermatol 2008;7:541-46.
- Wolf J, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1 % gel compared with twice-daily azelaic acid 15 % gel in the treatment of rosacea. Cutis 2006;77:3-11.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

FÉVRIER 2011 – PROCRÉATION ASSISTÉE

Marque de commerce : Gonadotrophine chorionique

Dénomination commune : Gonadotrophine chorionique

Fabricant : PPC

Forme : Poudre injectable

Teneur : 10 000 unités USP

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadotrophine chorionique (hCG) est extraite de l'urine de femmes enceintes et son activité est semblable à celle de l'hormone lutéinisante (LH), bien que l'hCG semble exercer une faible activité sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elle est administrée lors de la deuxième phase du cycle afin de maintenir l'intégrité du corps jaune et de stimuler la production de progestérone. Gonadotrophine chorionique^{MC} est utilisé pour le déclenchement de l'ovulation et de la grossesse chez la femme anovulatoire et inféconde, dont l'anovulation est consécutive à une carence ovarienne primaire et non causée par celle-ci, et qui a fait l'objet d'un traitement préliminaire avec une gonadotrophine. La choriogonadotropine alpha (Ovidrel^{MC}), une forme recombinée d'hCG, est inscrite pour la procréation assistée chez la femme.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Diverses études comparant l'efficacité et l'innocuité d'une hCG recombinée avec une hCG d'origine urinaire dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne, en association avec d'autres agents, ont été considérées. Le Conseil a reconnu par le passé la valeur thérapeutique de l'hCG recombinée et a jugé que son efficacité est semblable à celle de l'hCG d'origine urinaire en ce qui a trait aux grossesses et aux naissances.

Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'hCG d'origine urinaire pour induire la maturation folliculaire et la rupture du follicule ovarien préovulatoire chez les femmes. Étant donné que Gonadotrophine chorionique^{MC} est considéré comme une vieille drogue par Santé Canada, il n'est pas possible de confirmer l'équivalence avec l'hCG d'origine urinaire utilisée dans les études. Néanmoins, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de ce produit. La conclusion s'appuie sur l'expérience clinique et l'avis d'experts en infertilité féminine qui utilisent ce produit depuis plusieurs années.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût du traitement avec Gonadotrophine chorionique^{MC} pour un cycle varie entre 36\$ et 72\$, soit le coût de 5 000 UI à 10 000 UI données en une seule dose.

Du point de vue pharmacoéconomique, une minimisation des coûts est réalisée entre l'hCG d'origine urinaire et Ovidrel^{MC}. En effet, l'efficacité des deux produits est jugée semblable par le Conseil. Aux doses usuelles utilisées de 10 000 UI pour l'hCG d'origine urinaire et de 5 000 UI pour Ovidrel^{MC}, les deux médicaments présentent un coût de traitement semblable. De plus, lorsqu'une dose de 5 000 UI d'hCG d'origine urinaire est utilisée, le coût du traitement devient moindre. Ainsi, le Conseil considère Gonadotrophine chorionique^{MC} coût-efficace, car il présente un coût moindre ou identique à celui d'Ovidrel^{MC} pour une efficacité semblable.

La gonadotrophine chorionique joue un rôle clé dans l'induction de l'ovulation et présente un très faible coût comparativement à celui de l'ensemble des médicaments requis pour la procréation assistée. En tenant compte du fait que son usage peut éviter de compromettre les sommes investies dans les étapes précédentes de la procréation assistée, le Conseil juge que Gonadotrophine chorionique^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Gonadotrophine chorionique^{MC} est utilisé pour le déclenchement de l'ovulation. La place qu'occupe la gonadotrophine chorionique dans le cycle de fécondation *in vitro* FIV est importante puisqu'elle mène à la ponction des ovules. Son usage assure la poursuite des étapes précédentes du traitement. Ainsi, son absence dans la séquence de traitement peut faire échouer le cycle de FIV. Il en découle qu'un nouveau cycle devra être amorcé après avoir fait subir à la femme des procédures de traitement non fructueuses.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Gonadotrophine chorionique^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Sakhel K, Khedr M, Schwark S, et coll.** Comparison of urinary and recombinant human chorionic gonadotropin during ovulation induction in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007;87:1357-62.
- **The European Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group.** Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment – recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000;15:1446-51.
- **The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group.** Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001;75:1111-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

FÉVRIER 2011 – INFERTILITÉ MASCULINE

Marque de commerce : Gonadotrophine chorionique

Dénomination commune : Gonadotrophine chorionique

Fabricant : PPC

Forme : Poudre injectable

Teneur : 10 000 unités USP

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La gonadotrophine chorionique (hCG) est extraite de l'urine de femmes enceintes et son activité est semblable à celle de l'hormone lutéinisante (LH), bien que l'hCG semble exercer une faible activité sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elle stimule les cellules interstitielles des testicules qui sécrètent de l'androgène. Chez l'homme, cette stimulation de la sécrétion androgène favorise le développement des caractères sexuels secondaires, la descente des testicules et peut induire, à elle seule, une spermatogénèse. Gonadotrophine chorionique^{MC} est utilisé, entre autres, pour le traitement des cas sélectionnés d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez les hommes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les études observationnelles de Bouloux (2003), de l'European Metrodin HP Study Group (1998) et de Matsumoto (2009) permettent d'apprécier certains résultats d'efficacité de l'hCG d'origine urinaire seule chez des hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques. Ces essais visent à mesurer l'efficacité d'un traitement amorcé avec l'hCG d'origine urinaire suivi de l'association à une gonadotrophine. Les principaux résultats observés consécutivement au traitement d'hCG d'origine urinaire seule (3 000 UI à 6 000 UI par semaine) sont les suivants :

- pour l'étude de Bouloux, une spermatogénèse est atteinte chez 9 des 49 hommes (18 %) traités pendant une période de 16 semaines ;
- pour l'étude européenne, une spermatogénèse est atteinte chez 4 des 28 hommes (14 %) traités pendant une période de 3 mois à 6 mois ;
- pour l'étude de Matsumoto, une spermatogénèse est atteinte chez 3 des 36 hommes (8 %) traités pendant une période de 3 mois à 6 mois.

En conclusion, chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques, un traitement initial avec une hCG d'origine urinaire seule peut induire une spermatogénèse pour leur permettre de procréer. Des durées de traitement allant jusqu'à six mois soutiennent ce constat dans les études. L'efficacité s'appuie aussi sur l'expérience clinique et l'avis d'experts en infertilité masculine qui utilisent ce produit depuis plusieurs années. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de ce produit.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix de Gonadotrophine chorionique^{MC} est de 72 \$ pour 10 000 UI. Selon les posologies usuelles (1 500 UI à 9 000 UI par semaine), le coût mensuel du traitement varie entre 43 \$ et 259 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité est réalisée par le Conseil à partir des résultats cliniques disponibles chez des hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques. À partir des études retenues, des ratios de coût par homme ayant obtenu une spermatogénèse sont calculés. Il est difficile d'interpréter ces ratios, puisque le point d'aboutissement d'intérêt est la grossesse. Par ailleurs, une proportion inconnue d'hommes ayant obtenu une spermatogénèse pourront procréer de façon naturelle. Pour d'autres, des procédures médicales auprès du couple seront nécessaires pour faciliter la procréation, comme la fécondation *in vitro* précédée ou non d'une récupération de spermatozoïdes avec injection intra-cytoplasmique dans l'ovule.

Les coûts des procédures médicales requises n'ont pu être inclus dans le calcul des ratios coût-efficacité. Ainsi, l'appréciation de ceux-ci est réalisée en tenant compte de cette limite. Le Conseil juge donc que les ratios exprimés en coût par homme ayant atteint une spermatogénèse entraînant une grossesse seraient très élevés.

Le Conseil constate une grande incertitude quant à l'efficacité de l'hCG d'origine urinaire pour le traitement de l'infertilité masculine. Celle-ci résulte du peu de données d'efficacité d'un traitement à long terme et du nombre inconnu de grossesses obtenues à la suite des divers modes de procréation. Il est impossible d'estimer la valeur d'un ratio de coût par grossesse ou toute autre valeur qui serait pertinente à l'évaluation. En conséquence, le Conseil conclut qu'une thérapie hormonale avec Gonadotrophine chorionique^{MC} chez l'homme hypogonadique hypogonadotrophique ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Des questionnements éthiques ont été soulevés dans ce dossier. L'hypogonadisme hypogonadotrophique peut être présent chez les hommes et chez les femmes, menant dans les deux cas à l'infertilité. Le traitement de cette condition est toutefois différent chez les hommes et chez les femmes quant aux médicaments utilisés et à la durée de la thérapie. De plus, un succès de traitement chez l'homme peut mener à une procréation naturelle, mais peut aussi nécessiter une intervention de procréation assistée chez une femme fertile. Ainsi, il apparaît raisonnable d'inclure ces considérations dans les analyses pharmacoéconomiques et d'en retenir les conclusions.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Gonadotrophine chorionique^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, et coll.** Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl* 2003;24(4):604-11.
- **European Metrodin HP Study Group.** Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1998;70(2):256-62.
- **Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et coll.** Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009;92(3):979-90.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

GONAL-F, MENOPUR, PUREGON ET REPRONEX

FÉVRIER 2011 – INFERTILITÉ MASCULINE

Marque de commerce : Gonal-f

Dénomination commune : Follitropine alpha

Fabricant : Serono

Marque de commerce : Menopur et Repronex

Dénomination commune : Gonadotrophines

Fabricant : Ferring

Marque de commerce : Puregon

Dénomination commune : Follitropine bêta

Fabricant : Schering

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La classe des gonadotrophines inclut les gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}), la follitropine alpha (Gonal-f^{MC}) et la follitropine bêta (Puregon^{MC}). Menopur^{MC} et Repronex^{MC} sont couramment appelés « ménotropines », puisqu'ils sont extraits d'urine de femmes ménopausées. Ils contiennent un mélange d'hormones procurant l'effet de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Gonal-f^{MC} et Puregon^{MC} sont des formes recombinées et ne contiennent que de la FSH. Dans l'organisme, la FSH régule la fonction reproductrice. Chez les hommes, elle stimule la production de sperme par les testicules. De toutes ces gonadotrophines, seul Puregon^{MC} est indiqué chez l'homme « pour la spermatogénèse insuffisante due à un hypogonadisme hypogonadotrophique ». Actuellement, ces gonadotrophines sont inscrites à la section des médicaments d'exception des listes pour un usage chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les traitements hormonaux peuvent servir à induire une fertilité chez les hommes atteints d'une infertilité idiopathique ou d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

Infertilité idiopathique

Le Conseil est d'avis que les données ne soutiennent pas l'usage des gonadotrophines pour le traitement des hommes atteints d'une infertilité idiopathique. Cette recommandation s'appuie sur les résultats de la méta-analyse publiée par la Collaboration Cochrane (Attia 2007) et sur l'avis d'experts en infertilité masculine qui utilisent ces produits depuis plusieurs années. La conclusion de la méta-analyse est qu'une étude multicentrique de plus grande envergure, avec une puissance suffisante, doit être réalisée afin de conclure à l'efficacité des gonadotrophines, en association ou non avec l'hCG, dans le traitement de l'infertilité masculine idiopathique.

Hypogonadisme hypogonadotrophique

Plusieurs études observationnelles ont été considérées pour comparer l'efficacité des gonadotrophines entre elles lorsqu'elles sont utilisées, en association à l'hCG, pour l'induction d'une spermatogénèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Le paramètre d'efficacité principal est l'atteinte d'une spermatogénèse définie par une concentration d'au moins 1×10^6 spermatozoïdes/ml.

Dans toutes ces études, les individus reçoivent d'abord de l'hCG d'origine urinaire seule afin de normaliser leur concentration sérique de testostérone. Celle-ci est administrée selon des posologies de 3 000 UI à 6 000 UI par semaine, et ce, pour une période variant entre 1 mois et 6 mois. Les hommes ne présentant toujours pas de spermatogénèse et dont les concentrations sériques de testostérone sont normalisées reçoivent en plus une gonadotrophine (450 UI par semaine) pour une durée variant entre 6 mois et 18 mois. Les principaux résultats observés sont les suivants :

- à la suite de l'ajout d'une gonadotrophine humaine, 47 % des hommes qui ont complété le traitement d'association de 6 mois atteignent une spermatogénèse (Burgués 1997);
- à la suite de l'ajout de la follitropine alpha, entre 63 % et 80 % des hommes qui ont complété un traitement d'association de 18 mois atteignent une spermatogénèse (Matsumoto 2009, Bouloux 2002, Liu 1999);
- à la suite de l'ajout de la follitropine bêta, 47 % des hommes qui ont complété le traitement d'association de 12 mois atteignent une spermatogénèse (Bouloux 2003).

À la lumière des données analysées, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique des gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}), de la follitropine alpha (Gonal-f^{MC}) et de la follitropine bêta (Puregon^{MC}) pour le traitement de l'infertilité chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Les gonadotrophines doivent toujours être administrées en association avec un traitement d'hCG dans le cadre du traitement de l'infertilité chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Le coût mensuel du traitement avec chacune de ces gonadotrophines se situe entre 660 \$ et 3 492 \$. Les posologies usuelles (225 UI à 900 UI par semaine) étant les mêmes pour toutes ces hormones, une comparaison du prix unitaire est pertinente. Le coût par unité internationale le plus bas est celui des gonadotrophines humaines (0,73 \$), suivi de celui de la follitropine alpha (0,95 \$), alors que le coût le plus élevé est celui de la follitropine bêta (0,97 \$).

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse coût-efficacité est réalisée par le Conseil à partir des résultats cliniques disponibles chez des hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques. Les résultats du modèle montrent des ratios d'un coût par homme ayant obtenu une spermatogénèse qui sont élevés pour chacune des gonadotrophines. Il est difficile d'interpréter ces ratios, puisque le point d'aboutissement d'intérêt est la grossesse. Par ailleurs, une proportion inconnue d'hommes ayant obtenu une spermatogénèse pourront procréer de façon naturelle. Pour d'autres, des procédures médicales auprès du couple seront nécessaires pour faciliter la procréation, comme la fécondation *in vitro* précédée ou non d'une récupération de spermatozoïdes avec injection intra-cytoplasmique dans l'ovule. Les coûts des procédures médicales requises n'ont pu être inclus dans le calcul des ratios coût-efficacité. Ainsi, l'appréciation de ceux-ci est réalisée en tenant compte de cette limite. Le Conseil juge donc que les ratios exprimés en coût par homme ayant atteint une spermatogénèse entraînant une grossesse seraient très élevés.

Le Conseil constate une grande incertitude quant à l'efficacité des gonadotrophines. Celle-ci résulte, entre autres, du nombre inconnu de grossesses obtenues à la suite des divers modes de procréation. Il est impossible d'estimer la valeur des ratios de coût par grossesse ou toute autre valeur qui serait pertinente à l'évaluation. En conséquence, le Conseil conclut que Gonal-f^{MC}, Menopur^{MC}, Puregon^{MC} et Repronex^{MC} ne satisfont pas aux critères économique et pharmacoeconomique chez l'homme hypogonadique hypogonadotrophique.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Des questionnements éthiques ont été soulevés dans ce dossier. L'hypogonadisme hypogonadotrophique peut être présent chez les hommes et chez les femmes, menant dans les deux cas à l'infertilité. Le traitement de cette condition est toutefois différent chez les hommes et chez les femmes quant aux médicaments utilisés et à la durée de la thérapie. De plus, un succès de traitement chez l'homme peut mener à une procréation naturelle, mais peut aussi nécessiter une intervention de procréation assistée chez une femme fertile. Ainsi, il apparaît raisonnable d'inclure ces considérations dans les analyses pharmacoeconomiques et d'en retenir les conclusions.

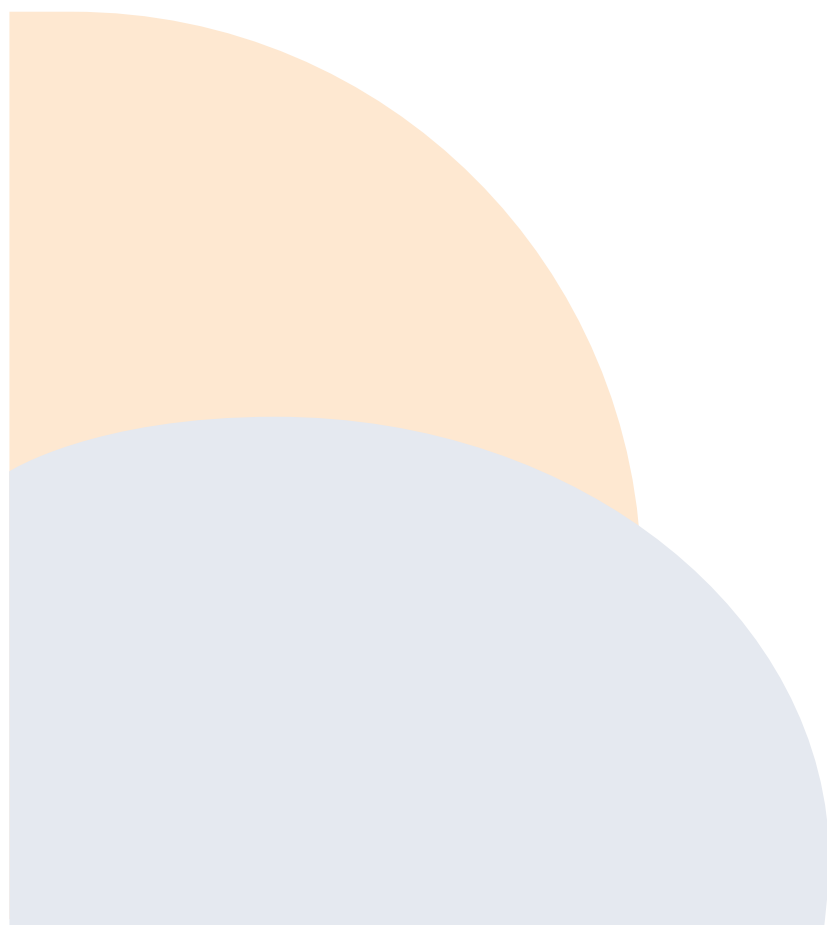
CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication reconnue pour Gonal f^{MC}, Menopur^{MC}, Puregon^{MC} et Repronex^{MC} pour le traitement de l'infertilité masculine, car ils ne satisfont pas aux critères économique et pharmacoeconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, et coll.** Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Sys Rev 2007;(4);CD005071. Review.
- **Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, et coll.** Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. J Androl 2003;24(4):604-11.
- **Bouloux PM, Warne DW, Loumaye E, et coll.** Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 2002;77(2):270-3.
- **Burgués S, Calderón MD.** Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotrophic hypogonadism. Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. Hum Reprod 1997;12(5):980-6.
- **Liu PY, Turner L, Rushford D, et coll.** Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. Hum Reprod 1999;14(6):1540-5.
- **Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et coll.** Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 2009;92(3):979-90.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.





ISENTRESS

FÉVRIER 2011 – INFECTION PAR LE VIH – TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Marque de commerce : Isentress

Dénomination commune : Raltégravir

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé

Teneur : 400 mg

Transfert à la section régulière des listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le raltégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase. Il empêche le virus de se multiplier et d'infecter d'autres cellules en bloquant l'intégration de l'ADN d'origine virale dans l'ADN humain par l'enzyme intégrase. Le raltégravir est indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte ». Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des personnes infectées par le VIH dont la souche présente de multiples résistances. Plusieurs antirétroviraux appartenant à d'autres classes sont utilisés pour traiter les personnes infectées par le VIH et n'ayant jamais été traitées comme l'éfavirenz (Sustiva^{MC}), le lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MC}), l'atazanavir (Reyataz^{MC}) et le darunavir dosé à 400 mg par comprimé (Prezista^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique du raltégravir, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale sur la base d'une efficacité équivalente et d'une innocuité plus favorable qu'une thérapie incluant l'éfavirenz (Lennox 2009).

Pour les présents travaux, qui portent sur les aspects économique et pharmacoéconomique, le Conseil a jugé essentiel de comparer l'efficacité et l'innocuité du raltégravir aux principaux inhibiteurs de la protéase (IP) utilisés pour le traitement de première intention chez les sujets infectés par le VIH-1. Pour ce faire, il a comparé le raltégravir aux IP par des comparaisons indirectes de l'éfavirenz avec ces IP.

Sur la base des comparaisons indirectes effectuées chez les individus infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale, le Conseil est d'avis :

- qu'une thérapie antirétrovirale incluant l'éfavirenz a une meilleure efficacité virologique que celle incluant le lopinavir/ritonavir et qu'elle semble démontrer un avantage sur le profil lipidique et plus précisément sur les valeurs des triglycérides (Riddler 2008, Sierra-Madero 2010) ;
- qu'un traitement à base d'éfavirenz apparaît d'efficacité équivalente à celui à base d'atazanavir/ritonavir et qu'il présente des effets un peu moins favorables sur le profil lipidique et sur les mutations de résistance (Daar 2010, abrégé) ;
- que le traitement associant le darunavir/ritonavir présente une efficacité virologique semblable et qu'il est associé à une plus faible incidence d'effets indésirables au niveau gastrointestinal et sur le profil lipidique que celui associant le lopinavir/ritonavir (Ortiz 2008).

Dans des études qui comparent la poursuite du traitement avec des IP potentialisés avec le ritonavir à un transfert vers une thérapie incluant le raltégravir, les résultats montrent que le raltégravir a un effet plus favorable sur le profil lipidique comparativement à la poursuite du traitement avec des IP (Eron 2010, Martinez 2010).

Ainsi, par ces comparaisons indirectes, le Conseil reconnaît que le raltégravir présente des avantages en comparaison avec le lopinavir, l'atazanavir et le darunavir potentialisés avec le ritonavir, chez les individus infectés par le VIH-1 en première intention de traitement.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel du traitement avec le raltégravir, à raison d'une dose de 400 mg deux fois par jour, est plus élevé que celui des principaux antirétroviraux utilisés en première intention : lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir et éfavirenz. Il est calculé selon un nouveau prix soumis qui s'avère inférieur à celui en vigueur.

D'un point de vue pharmacoéconomique, selon une perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon de 50 ans, une analyse coût-utilité comparant le raltégravir à un IP a été évaluée. L'hypothèse que le raltégravir a une efficacité supérieure à tous les IP ne pouvant être validée, le Conseil n'a pas retenu les conclusions de cette analyse.

Le Conseil a donc réalisé une analyse coût-conséquences et fait les constats suivants, basés sur les comparaisons indirectes d'efficacité et d'innocuité effectuées :

- le raltégravir est une option jugée coût-efficace comparativement au lopinavir/ritonavir, puisqu'il est plus efficace et occasionne moins d'hypertriglycémie pour un faible coût additionnel ;
- le raltégravir est jugé coût-efficace par rapport à l'atazanavir/ritonavir, puisqu'il a une efficacité semblable et occasionne moins d'interactions médicamenteuses pour un coût légèrement plus élevé ;
- le raltégravir est une option jugée coût-efficace par rapport au darunavir/ritonavir, qui a une efficacité semblable au lopinavir/ritonavir. Le raltégravir serait plus efficace et pourrait présenter des avantages sur le profil lipidique par rapport au darunavir/ritonavir pour un coût de traitement légèrement plus élevé ;
- le raltégravir n'est pas jugé coût-efficace par rapport à l'éfavirenz, qui est l'antirétroviral le plus utilisé chez les individus n'ayant jamais été traités. En effet, pour une efficacité équivalente (Lennox) et moins d'effets indésirables légers sur le système nerveux central que ceux de l'éfavirenz, le raltégravir entraîne un coût de traitement supplémentaire important.

En définitive, le raltégravir n'est pas pharmacoéconomiquement acceptable par rapport à l'éfavirenz, qui est l'antirétroviral le plus utilisé chez les individus n'ayant jamais été traités. Par contre, il est coût-efficace comparativement au lopinavir/r, à l'atazanavir/r et au darunavir/r, qui représentent 56 % des ordonnances standardisées de 30 jours des antirétroviraux administrés en première intention.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

D'autres avantages modestes sont reconnus au raltégravir pour son usage en première intention de traitement. En effet, il permet de réduire l'usage des hypolipémiants et il pourrait diminuer légèrement l'incidence d'événements coronariens par rapport aux IP (Martinez). Par ailleurs, le Conseil juge que l'usage du raltégravir pourrait alléger les soins médicaux requis comparativement à ceux nécessaires chez les individus recevant l'éfavirenz, connu pour ses effets indésirables sur le SNC.

Selon les hypothèses retenues, le transfert du raltégravir à la section régulière de la *Liste de médicaments* pourrait entraîner soit des économies, soit des coûts. Le Conseil croit qu'un impact budgétaire potentiellement modeste sera observé. En effet, le raltégravir est jugé coût-efficace par rapport aux IP et pourrait remplacer majoritairement, selon le Conseil, des ordonnances de cette classe.

L'ensemble de ces éléments permet de contrebalancer le fait que le raltégravir ne constitue pas une option coût-efficace par rapport à l'éfavirenz.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Dans un souci de santé publique, l'accès élargi au raltégravir permettra particulièrement aux personnes infectées par le VIH et présentant des troubles psychiatriques d'avoir une option de traitement additionnelle.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé le transfert d'Isentress^{MC} à la section régulière des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Daar E, Tierney C, Fischl M, et coll.** ACTG 5202: Final results of abacavir/3TC or tenofovir/FTC with either efavirenz or atazanavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19, 2010. San Francisco, U.S. Abrégé 59LB.
- **Eron JJ, Young B, Cooper DA, et coll.** Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375(9712):396-407.
- **Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et coll.** Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9692):796-806.
- **Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et coll.** Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24(11):1697-707.
- **Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, et coll.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389-97.
- **Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et coll.** Class-sparing regimens for initial treatment of HIV 1 infection. *N Engl J Med* 2008;358(20):2095-106.
- **Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et coll.** Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+ $\leq$ 200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(5):582-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



METOJECT

FÉVRIER 2011 – MALADIES NÉOPLASIQUES OU AUTO-IMMUNES

Marque de commerce : Metoject

Dénomination commune : Méthotrexate

Fabricant : Medexus

Forme : Solution pour injection (seringue)

Teneur : 7,5 mg/0,75 ml, 10 mg/1 ml, 15 mg/1,5 ml, 20 mg/2 ml et 25 mg/2,5 ml

Maintien d'une décision antérieure - Avis de refus - Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les seringues préremplies de Metoject^{MC} contiennent une solution pour injection de 10 mg/ml de méthotrexate. Le méthotrexate est indiqué pour le traitement de maladies néoplasiques diverses et de maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite séronégative et l'arthrite psoriasique. Le méthotrexate 25 mg/ml pour injection est inscrit sur les listes de médicaments en différents formats et doit être mis en seringue sous hotte biologique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Metoject^{MC}. Il a revu l'ensemble des recommandations et des directives et normes professionnelles afin de comparer les avantages de Metoject^{MC} par rapport à ceux du méthotrexate mis en seringue sous hotte biologique.

Le Conseil considère que, lorsque le méthotrexate est mis en seringue selon les normes de préparations stériles en vigueur émises par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), les seringues ainsi délivrées aux patients constituent un produit adéquat. En outre, la mise en seringue permet d'obtenir le volume requis, adapté à la situation particulière du patient. De plus, le Conseil juge qu'il est du devoir du pharmacien de délivrer le méthotrexate dans un emballage sécuritaire et de s'assurer que l'entreposage du produit soit conforme aux recommandations générales (OPQ).

Le Conseil reconnaît que Metoject^{MC} procure certains avantages liés au processus manufacturier : la précision de la dose, la stabilité à plus long terme et l'emballage des seringues dans une boîte de carton rigide. Toutefois, le Conseil note que Metoject^{MC} présente certains désavantages, notamment l'absence de doses intermédiaires peut poser un problème lors de la titration des doses. De plus, même si les doses disponibles de Metoject^{MC} correspondent à celles requises par un grand nombre de patients, la concentration est moindre que celle du méthotrexate 25 mg/ml et le volume est ainsi différent pour une même dose. Un volume plus grand peut nécessiter une injection en deux sites pour certains patients, lorsque les doses prescrites sont élevées.

Finalement, le Conseil est toujours d'avis que l'arrivée des seringues de méthotrexate prêtes à l'emploi vient simplifier les techniques de manipulation pour les professionnels de la santé impliqués. Lorsque la mise en seringue de méthotrexate est réalisée par un professionnel, cette manipulation doit se faire dans le respect des normes de pratique en vigueur, soit sous hotte biologique et en appliquant les recommandations de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTAS). L'identification, la livraison et les consignes d'entreposage des seringues de méthotrexate doivent aussi tenir compte des recommandations en vigueur. Le Conseil estime qu'il s'agit de la responsabilité des professionnels de la santé, notamment du pharmacien, qui doivent s'assurer de la protection du patient et de l'entourage de celui-ci. Les seringues ainsi préparées dans le respect des normes de préparation constituent le comparateur adéquat de Metoject^{MC}.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix pour une seringue de Metoject^{MC} varie de 26,42 \$ à 43,84 \$, selon les différentes doses offertes. Le coût mensuel du traitement avec ce produit est plus élevé que celui des seringues de méthotrexate préparées par

les pharmaciens, même en considérant le coût de préparation et de transport. À titre d'exemple, le coût mensuel avec Metoject^{MC}, à raison d'une dose de 25 mg servie toutes les semaines, est de 208 \$ comparativement à 88 \$ avec les seringues préparées par un pharmacien.

Du point de vue pharmacoeconomique, aucune donnée additionnelles n'ont permis au Conseil de modifier sa position au sujet de Metoject^{MC}. Il n'adhère toujours pas à l'hypothèse à la base de la justification du prix de ce médicament à l'effet qu'il permettrait un usage accru et optimal du méthotrexate en injection. Selon cette hypothèse, cela permettrait notamment de retarder ou d'éviter, dans certains cas, l'usage des anti-TNF beaucoup plus coûteux. Ainsi, le Conseil est toujours d'avis que le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoeconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Le Conseil considère que les seringues de Metoject^{MC} permettent de diminuer les risques d'accidents liés à la préparation, et ainsi, constituent un avantage pour les préparateurs. Cependant, le Conseil est d'avis que cet avantage ne permet pas de contrebalancer une différence de coût aussi importante.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Metoject^{MC} sur les listes de médicament.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTAS).** Guide de prévention : Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. 2008.
- **Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et coll.** Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
- **Ordre des pharmaciens du Québec.** La manipulation des médicaments dangereux en pharmacie. Bulletin d'informations professionnelles 2010;169:1-7.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

METVIX

FÉVRIER 2011 – CARCINOME BASOCELLULAIRE SUPERFICIEL

Marque de commerce : Metvix

Dénomination commune : Aminolévulinate méthylique

Fabricant : Galderma

Forme : Crème topique

Teneur : 168 mg/g

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aminolévulinate méthylique est un agent antinéoplasique activé par thérapie photodynamique. Il est indiqué, entre autres, « pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel primitif en dehors de la zone H du visage (c.-à-d. les oreilles, le nez) lorsque les autres thérapies sont jugées moins adaptées ». Actuellement, la chirurgie représente le traitement de choix du carcinome basocellulaire superficiel, car elle est la seule option qui offre une garantie histologique de guérison. Cependant, d'autres traitements sont offerts tels la cryothérapie et la technique de l'électrodessiccation et curetage, technique la plus fréquemment utilisée. La crème de fluorouracile (Efudex^{MC}) est le seul produit topique inscrit sur les listes de médicaments et possédant cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'évaluation de l'efficacité clinique, de l'innocuité et du résultat esthétique de Metvix^{MC} repose principalement sur l'essai randomisé de Szeimies (2008). Cet essai compare Metvix^{MC} à la chirurgie chez 196 personnes, avec un suivi de 12 mois. Les lésions sont situées notamment au tronc, aux extrémités et au visage. Les principaux résultats de l'étude montrent que :

- à 3 mois, 92 % des lésions traitées avec Metvix^{MC} et 99 % de celles opérées ont complètement répondu, pour une différence de 7 % (IC95 % : - 12,1 % à - 1,9 %);
- à 12 mois, 9 % des lésions traitées avec Metvix^{MC} et 0 % de celles opérées ont récidivé;
- le résultat esthétique à 12 mois est considéré bon par l'évaluateur chez 93 % des personnes traitées avec Metvix^{MC} et chez 51 % des personnes opérées (p < 0,001).

Metvix^{MC} satisfait au critère de non-infériorité quant à la guérison complète à 3 mois.

L'étude randomisée de Basset-Seguin (2008) évalue l'efficacité clinique, l'innocuité et le résultat esthétique de Metvix^{MC} comparativement à ceux de la cryothérapie chez 120 personnes pendant 5 ans. Les principaux résultats de l'étude montrent que :

- à 3 mois, 97 % des lésions traitées avec Metvix^{MC} et 95 % de celles traitées par la cryothérapie ont complètement répondu, pour une différence de 2,2 % (IC95 % : - 7,6 % à 3,2 %);
- à 5 ans, le nombre de lésions ayant récidivé est semblable dans les deux groupes (p = 0,86);
- le résultat esthétique à 5 ans est considéré excellent par l'évaluateur chez 60 % des personnes traitées avec Metvix^{MC} et chez 16 % des personnes traitées par la cryothérapie (p = 0,00078).

Metvix^{MC} satisfait au critère de non-infériorité quant à la guérison complète à 3 mois.

Deux essais à devis ouvert et non contrôlés (Horn 2003, Vinciullo 2005) évaluent l'efficacité et l'innocuité de Metvix^{MC} en présence de lésions jugées difficiles à traiter en raison de leur dimension, de leur localisation, d'une récurrence ou du risque de complications médicales. Certaines de ces lésions sont situées dans la zone H du visage. Les résultats de ces deux études montrent, à trois mois, une réponse complète de 85 % et 89 %, respectivement. Ces résultats sont plus modestes, mais portent à croire qu'il est possible d'utiliser Metvix^{MC} pour traiter des lésions difficilement opérables. Comme attendu, les effets indésirables sont principalement liés à des sensations de brûlures.

Les résultats des études démontrent que Metvix^{MC} est non inférieur à la chirurgie ainsi qu'à la cryothérapie. Cependant, les récurrences sont plus fréquentes chez les personnes recevant Metvix^{MC} que chez celles qui sont opérées. La majorité de ces récurrences seront toutefois retraitées sans que des conséquences importantes en résultent. Par contre, avec Metvix^{MC}, il est possible de traiter des lésions jugées difficilement opérables en raison de leurs particularités physiques ou de la présence de facteurs de complications médicales. Metvix^{MC} est un traitement esthétiquement acceptable et son profil d'innocuité est jugé satisfaisant. En conclusion, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Metvix^{MC} pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'un cycle de traitement (deux traitements à intervalle de sept jours) représente un coût variant de 300 \$ à 600 \$ selon l'étendue des lésions. Ce coût est supérieur à celui de l'excision chirurgicale et de tous les traitements de destruction physique ou chimique à l'exception de celui de la chirurgie de Mohs.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparant Metvix^{MC} à différents traitements du carcinome basocellulaire superficiel a été considérée. L'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité équivalentes entre Metvix^{MC}, l'excision chirurgicale et la cryothérapie est basée sur les études de Szeimies et de Basset-Seguin respectivement. Les coûts pris en compte sont ceux des médicaments, des visites chez le médecin et des procédures médicales. Le Conseil a aussi considéré les coûts liés aux récurrences. Dans cette perspective, Metvix^{MC} est une option plus coûteuse (767 \$) que la chirurgie (171 \$), la cryothérapie (132 \$) et la technique de l'électrocoagulation et curetage (168 \$), qui est la méthode la plus fréquemment utilisée au Québec. Ainsi, le Conseil juge Metvix^{MC} comme une option de traitement qui n'est pas coût-efficace comparativement à la chirurgie et à ces techniques de destruction.

Pour les patients ne pouvant être traités par chirurgie ni par une technique de destruction, peu d'options thérapeutiques sont disponibles. La crème de fluorouracile est le seul médicament topique remboursé pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel. Toutefois, son efficacité est peu documentée. Metvix^{MC} devient alors la seule option topique à considérer pour l'analyse de comparaison des coûts. Ainsi, pour cette clientèle, Metvix^{MC} présente un coût de traitement supplémentaire. Le Conseil juge ce coût additionnel acceptable et il est ainsi d'avis que l'usage de Metvix^{MC} est efficient lorsque la chirurgie est contre-indiquée et que les autres traitements de destruction sont mal tolérés ou contre-indiqués. Dans ce cas, Metvix^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout de Metvix^{MC} sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- ♦ pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel lorsqu'une chirurgie est contre-indiquée et qu'un autre traitement de destruction physique ou chimique est mal toléré ou contre-indiqué ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et coll.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):547-53.
- **Horn M, Wolf P, Wulf HC, et coll.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.
- **Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et coll.** A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1302-11.
- **Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et coll.** Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152:765-72.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

NOVO-METHYLPHENIDATE ER-C

FÉVRIER 2011 – TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ

Marque de commerce : Novo-Methylphenidate ER-C

Dénomination commune : Méthylphénidate

Fabricant : Teva

Forme : Comprimé longue action (12 heures)

Teneur : 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Il est inscrit dans la section régulière des listes de médicaments sous forme de comprimé à libération immédiate (Ritalin^{MC} et autres) et de comprimé à action prolongée (Ritalin SR^{MC}). Pour sa part, Concerta^{MC} est une formulation à libération prolongée de méthylphénidate indiquée « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants (6 ans à 12 ans), les adolescents (13 ans à 18 ans) et les adultes (plus de 18 ans) ». Il est inscrit aux listes de médicaments pour le traitement du TDAH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte selon certaines conditions. Novo-Methylphenidate ER C^{MC} est un produit générique de méthylphénidate à libération prolongée. Il a été reconnu bioéquivalent à Concerta^{MC} par Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Bioéquivalence

Santé Canada reconnaît la bioéquivalence entre un médicament générique et un produit innovateur lorsque certains critères pharmacocinétiques sont satisfaits. Or, les résultats de la comparaison de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de Concerta^{MC} satisfont aux standards de bioéquivalence établis par Santé Canada. Cependant, le Conseil relève des différences entre les formulations quant à certains paramètres pharmacocinétiques, mais ceux-ci ne sont pas considérés pour déterminer la bioéquivalence entre deux produits. Bien que préoccupé par les exigences en matière de bioéquivalence pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée, le Conseil juge qu'il revient à Santé Canada de déterminer la bioéquivalence des produits. À cet effet, Santé Canada a réuni en juin 2010 un groupe d'experts afin de discuter des exigences en matière de bioéquivalence pour les médicaments à libération modifiée. Le groupe a recommandé de ne pas modifier les critères de bioéquivalence.

Formulation des deux produits

Concerta^{MC} utilise un système de libération biphasique qui procure une libération immédiate de méthylphénidate et libère ensuite progressivement le reste de la dose pendant 12 heures. De plus, la formulation rendrait difficile l'extraction de la substance active. Bien que la bioéquivalence de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} avec Concerta^{MC} soit reconnue, la version générique n'utilise pas le même système de libération contrôlée, ni la même formulation.

Efficacité clinique

Aucun essai clinique ne compare l'efficacité de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à celle de Concerta^{MC}, ni à celle du méthylphénidate à libération immédiate. Ainsi les répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques ou de formulation ne sont pas étayées par des données probantes. Toutefois, lors du transfert à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, des cas de perte d'efficacité se manifestant notamment par un retour de l'hyperactivité, une déstabilisation ou des difficultés physiques ou verbales ont été rapportés par certains professionnels de la santé.

Interchangeabilité et application du prix le plus bas

Il est important de souligner que la *Liste de médicaments* n'a pas pour but d'établir, pour un médicament donné, son interchangeabilité avec d'autres produits inscrits à la liste. Le fait que deux produits sont inscrits sous un même titre n'implique donc pas qu'ils soient interchangeables. Ainsi, il incombe au médecin et au pharmacien

de porter attention au choix de la version de méthylphénidate à offrir, particulièrement pour les patients déjà sous traitement avec une des versions offertes. Cependant, le Conseil peut, pour des motifs thérapeutiques ou autres, soustraire un produit à l'application de la méthode du prix le plus bas en le faisant inscrire à l'annexe VII de la *Liste de médicaments*.

Conclusion

Bien que préoccupé par les exigences en matière de bioéquivalence pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée, le Conseil juge qu'il revient à Santé Canada de déterminer la bioéquivalence des produits. Or, la version générique de méthylphénidate à l'étude rencontre les standards de bioéquivalence établis par Santé Canada. C'est pourquoi le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et juge appropriée son inscription à la *Liste de médicaments*. Il considère cependant que certaines différences entre les produits pourraient se traduire par des différences cliniques et un plus grand potentiel d'usage illicite. Comme les conséquences d'une déstabilisation de la maladie peuvent être considérables, le Conseil, par prudence, ne souhaite pas appliquer la méthode du prix le plus bas à la dénomination commune « méthylphénidate Co. L.A. (12 h) ».

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} est offert en teneurs de 18 mg, 27 mg, 36 mg et de 54 mg. Les prix sont conformes aux balises précisées dans la Politique du médicament et respectent l'engagement du fabricant, qui stipule que le prix de vente garanti ne doit pas être supérieur à tout prix de vente consenti par le fabricant pour le même médicament en vertu des autres programmes provinciaux d'assurance de médicaments. Le coût mensuel de traitement correspondant à une posologie quotidienne de 18 mg à 54 mg est de 39 \$ à 58 \$.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Le Conseil a pris connaissance de certains cas de déstabilisation de la maladie impliquant des individus souffrant de TDAH et traités avec Concerta^{MC} qui auraient été moins bien contrôlés lors du transfert à une version générique. Une déstabilisation de la maladie peut avoir des conséquences importantes pour l'enfant lui-même, mais aussi pour son entourage. De plus, la formulation de Concerta^{MC} rendrait difficile son usage à des fins illicites, avantage que ne présenterait pas sa version générique. C'est pourquoi, malgré le potentiel d'économies substantielles, le Conseil privilégie l'ajout de « méthylphénidate Co. L.A. (12 h) » à l'annexe VII de la *Liste de médicaments* afin de l'exclure de l'application de la méthode du prix le plus bas.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé d'inscrire Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} dans la section des médicaments d'exception avec la même indication reconnue que Concerta^{MC}. Il ne recommande cependant pas l'application de la méthode du prix le plus bas à la dénomination commune « méthylphénidate Co. L.A. (12 h) ». L'indication reconnue de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} est :

- ♦ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention, chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis d'obtenir 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.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

IVIDREL

FÉVRIER 2011 – INFERTILITÉ MASCULINE

Marque de commerce : Ovidrel

Dénomination commune : Choriogonadotropine alpha

Fabricant : Serono

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 250 mcg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La choriogonadotropine alpha est obtenue à partir de techniques de recombinaison génétique et possède une activité biologique comparable à celle de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Chez l'homme, l'hCG stimule les cellules interstitielles des testicules qui sécréteront de l'androgène. Cette stimulation de la sécrétion androgène favorise le développement des caractères sexuels secondaires, la descente des testicules et peut induire, à elle seule, une spermatogénèse. Ovidrel^{MC} n'a pas d'indication reconnue pour le traitement de l'infertilité chez l'homme. Actuellement, Ovidrel^{MC} est inscrit à la section des médicaments d'exception pour la procréation assistée chez la femme

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'évaluation de la valeur thérapeutique de la choriogonadotropine alpha repose sur l'étude de Trinchard-Lugan (2002), qui présente des résultats sur des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour l'hCG recombinée et l'hCG d'origine urinaire. Cet essai a pour objectif de comparer les activités biologiques de ces deux formes d'hCG à la suite de leur administration selon des voies, des posologies et des formulations différentes chez des hommes et des femmes en santé. Les résultats obtenus avec l'hCG recombinée sont, en général, semblables à ceux observés avec l'hCG d'origine urinaire. Par contre, de l'avis du Conseil, l'équivalence thérapeutique entre l'hCG recombinée et l'hCG d'origine urinaire ne peut pas être reconnue sur la base de cette seule étude chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

Des études cliniques ont été analysées (Bouloux 2002, Burgués 1997, European Metrodin HP Study Group 1998 et Matsumoto 2009), mais aucune n'a été retenue par le Conseil. En effet, ces études observationnelles présentent des données relatives à l'administration d'une hCG d'origine urinaire et non à celle d'une forme recombinée d'hCG pour l'induction d'une spermatogénèse chez des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

En conclusion, le Conseil ne reconnaît pas la valeur thérapeutique d'Ovidrel^{MC} et déplore l'absence de données probantes comparant un traitement avec une hCG recombinée à celui avec une hCG d'origine urinaire chez les hommes hypogonadiques hypogonadotrophiques.

CONCLUSION

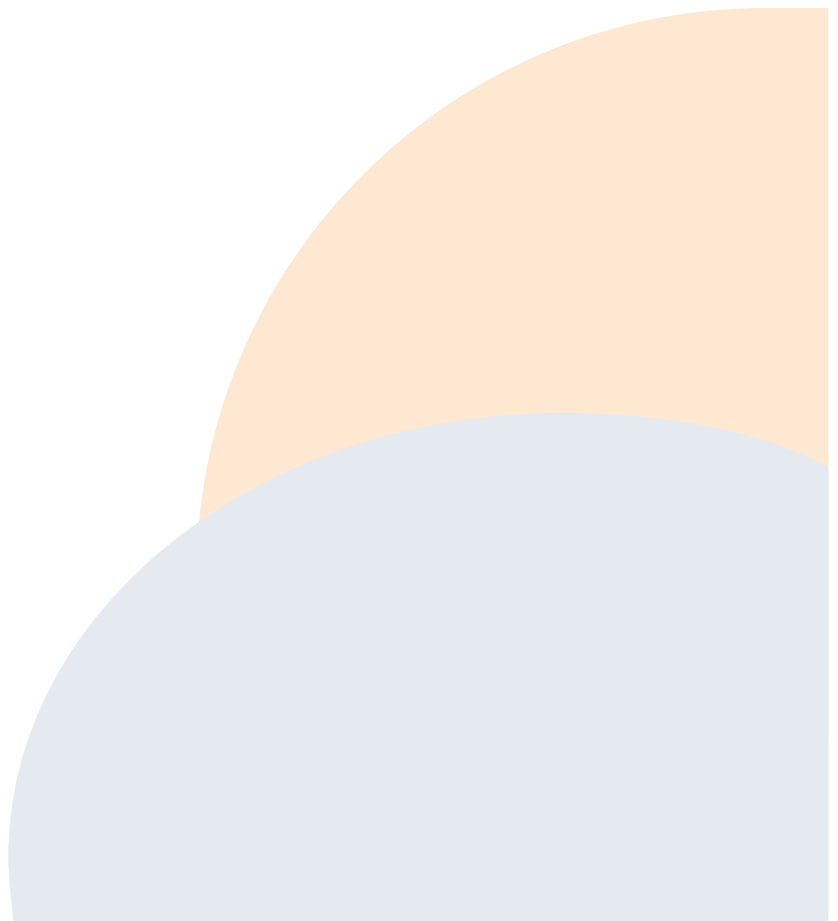
En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication reconnue à Ovidrel^{MC} pour le traitement de l'infertilité masculine, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bouloux PM, Warne DW, Loumaye E, et coll.** Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2002;77(2):270-3.
- **Burgués S, Calderón MD.** Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotrophic hypogonadism. *Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotrophic Hypogonadism. Hum Reprod* 1997;12(5):980-6.
- **European Metrodin HP Study Group.** Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1998;70(2):256-62.

- **Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et coll.** Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follicle-stimulating hormone; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009;92(3):979–90.
- **Trinchard-Lugan I, Khan A, Porchet HC, et coll.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers. *Reprod Biomed Online* 2002;4(2):106-15.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



PROLIA

FÉVRIER 2011 – OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

Marque de commerce : Prolia

Dénomination commune : Denosumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 60 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le denosumab est le premier anticorps monoclonal humain qui possède une affinité et une spécificité élevées pour le ligand de RANK. En empêchant l'interaction entre le récepteur RANK et son ligand, le denosumab inhibe la résorption osseuse dans l'os spongieux ainsi que dans l'os compact. Prolia^{MC} est indiqué pour « le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés ». Il s'administre par voie sous-cutanée tous les 6 mois. Pour l'ostéoporose postménopausique, les options thérapeutiques inscrites aux listes sont : les bisphosphonates oraux (alendronate, clodronate, étidronate et risédronate), l'hormonothérapie de remplacement, le raloxifène (Evista^{MC}) et la calcitonine de saumon (Miacalcin NS^{MC}). De plus, deux agents administrés par voie parentérale, l'acide zolédronique (Aclasta^{MC}) et la téraparatide (Forteo^{MC}), sont inscrits avec une indication reconnue.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude FREEDOM (Cummings 2009) est un essai randomisé contrôlé par placebo et à double insu. L'efficacité et l'innocuité du denosumab sont étudiées chez 7 808 femmes ménopausées qui recevaient quotidiennement des suppléments de calcium et de vitamine D. L'évaluation clinique des fractures est confirmée par la radiologie ou l'imagerie diagnostique. Au terme de trois ans de traitement, les résultats sont les suivants :

- la proportion de femmes présentant de nouvelles fractures vertébrales est de 7,2 % dans le groupe recevant le placebo et de 2,3 % dans le groupe recevant le denosumab, soit une réduction absolue du risque de 4,8 % (IC95 % : 3,9 % à 5,8 %) et un risque relatif de 0,32 (IC95 % : 0,26 à 0,41) ;
- la réduction absolue du risque de fracture de la hanche avec le denosumab par rapport au placebo est de 0,3 % avec un IC95 % chevauchant zéro (-0,1 % à 0,7 %) pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,60 (IC95 % : 0,37 à 0,97) ;
- la proportion de femmes présentant des fractures non vertébrales est de 8 % chez celles recevant le placebo comparativement à 6,5 % chez celles recevant le denosumab. La réduction absolue du risque observée est de 1,5 % (IC95 % : 0,3 % à 2,7 %) et le RRI est 0,80 (IC95 % : 0,67 à 0,95) ;
- des infections cutanées menant à une hospitalisation (principalement des cas d'érysipèle et de cellulite) ont été rapportées plus fréquemment sur une période de trois ans chez les patientes traitées par le denosumab (0,4 %) que par le placebo (< 0,1 %).

Des études portant sur des indicateurs intermédiaires d'efficacité tels des marqueurs du remodelage osseux et la densité minérale osseuse (DMO) ont aussi été analysées. Les résultats montrent, à 24 mois, que le denosumab augmente la DMO du rachis lombaire et des autres sites squelettiques évalués par rapport au placebo (Bone 2008). En comparaison avec l'alendronate (Brown 2009), il est démontré qu'à 12 mois le denosumab augmente la DMO de façon statistiquement significative à tous les sites squelettiques évalués. L'augmentation de la DMO est aussi constatée lorsque le denosumab remplace un traitement par l'alendronate (Kendler 2010).

Avec l'information actuellement disponible, le profil d'innocuité au niveau de l'os paraît favorable. Concernant les effets indésirables à long terme du denosumab, le Conseil note le risque de cellulite menant à l'hospitalisation.

La démonstration de la valeur thérapeutique est à la satisfaction du Conseil.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût du denosumab est de 338 \$ par traitement, soit 676 \$ annuellement. Ce coût est semblable à celui de l'acide zolédronique, mais généralement plus élevé que celui des bisphosphonates oraux.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité compare le denosumab aux autres produits utilisés pour traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels ont été obtenus à l'aide d'un modèle de Markov déjà publié et utilisé dans l'indication de l'ostéoporose. Selon une perspective sociétale, la modélisation simule l'évolution de la maladie pour divers sous-groupes présentant des caractéristiques et des risques différents. Les données d'efficacité utilisées proviennent de l'étude FREEDOM pour le denosumab, d'une méta-analyse produite par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008) pour l'alendronate, le risédronate, le raloxifène et la téraparotide et de l'étude HORIZON (Black 2007) pour l'acide zolédronique. En plus des risques pour les différents types de fracture, le modèle incorpore des facteurs tels la persistance au traitement et un risque accru de mortalité à la suite d'une fracture, pour une période prolongée.

Le Conseil juge le modèle adéquat. Toutefois, il privilégie d'autres scénarios en faisant varier, entre autres, l'horizon temporel et en utilisant un risque de mortalité due aux fractures plus faible, et ce, sur une période de temps plus courte. De plus, l'ampleur de l'avantage quant à la persistance attribué au denosumab comparativement aux traitements oraux étant remis en question, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur ce paramètre. Les nouveaux ratios coût-utilité obtenus deviennent plus élevés que les résultats obtenus avec les hypothèses de base. Lorsque le denosumab est comparé avec les bisphosphonates oraux, les ratios atteignent des valeurs au-delà de ce qui est habituellement jugé acceptable par le Conseil.

C'est pourquoi le Conseil préconise l'analyse d'une population de femmes ne tolérant pas ou ne pouvant prendre les bisphosphonates oraux. Dans cette situation, le denosumab domine (est plus efficace à moindre coût) le raloxifène et la téraparotide, cependant il serait dominé par l'acide zolédronique. Cette situation peut s'expliquer par la présence de risques fracturaires différents dans les deux populations à l'étude. En effet, les patientes de l'étude HORIZON étaient exposées à un risque plus élevé de fractures que celles de l'étude FREEDOM, ce qui peut favoriser la différence d'efficacité en faveur de l'acide zolédronique. Toutefois, la différence en années de vie pondérées par la qualité (QALY) générée par le modèle correspond à environ un jour pondéré par la qualité, avec des différences de coût tout aussi faibles. Le Conseil est d'avis que les bénéfices du denosumab et de l'acide zolédronique peuvent être jugés semblables, pour des coûts similaires. En conséquence, pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication, le Conseil juge que le denosumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription du denosumab sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

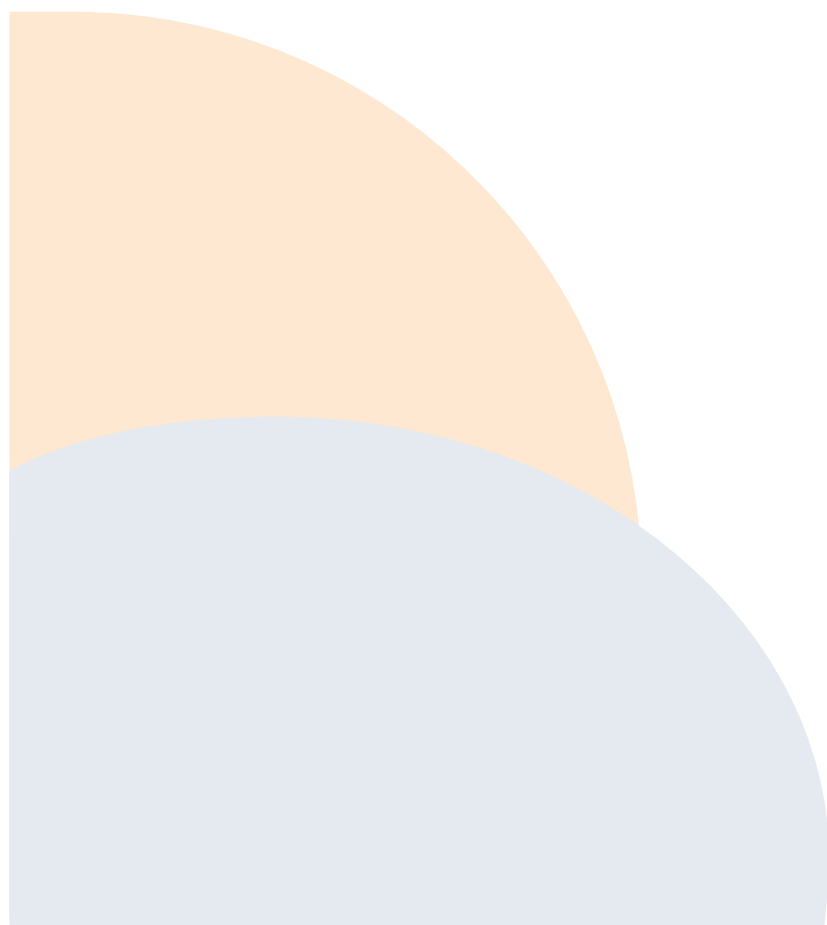
- ♦ pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Black DM, Delmas PD, Eastell R, et coll.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
- **Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et coll.** Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2149-57.
- **Brown JP, Prince RL, Deal C, et coll.** Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.

- **Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et coll.** Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
- **Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et coll.** Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):72-81.
- **Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et coll.** Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43(2):222-9.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Final appraisal determination. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Issue date: September 2010.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. 2008.
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.





SIMPONI

FÉVRIER 2011 – POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Marque de commerce : Simponi

Dénomination commune : Golimumab

Fabricant : Schering

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 50 mg/ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le golimumab est un agent biologique indiqué pour la réduction des signes et des symptômes de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Dans ce dernier cas, Simponi^{MC} est indiqué « en association avec le méthotrexate (MTX) pour la réduction des signes et des symptômes chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées ou graves de la maladie ». La dose reconnue est de 50 mg une fois par mois. D'autres agents biologiques sont inscrits aux listes de médicaments pour le traitement de la PAR. Il s'agit de l'abatacept (Orencia^{MC}), de l'adalimumab (Humira^{MC}), de l'éta nercept (Enbrel^{MC}), de l'infliximab (Remicade^{MC}) et du rituximab (Rituxan^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, le Conseil a reconnu l'efficacité du golimumab sur certains paramètres d'évaluation. Les bénéfices reconnus sont :

- l'amélioration des signes et des symptômes en présence de PAR à différents stades de la maladie, lorsque le golimumab est utilisé en association avec le MTX ;
- l'amélioration de la capacité fonctionnelle ;
- le maintien de l'efficacité sur une période de deux ans ;
- le ralentissement de la progression des dommages structuraux en présence d'une PAR au stade précoce ;
- une efficacité semblable à celle des autres anti-TNF.

Cependant, le Conseil juge que la démonstration d'un bénéfice sur les dommages structuraux en présence d'une PAR réfractaire est nécessaire. Le Conseil constate qu'il existe une controverse concernant la signification clinique de la démonstration du ralentissement des progressions sur les dommages structuraux. Il maintient tout de même cette exigence. Dans cette perspective, il a répertorié une méta-analyse (Graudal 2010) qui soutient que cette exigence soit maintenue, et ce, pour l'ensemble des produits utilisés dans le traitement de la PAR.

Dans le cadre des présents travaux, les données qui concernent l'effet du golimumab sur la progression des érosions proviennent d'une affiche (Tanaka 2010). Il s'agit d'une étude réalisée au Japon, portant sur des sujets atteints de PAR dont la réponse au MTX est insuffisante. La population est composée de 173 personnes recevant le golimumab à des doses de 50 mg et de 100 mg comparée à 88 sujets recevant un placebo, pendant 24 semaines. La dose de 100 mg n'est pas approuvée au Canada. Les doses utilisées de MTX sont inférieures à celles recommandées en Amérique, soit de 6 mg à 8 mg plutôt que de 15 mg à 20 mg par semaine (ACMTS 2010), ce qui soulève un problème de validité externe.

La population incluse dans cette étude représente celle pour laquelle les données radiologiques sont désirées. Toutefois, il s'agit d'une toute nouvelle population étudiée et il y a peu d'information publiée sur la méthodologie et le déroulement de l'étude. En conséquence, le Conseil n'accepte pas de reconnaître les données radiologiques tirées de cette affiche de Tanaka 2010. Il réitère donc qu'il ne peut reconnaître la valeur thérapeutique du golimumab chez les personnes atteintes de PAR dont la réponse au MTX est insuffisante.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Simponi^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Clinical and economic overview: biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. July 2010.
- **Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et coll.** Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2272-83.
- **Graudal N, Jürgens G.** Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):2852-63.
- **Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et coll.** Golimumab, a human anti-TNF α monoclonal antibody administered subcutaneously every four weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 24-week results of clinical and radiographic assessments. American college of rheumatology; Chicago 2010; Oct. (affiche)

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



SIMPONI

FÉVRIER 2011 – SPONDYLITE ANKYLOSANTE

Marque de commerce : Simponi

Dénomination commune : Golimumab

Fabricant : Schering

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 50 mg/ml

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le golimumab est un anti-TNF indiqué pour la réduction des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), de l'arthrite psoriasique et de la spondylite ankylosante. Dans ce dernier cas, Simponi^{MC} est indiqué plus précisément « pour atténuer les signes et symptômes de cette maladie chez les adultes dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante ». D'autres anti-TNF sont inscrits aux listes de médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante. Il s'agit de l'adalimumab (Humira^{MC}), de l'éta nercept (Enbrel^{MC}) et de l'infliximab (Remicade^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, le Conseil a reconnu l'efficacité du golimumab sur certains paramètres d'évaluation (Inman 2008, Go-Raise). Les bénéfices reconnus au golimumab sont :

- l'efficacité à court terme pour améliorer les signes et les symptômes de la spondylite ankylosante évolutive ;
- l'amélioration de la capacité fonctionnelle ;
- une efficacité maintenue sur une période de deux ans ;
- une efficacité semblable à celle des autres anti-TNF sur la base d'une comparaison indirecte.

Cependant, le Conseil juge que la démonstration à l'imagerie médicale d'un bénéfice sur les dommages structuraux observés dans la spondylite ankylosante est nécessaire. La réduction de l'inflammation articulaire mesurée par résonance magnétique est utile comme élément prédictif de l'effet protecteur des médicaments de cette classe. Ainsi, la valeur thérapeutique du golimumab n'a pas été démontrée à la satisfaction du Conseil.

Dans le cadre des présents travaux, le Conseil a eu accès à des données non publiées répondant à ses préoccupations. Considérant que l'efficacité du golimumab a déjà été reconnue dans la spondylite ankylosante (Inman 2008), le Conseil accepte maintenant, malgré certaines limites, la démonstration de la réduction de l'inflammation articulaire, mesurée par résonance magnétique.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACÉCONOMIQUE

Une fiole de solution pour injection sous-cutanée contenant 50 mg de golimumab coûte 1 447\$. À la posologie recommandée de 50 mg par mois, le coût annuel de traitement s'élève à 17 364\$. Le coût de traitement annuel avec les anti-TNF inscrits pour cette indication varie entre 17 862\$ et 30 080\$.

Du point de vue pharmacéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée comparant le golimumab avec l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab a été étudiée. Le Conseil a reconnu l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le golimumab et ses comparateurs au moyen d'une comparaison indirecte. Lorsqu'il est administré une fois par mois, il est moins coûteux que ses comparateurs. Ainsi, le golimumab satisfait aux critères économique et pharmacéconomique.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé d'ajouter une indication reconnue à Simponi^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante. L'indication reconnue est la suivante :

- ♦ 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 le golimumab sont données à raison de 50 mg par mois.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et coll. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3402-12.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

SOLUCAL D, SOLUCAL

FÉVRIER 2011 – MINÉRAUX ET VITAMINES

Marque de commerce : SoluCAL D

Dénomination commune : Calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)/Vitamine D

Fabricant : Jamp

Forme : Solution orale

Teneur : 500 mg - 400 UI par 25 ml

Marque de commerce : SoluCAL

Dénomination commune : Calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)

Fabricant : Jamp

Forme : Solution orale

Teneur : 100 mg par 5 ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

SoluCAL D^{MC} est une solution orale qui contient deux principes actifs, soit le calcium, présenté sous forme de gluconate et de lactate, et la vitamine D. Le calcium est un minéral essentiel à la santé des os et des dents. Il est également nécessaire au bon fonctionnement des cellules nerveuses et musculaires en plus d'agir sur la fonction rénale, dans le mécanisme de la coagulation et dans de multiples réactions enzymatiques. La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle, notamment pour son rôle dans le développement et le maintien de la santé des os et des dents. Elle participe aussi au processus actif de l'absorption du calcium. Lorsqu'ils sont combinés, le calcium et la vitamine D sont principalement utilisés dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose, et dans la prévention des fractures liées aux chutes chez les personnes âgées.

Plusieurs préparations contenant la combinaison de calcium 500 mg et de vitamine D à diverses teneurs, sous forme de comprimés, capsules et comprimés croquables, sont inscrites sur les listes, mais aucune sous forme de solution orale. Cependant, une solution orale contenant seulement du calcium sous forme de gluconate et de lactate (SoluCAL^{MC}) est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes. Plusieurs formulations de calcium en comprimés de 500 mg sont aussi inscrites sur les listes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a déjà reconnu la valeur thérapeutique de formulations contenant l'association de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, et pour la prévention des fractures liées aux chutes chez les personnes âgées. À cet égard, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommande la prise quotidienne de calcium (1 000 mg) et de vitamine D (800 UI) en tant qu'appoint thérapeutique obligatoire aux principaux agents pharmacologiques (Hanley 2010). En se basant sur les doses recommandées, le Conseil considère que SoluCAL D^{MC} permet de fournir les apports recommandés en calcium et en vitamine D et pourrait représenter une solution de rechange intéressante, particulièrement pour les personnes ayant de la difficulté à ingérer les comprimés et celles atteintes de dysphagie.

Dans le cadre de ces travaux, le Conseil souhaite également actualiser les indications reconnues de SoluCAL^{MC}. C'est pourquoi il a proposé une nouvelle indication reconnue simplifiée qui englobe les conditions de paiement antérieures.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'une bouteille de 350 ml de SoluCAL D^{MC} est de 16,33\$. Le coût pour 28 jours de traitement est de 74\$ lorsque le coût des services professionnels du pharmacien est considéré. À teneur équivalente de calcium et de vitamine D en solution, le coût de traitement de cette nouvelle association est inférieur à celui de ses comparateurs, soit 83\$. Ainsi, SoluCAL D^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé, dans un premier temps, l'inscription de SoluCAL D^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* ainsi qu'à la section des médicaments d'exception de la liste du régime général d'assurance médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés ;

Dans un deuxième temps, le Conseil a recommandé de modifier, à la liste du régime général d'assurance médicaments, l'indication reconnue de SoluCAL^{MC}. Celle-ci devient :

- ♦ pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés ;

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Hanley DA, Cranney A, Jones G, et coll.** Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ 2010;182(12):E610-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



VICTOZA

FÉVRIER 2011 – DIABÈTE DE TYPE 2

Marque de commerce : Victoza

Dénomination commune : Liraglutide

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 6 mg/ml

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le liraglutide est le premier analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Cet analogue mime l'action des hormones incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué « pour administration unique quotidienne dans le traitement des adultes diabétiques de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association avec :

- la metformine, quand un régime alimentaire et l'exercice plus la dose maximale tolérée de metformine n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie ;
- la metformine et une sulfonylurée, quand un régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie avec la metformine et une sulfonylurée n'ont pas contrôlé adéquatement la glycémie ».

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Efficacité comparative du liraglutide et du glimépiride en bithérapie

L'étude LEAD-2 (Nauck 2009) est un essai clinique de non-infériorité qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à celles du glimépiride. Les sujets sont répartis notamment dans les groupes suivants : liraglutide 1,2 mg, liraglutide 1,8 mg, glimépiride 4 mg et placebo. Tous recevaient au moins 1 500 mg de metformine par jour. À 26 semaines, on observe les résultats suivants :

- la baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est de 1 % dans les groupes recevant le liraglutide et le groupe recevant le glimépiride, pour une différence de 0 % (IC95 % : -0,2 % à 0,2 %);
- la perte de poids chez les sujets recevant le liraglutide est d'environ 2,6 kg alors que les sujets recevant le glimépiride ont un gain de poids de 1,0 kg (p < 0,0001);
- la proportion de sujets présentant des hypoglycémies mineures est de 3 % chez ceux recevant le liraglutide ou le placebo et de 17 % chez ceux recevant le glimépiride (p < 0,001). Aucune hypoglycémie majeure n'est rapportée ;
- les principaux effets indésirables observés sont de type gastro-intestinal, soit des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

L'analyse statistique démontre que le liraglutide aux doses de 1,2 mg et 1,8 mg est non inférieur au glimépiride quant à la réduction de l'HbA_{1c}, mais est moins bien toléré du point de vue digestif.

Efficacité comparative du liraglutide et de la sitagliptine en bithérapie

L'étude de Pratley (2010) est un essai randomisé à devis ouvert de non-infériorité qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à celles de la sitagliptine. Les sujets sont répartis dans trois groupes : liraglutide 1,8 mg et 1,2 mg et sitagliptine 100 mg. Tous recevaient au moins 1 500 mg par jour de metformine. À 26 semaines, on observe les résultats suivants :

- la différence de l'HbA_{1c} entre les sujets recevant le liraglutide 1,8 mg et ceux recevant la sitagliptine est de -0,60 % (IC95 % : -0,77 à -0,43). Cette différence est de -0,34 % (IC95 % : -0,51 à -0,16) entre les sujets recevant le liraglutide 1,2 mg et ceux recevant la sitagliptine ;
- la perte de poids chez les sujets recevant le liraglutide est d'environ 3 kg alors qu'elle est d'environ 1 kg chez les sujets recevant la sitagliptine ;

- la proportion de personnes présentant des hypoglycémies mineures est similaire dans tous les groupes, soit de 5 %.

L'analyse statistique démontre que le liraglutide est non inférieur, et même supérieur, à la sitagliptine quant à la réduction de l'HbA_{1c}.

Efficacité comparative du liraglutide et de l'insuline glargine en trithérapie

L'étude LEAD-5 (Russell-Jones 2009) est un essai de non-infériorité qui compare l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à celles de l'insuline glargine. Les sujets sont répartis dans trois groupes : liraglutide 1,8 mg, insuline glargine et placebo. Tous recevaient 2 000 mg par jour de metformine et entre 2 mg et 4 mg de glimépiride. À 26 semaines, on observe les résultats suivants :

- l'HbA_{1c} est diminuée de 1,33 % chez les individus recevant le liraglutide et de 1,09 % chez ceux recevant l'insuline glargine, pour une différence de -0,24 % (IC95 % : -0,39 à -0,08) ;
- la perte de poids chez les sujets recevant le liraglutide est de 1,8 kg alors que les sujets recevant l'insuline glargine ont un gain de poids de 1,6 kg ($p < 0,0001$) ;
- la proportion de personnes présentant des hypoglycémies mineures est similaire dans les groupes recevant le liraglutide et l'insuline glargine, soit 27 % et 29 % respectivement. Des hypoglycémies majeures sont présentes chez cinq personnes recevant le liraglutide comparativement à aucun épisode chez les personnes recevant l'insuline glargine.

L'analyse statistique démontre que le liraglutide est non inférieur à l'insuline glargine quant à la réduction de l'HbA_{1c}. On ne peut conclure à la supériorité du liraglutide en raison de l'utilisation sous-optimale de la dose d'insuline.

L'ensemble des données démontre que le liraglutide ajouté à la metformine ou à l'association metformine/glimépiride permet d'améliorer le contrôle glycémique de façon cliniquement et statistiquement significative. En effet, le liraglutide en association avec la metformine ou en association avec la metformine et une sulfonurée est non inférieur aux différentes comparaisons étudiées. De plus, le liraglutide a démontré une supériorité lorsque comparé à la sitagliptine, en association avec la metformine. Le liraglutide est généralement bien toléré, à l'exception de problèmes gastro-intestinaux. Cet hypoglycémiant induit une perte de poids d'intérêt pour les personnes obèses diabétiques. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du liraglutide lorsqu'il est associé à la metformine avec ou sans l'ajout d'une sulfonurée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel d'un traitement avec le liraglutide varie de 147 \$ à 220 \$, à raison d'une dose de 1,2 mg par jour à 1,8 mg par jour. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui de la metformine et des autres traitements de deuxième intention inscrits sur les listes de médicaments tels les inhibiteurs de la DPP-4, dont le coût varie de 69 \$ à 77 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité, non publiée, reposant sur le modèle de l'étude UKPDS (Clarke 2004) a été évaluée. Elle compare l'emploi du liraglutide à divers traitements, en association ou non, chez une population atteinte de diabète de type 2. Sur un horizon temporel de 40 ans, elle est réalisée dans une perspective d'un ministère de la santé.

Le Conseil reconnaît la validité et la qualité méthodologique du modèle. Par contre, plusieurs limites sont identifiées pour les variables retenues dans le modèle tels l'HbA_{1c}, l'indice de masse corporelle et la fréquence des hypoglycémies. Entre autres, une incertitude est notée sur la persistance des effets métaboliques sur une plus longue période que celle observée dans les études cliniques ainsi que leur impact sur la morbidité. D'ailleurs, le modèle génère des résultats qui sont sensibles à la majorité de ces variables. Selon des scénarios jugés plus conservateurs, les différences de survie obtenues, en termes d'années de vie pondérée par la qualité (QALY), correspondent à quelques semaines de survie de qualité additionnelles. À long terme, cette différence est jugée modeste. En conclusion, le Conseil considère les ratios élevés, se situant au-delà des valeurs considérées acceptables pour la majorité des scénarios retenus pour les comparaisons étudiées. Ainsi, le Conseil juge que le liraglutide n'est pas coût-efficace comparativement aux différentes associations de médicaments auxquelles il est comparé.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Victoza^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et coll.** A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no.68). *Diabetologia* 2004;47(10):1747-59.
- **Marre M, Shaw J, Brändle M, et coll.** On behalf of the LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26(3):268-78.
- **Nauck M, Frid A, Hermansen K, et coll.** For the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32(1):84-90.
- **Pratley R, Nauck M, Bailey T, et coll.** Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375(9724):1447-56.
- **Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et coll.** On behalf of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52(10):2046-55.
- **Zinman B, Gerich J, Buse JB, et coll.** The LEAD-4 study investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32(7):1224-30.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



VYVANSE

FÉVRIER 2011 – TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine

Fabricant : Shire

Forme : Capsule

Teneur : 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vyvanse^{MC} (lisdexamfétamine) est un promédicament dont l'activité résulte de sa biotransformation au niveau de l'intestin et de sa conversion en dextroamphétamine, son métabolite actif, et en L-lysine. La L-lysine permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période de 12 heures. Vyvanse^{MC} est indiqué « pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 à 12 ans ». La dextroamphétamine, un stimulant du système nerveux central, est inscrite sur les listes de médicaments sous forme de comprimé à libération immédiate et de capsule à longue action (Dexedrine^{MC}). Plusieurs psychostimulants à libération prolongée, le méthylphénidate (Biphentin^{MC}, Concerta^{MC}) et les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR^{MC}), sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les résultats de deux essais cliniques suggèrent que Vyvanse^{MC}, en plus d'atténuer les symptômes du TDAH de façon significative, aurait un effet positif sur la fonction exécutive et les émotions (Findling 2009) et n'aurait pas d'effet négatif sur le sommeil (Giblin 2010). De plus, les résultats de plusieurs études pharmacocinétiques laissent présager que Vyvanse^{MC} pourrait présenter des avantages distinctifs quant à la durée d'action, la variabilité interindividuelle (Ermer 2010), la facilité d'utilisation (Krishnan et Zhang 2008) ou la réduction du potentiel d'abus (Jasinski et Krishnan 2009). Cependant, puisque les résultats d'efficacité ainsi que les caractéristiques pharmacologiques de Vyvanse^{MC} décrits dans ces études n'ont pas fait l'objet d'une comparaison avec ceux d'un autre médicament reconnu pour cette indication, le Conseil juge qu'il ne dispose pas d'information suffisante pour apprécier ces éléments adéquatement.

Le Conseil a également eu accès à des données pharmacocinétiques qui montrent que l'aire sous la courbe de la dextroamphétamine mesurée à la suite de l'administration de 75 mg de Vyvanse^{MC} est du même ordre de grandeur que celle observée à la suite de l'administration de 30 mg de Dexedrine^{MC}. Cela suggère une exposition systémique similaire. Néanmoins, le Conseil juge que toute conclusion relative à des critères de bioéquivalence serait inexacte et inappropriée, car le principe actif ainsi que la dose administrée sont différents. Le Conseil juge également qu'une extrapolation directe de l'efficacité et de l'innocuité de Vyvanse^{MC} à partir d'autres formulations d'amphétamine est inappropriée. En conséquence, la valeur thérapeutique de Vyvanse^{MC} ne peut être reconnue sur la base d'observations faites à partir de la dextroamphétamine sous forme de comprimé à libération immédiate ou prolongée et sans qu'il y ait, par un devis adéquat, comparaison directe portant sur des paramètres cliniques.

Au cours de cette troisième évaluation, le Conseil a également revu l'ensemble des publications analysées antérieurement soumises par le fabricant, notamment l'étude de Biederman (2007) qui démontre, après une semaine de traitement avec Vyvanse^{MC} ou Adderall XR^{MC}, une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social comparativement au placebo. Néanmoins, bien que ces deux molécules soient plus efficaces que le placebo, aucune analyse statistique n'a été réalisée entre les deux molécules actives. De plus, la courte durée de l'étude et le faible nombre de sujets dans chaque groupe ne permettent pas de démontrer la valeur thérapeutique de Vyvanse^{MC} par rapport à un comparateur actif. La méta-analyse de Faraone (2010), qui compare l'ampleur des effets observés avec

différentes molécules par rapport au placebo, a été analysée de nouveau. Les résultats révèlent que Vyvanse^{MC} pourrait avoir une efficacité semblable à celle des autres stimulants. Toutefois, il n'est pas possible de se prononcer sur l'ampleur des effets du promédicament. De plus, puisque cette méta-analyse n'inclut qu'une seule étude portant sur la lisdexamfétamine et aussi en raison des limites méthodologiques déjà identifiées, le Conseil juge que ces résultats ne peuvent être retenus.

En résumé, le Conseil n'a pu dégager d'élément nouveau qui lui permettrait de modifier son opinion et de conclure positivement à la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine pour le traitement des enfants âgés de 6 ans à 12 ans atteints du TDAH. Bien que la valeur thérapeutique du principe actif libéré par Vyvanse^{MC} ait déjà été reconnue, le Conseil juge qu'un promédicament tel que Vyvanse^{MC} est un produit novateur et il est d'avis qu'une comparaison de l'efficacité et de l'innocuité de Vyvanse^{MC} avec un autre médicament reconnu pour le traitement du TDAH est toujours nécessaire.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Vyvanse^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et coll.** Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007;29(3):450-63.
- **Boellner SW, Stark JG, Krishnan S, et coll.** Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2010;32(2):252-64.
- **Ermer J, Homolka R, Martin P, et coll.** Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50(9):1001-10.
- **Faraone SV, Buitelaar J.** Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(4):353-64.
- **Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, et coll.** Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(6):649-62.
- **Giblin JM, Strobel AL.** Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Att Disord* 2010; First published on line on June 23, 2010 as doi: 10.1177/1087054710371195
- **Jasinski DR, Krishnan S.** Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):410-8.
- **Krishnan S, Zhang Y.** Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 2008 Mar;48(3):293-302.
- **Krishnan SM, Stark JG.** Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. *Curr Med Res Opin* 2008 Jan;24(1):33-40.
- **Krishnan SM, Pennick M, Stark JG.** Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. *Clin Drug Investig* 2008;28(12):745-55.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2011

Membres du Conseil du médicament

Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., président
 Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique, vice-présidente
 Régis Blais, B. Sc., M. Ps., Ph. D.
 Nathalie Champoux, M.D., M. Sc.
 Hubert Doucet, L. Th., M.A., Ph. D.
 Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
 Lise Lamothe, B. Pharm., D.P.H., MBA, Ph. D.
 Claudine Laurier, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., Ph. D.
 Lise Matte, B. Pharm., M. Sc.
 Réginald Nadeau, M.D., FRCPC, cardiologue
 Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., D.A.P., directrice générale du Conseil du médicament
 Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
 Jeannine Tellier-Cormier, professeure en soins infirmiers à la retraite

Membres du Comité scientifique de l'inscription (CSI)

Stéphane P. Ahern, M.A., M.D., FRCPC, C.S.P.Q., Ph. D., interniste-intensiviste, président
 Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm., M. Sc., FRCPC, C.S.P.Q., cardiologue
 Michel Cauchon, M.D., FCMF, médecin de famille
 Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
 Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
 Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D., pharmacoeconomiste
 Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, C.S.P.Q., interniste-infectiologue
 Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription
 Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre
 Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
 Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
 Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.

Spécialités des autres experts consultés

Anesthésiologie, cardiologie, chirurgie oncologique, dermatologie, endocrinologie, gastroentérologie, gynécologie, hématologie, hémato-oncologie, infectiologie, médecine familiale, médecine interne, nutrition, pharmacie, pharmacoeconomie, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie, soins infirmiers, stomathérapie et urologie.

Membres de la Direction scientifique de l'inscription du Conseil du médicament (DSI)

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription
 Marie-Claude Aubin, Ph. D.
 Simon Bélanger, M. Sc.
 Marie-Ève Brouard, B.A., M.A.
 Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
 Dan Cooper, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.
 Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., coordonnatrice scientifique
 Sylvie Desgagné, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
 Julie Garon, M. Sc.
 Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
 Cédric Joyal, M. Sc.
 Johanne Lachance, B. Pharm.
 Anne-Marie Lemieux, M. Sc.
 Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.