

CAPSULES PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES

Octobre 2006

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL ET LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS	3
▪ Ajouts.....	3
NuvaRing ^{MC} (Organon), éthinylestradiol / étonogestrel.....	3
Truvada ^{MC} (Gilead), emtricitabine / ténofovir disoproxil (fumarate de)	3
Venofer ^{MC} (Genpharm), fer saccharose	4
▪ Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments	4
Spiriva ^{MC} (Bo. Ing.) tiotropium (bromure monohydraté de)	4
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique	4
Caduet ^{MC} (Pfizer), amlodipine (besylate d') / atorvastatine calcique	4
Enablex ^{MC} (Novartis), darifénacine (bromhydrate de)	5
Somavert ^{MC} (Pfizer), pegvisomant	5
Tracleer ^{MC} (Actelion), bosentan.....	6
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments.....	6
Cosopt ^{MC} sans préservateur (Merck), dorzolamide (chlorhydrate de) / timolol (maléate de).....	6
DuoTrav ^{MC} (Alcon), travoprost / timolol (maléate de)	7
Hepsera ^{MC} (Gilead), adéfovir dipivoxil	7
NovoMix 30 ^{MC} (N.Nordisk), insuline aspart / insuline aspart protamine.....	8
Trosec ^{MC} (Oryx), trospium (chlorure de).....	8
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation.....	9
Pegasys ^{MC} (Roche), peginterféron alfa-2A.....	9
Vfend ^{MC} (Pfizer), voriconazole.....	10
▪ Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues	11
Combinaisons d'antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique :	11
Médicaments antagonistes sérotoninergiques utilisés en prévention des nausées et des vomissements reliés à la chimiothérapie :.....	12
Strattera ^{MC} (Lilly), atomoxétine (chlorhydrate d').....	12
▪ Avis concernant l'application de la méthode du prix le plus bas.....	13
Clozapine	13
AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	14
▪ Ajout d'un nouveau médicament avec critère d'utilisation.....	14
INOmax ^{MC} (INO Therapeutics), oxyde nitrique.....	14
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique	14

Bexxar ^{MC} (GSK), tositumomab et tositumomab- ^{131I}	14
MabCampath ^{MC} (Berlex), Alemtuzumab.....	15
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique et la justesse du prix.....	15
Ethyl ^{mc} (Genesis), amifostine	15

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

Pour tout renseignement supplémentaire :

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

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL ET LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS

▪ Ajouts

NuvaRing^{MC} (Organon), éthinylestradiol / étonogestrel Anneau Vag. 2,6 mg - 11,4 mg

NuvaRing^{MC} est un anneau vaginal contraceptif contenant deux composants actifs : un estrogène, l'éthinylestradiol et un progestatif, l'étonogestrel. Il est indiqué pour la prévention de la grossesse. Des études démontrent qu'il est efficace dans cette indication : l'indice de Pearl et la probabilité cumulative de grossesses de NuvaRing^{MC} sont similaires à ceux de son comparateur, un contraceptif oral associant 0,15 mg de lévonorgestrel à 0,03 mg d'éthinylestradiol. Globalement, l'innocuité des deux contraceptifs est comparable. Cependant, on observe une incidence accrue de vaginites et de leucorrhée avec NuvaRing^{MC}. Par contre, le contrôle du cycle menstruel semble supérieur avec l'anneau vaginal. Le coût de traitement avec NuvaRing^{MC} est de 14,01 \$ par cycle de 28 jours. Il est supérieur au coût moyen des contraceptifs oraux remboursés par la RAMQ, mais il est le même que celui d'Evra^{MC}, un contraceptif en timbre cutané inscrit sur les listes de médicaments. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de NuvaRing^{MC} sur les listes de médicaments.

Truvada^{MC} (Gilead), emtricitabine / ténofovir disoproxil (fumarate de) Co. 200 mg - 300 mg

Truvada^{MC} est la combinaison, dans un même comprimé, d'emtricitabine et de ténofovir. L'emtricitabine est un nouvel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) qui n'est pas disponible commercialement pour une administration individuelle. Il s'agit d'une molécule dont l'activité virologique, les vulnérabilités génétiques et le profil d'innocuité s'apparentent à ceux de la lamivudine. Quant au ténofovir, il est le seul agent d'une autre classe pharmacologique d'agents antirétroviraux, les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI). Il est déjà inscrit à la section régulière des listes de médicaments. Truvada^{MC} est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, tels que des INTI ou des inhibiteurs de la protéase (IP), pour le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes.

Les données cliniques démontrent qu'une combinaison d'antirétroviraux incluant le ténofovir et l'emtricitabine est d'efficacité au moins semblable à celle d'une autre trithérapie reconnue chez des personnes infectées par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'emtricitabine peut également se substituer avec succès à la lamivudine. Enfin, la bioéquivalence entre Truvada^{MC} et l'administration séparée de ténofovir et d'emtricitabine est établie. Cliniquement, Truvada^{MC} présente des avantages qui permettent de simplifier la thérapie et de favoriser l'adhésion au traitement. En effet, il s'agit d'une combinaison fixe ayant une posologie unique quotidienne qui possède une innocuité avantageuse au niveau du profil lipidique et de la lipodystrophie. Le prix de Truvada^{MC} est de 25,05 \$ par comprimé. Il est identique au coût de l'association des comprimés de ténofovir et de lamivudine. Cette dernière est l'INTI le plus souvent associé au ténofovir à l'heure actuelle. Le Conseil est d'avis que Truvada^{MC} rencontre les critères de la valeur thérapeutique et de la justesse du prix. Par conséquent, il a recommandé son inscription sur les listes de médicaments.

Venofer^{MC} (Genpharm), fer saccharose
Sol. Inj. I.V. 100 mg

Venofer^{MC} est constitué de fer saccharose pour injection et est indiqué pour le traitement des personnes présentant une anémie associée à l'hémodialyse. La valeur thérapeutique de Venofer^{MC} dans le traitement de l'anémie est reconnue par le Conseil. Des études cliniques comparatives entre Venofer^{MC} et Ferrlecit^{MC} ont démontré que l'efficacité de ces produits est comparable. Concernant l'innocuité, l'utilisation de Venofer^{MC} est plus sécuritaire que celle du fer dextran qui est susceptible de provoquer des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles. De plus, le profil d'effets indésirables de Venofer^{MC} semble même légèrement plus avantageux que celui de Ferrlecit^{MC}. Quant au coût d'un gramme de fer élémentaire, il est maintenant de 375 \$ pour Venofer^{MC}, soit le même que pour Ferrlecit^{MC}. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Venofer^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ **Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments**

Spiriva^{MC} (Bo. Ing.) tiotropium (bromure monohydraté de)
Pd pour inh. (App.) 18 mcg

Le tiotropium est un bronchodilatateur anticholinergique, indiqué pour le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique, dont la bronchite chronique et l'emphysème. De nouvelles données permettent de conclure que le tiotropium présente une efficacité légèrement supérieure et une meilleure persistance au traitement comparativement à l'ipratropium et aux agonistes β_2 à longue durée d'action. De plus, le tiotropium présente un profil d'innocuité plus intéressant par rapport aux agonistes β_2 à longue durée d'action. Par contre, le coût de traitement annuel du tiotropium est d'environ 490 \$ plus élevé que celui de l'ipratropium et d'environ 160 \$ par rapport aux agonistes β_2 à longue durée d'action. De l'avis du Conseil, les avantages du tiotropium justifient son coût annuel supplémentaire. C'est pourquoi le Conseil a recommandé de transférer le Spiriva^{MC} à la section régulière de la Liste de médicaments du régime général et de retirer le critère d'utilisation de la Liste de médicaments—établissements.

▪ **Avis de refus pour la valeur thérapeutique**

Caduet^{MC} (Pfizer), amlodipine (besylate d') / atorvastatine calcique
Co. 5 mg - 10 mg, 5 mg - 20 mg, 5 mg - 40 mg, 5 mg - 80 mg, 10 mg - 10 mg,
10 mg - 20 mg, 10 mg - 40 mg et 10 mg - 80 mg

Caduet^{MC} combine, dans un même comprimé, l'amlodipine (Norvasc^{MC}) et l'atorvastatine (Lipitor^{MC}), tous deux déjà inscrits aux listes de médicaments. Il s'agit d'une association de médicaments cardiovasculaires de classes différentes. Ce produit est indiqué chez les personnes pour qui un traitement tant par l'amlodipine que par l'atorvastatine est approprié, en particulier chez celles qui sont exposées à un risque cardiovasculaire.

La bioéquivalence de Caduet^{MC} avec ses constituants est démontrée. Le Conseil a reconnu antérieurement la valeur thérapeutique de l'atorvastatine dans le traitement de l'hyperlipidémie ainsi que celle de l'amlodipine pour la maîtrise de l'hypertension. Dans l'étude ASCOT-LLA, l'administration d'atorvastatine à des individus hypertendus et présentant au moins trois autres facteurs de risque de maladie coronarienne a entraîné une réduction des événements cardiovasculaires. Cependant, des résultats statistiquement significatifs pour l'objectif primaire (infarctus du myocarde non fatal, incluant les infarctus du myocarde silencieux, ou décès par maladie coronarienne) n'ont été observés que chez une population limitée. Le Conseil est d'avis que ces

données peuvent difficilement être extrapolées à d'autres populations cibles, notamment les femmes, les personnes diabétiques ainsi que les patients présentant un syndrome métabolique. De plus, la venue de Caduet^{MC} pourrait favoriser l'utilisation plus précoce de l'amlodipine dans le traitement de l'hypertension, au détriment de thérapies dont les bénéfices sur la mortalité et les événements cardiovasculaires sont établis depuis longtemps et qui sont moins coûteuses. Pour ces raisons, le Conseil considère que Caduet^{MC} ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique et a recommandé le refus de son inscription aux listes de médicaments.

**Enablex^{MC} (Novartis), darifénacine (bromhydrate de)
Co. L.A. 7,5 mg et 15 mg**

La darifénacine est un anticholinergique indiqué pour le traitement de la vessie hyperactive, terme désignant un ensemble de symptômes urinaires comprenant l'urgence mictionnelle avec ou sans incontinence, généralement associée à une polyurie et à une nycturie, en l'absence d'infection démontrée ou d'autre affection manifeste. Dans les essais cliniques évalués, la darifénacine a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo pour atténuer certains symptômes d'hyperactivité vésicale, à l'exception de la nycturie. Des données sur la qualité de vie ont également été colligées dans ces études. Elles proviennent cependant d'une échelle non validée pour la vessie hyperactive et peuvent difficilement être prises en compte. Par ailleurs, lors d'une étude de titration de la dose, une proportion élevée et similaire de sujets appartenant au groupe darifénacine 7,5 mg et au groupe placebo a requis une augmentation de la dose en raison d'un manque d'efficacité. Les résultats d'une étude comparative avec l'oxybutynine révèlent que la darifénacine, à raison de 15 mg par jour, est d'efficacité comparable et qu'elle a entraîné moins de sécheresse de la bouche. Toutefois, le Conseil a pris connaissance de données non publiées dont les résultats cliniques sont discordants sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. Ces conclusions contradictoires empêchent le Conseil de statuer clairement sur la valeur thérapeutique d'Enablex^{MC}, particulièrement dans le contexte de l'efficacité modeste des agents anticholinergiques utilisés pour le traitement de la vessie hyperactive. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Enablex^{MC} sur les listes de médicaments.

**Somavert^{MC} (Pfizer), pegvisomant
Pd Inj. S.C. 10 mg, 15 mg et 20 mg**

Le pegvisomant est le premier antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance. Il s'agit d'un analogue de l'hormone de croissance humaine péguylé produit par biotechnologie qui entraîne une diminution de la sécrétion du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1). Il est indiqué pour le traitement de l'acromégalie chez les personnes qui ne répondent pas adéquatement à une intervention chirurgicale ou à la radiothérapie, à d'autres traitements médicaux, ou chez qui ces traitements ne sont pas conseillés.

Les résultats des études cliniques démontrent que le pegvisomant est efficace à réduire la concentration sérique d'IGF-1 et même, à la normaliser chez une forte proportion de patients atteints d'acromégalie. Par contre, le pegvisomant entraîne l'élévation de la concentration sérique de l'hormone de croissance, laquelle est associée à des complications cardiovasculaires. Plusieurs études permettent d'établir une corrélation positive entre la mortalité et les concentrations sériques d'IGF-1 et d'hormone de croissance. Toutefois, l'impact clinique et l'effet sur la mortalité de l'élévation du taux d'hormone de croissance dans un contexte de réduction du taux d'IGF-1, comme on retrouve lors du traitement avec le pegvisomant, ne sont pas encore établis. L'effet du pegvisomant a aussi été étudié sur les signes et symptômes de la maladie. Malgré des résultats statistiquement significatifs sur certains symptômes, la valeur clinique de ces résultats est difficile à apprécier. Le Conseil est d'avis que les données étudiées sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique du

pegvisomant. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Somavert^{MC} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

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

Le bosentan est un antagoniste non peptidique des récepteurs de l'endothéline approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il est indiqué pour le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'OMS chez les patients présentant une HTAP primitive ou une hypertension pulmonaire consécutive à la sclérodermie ou au VIH qui ne répondent pas bien au traitement classique. Il s'agit du premier médicament à recevoir l'indication pour le traitement de l'hypertension pulmonaire consécutive au VIH. Peu de données soutiennent l'usage du bosentan dans le traitement de l'hypertension pulmonaire consécutive à l'infection au VIH. En effet, la seule étude disponible en est une de phase II qui documente l'efficacité de cette thérapie chez seize personnes seulement, sur des mesures d'efficacité dont certaines sont subjectives et ont pu être influencées par le devis ouvert de l'étude. De plus, il importe de souligner qu'aucune donnée ne permet de statuer sur l'effet du bosentan sur la survie dans cette population. En conséquence, le Conseil juge les données insuffisantes pour lui permettre de statuer sur l'usage du bosentan pour le traitement de l'hypertension pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV, consécutive à l'infection au VIH. C'est pourquoi il recommande le refus d'ajouter une indication de paiement et un critère d'utilisation à cet égard.

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

Cosopt^{MC} sans préservateur (Merck), dorzolamide (chlorhydrate de) / timolol (maléate de)
Sol. Oph. 2 % - 0,5 %

Cosopt^{MC} sans préservateur est une nouvelle présentation de l'association dorzolamide et timolol déjà commercialisée depuis quelques années sous la forme de flacon multiservice. La formulation en ampoule uniservice se distingue de celle d'un flacon multidose par son absence de chlorure de benzalkonium utilisé à titre d'agent de conservation. Les résultats d'une étude clinique démontrent une efficacité équivalente entre ces deux traitements chez les individus atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le coût du traitement mensuel avec Cosopt^{MC} sans préservateur est de 62,74 \$. Ce coût est supérieur à celui de Cosopt^{MC} en flacon multidose. Le Conseil considère que le coût de traitement supplémentaire est justifié pour les individus présentant une intolérance importante aux autres antiglaucomeux topiques. Par ailleurs, d'autres conditions cliniques particulières peuvent aussi justifier l'usage d'un produit sans préservateur, comme par exemple, en présence d'une kératite sèche suite à une greffe de cornée. Ainsi, le Conseil a recommandé l'ajout de Cosopt^{MC} sans préservateur dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **lors d'intolérance importante à deux antiglaucomeux topiques, à moins d'une justification pertinente empêchant cette exigence;**

DuoTrav^{MC} (Alcon), travoprost / timolol (maléate de)
Sol. Oph. 0,004 % - 0,5 %

DuoTrav^{MC} est une solution ophtalmique composée de travoprost et de maléate de timolol. Ces deux composantes sont déjà inscrites sur les listes de médicaments sous les noms commerciaux de Travatan^{MC} (Alcon) et Timoptic^{MC} (Merck et autres), respectivement. DuoTrav^{MC} est indiqué pour abaisser la pression intraoculaire élevée chez les personnes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire qui ne répondent pas suffisamment aux bêta-bloquants, aux prostaglandines ou à d'autres agents abaissant la pression intraoculaire lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie. Le Conseil reconnaît qu'un traitement avec DuoTrav^{MC} est aussi efficace que l'administration concomitante de ses deux ingrédients et qu'il facilite la thérapie pour le patient en comparaison avec l'instillation des deux médicaments à la suite l'un de l'autre. Le prix de DuoTrav^{MC} est de 30,60 \$ par flacon. Le Conseil a donc recommandé l'inscription de DuoTrav^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le contrôle de la pression intraoculaire lorsque l'usage d'un antiglaucomateux en monothérapie est insuffisant;**

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

L'adéfovir est un analogue nucléosidique phosphonate de l'adénosine monophosphate indiqué dans le traitement d'adultes atteints d'une hépatite B chronique présentant une hépatopathie compensée ou décompensée, avec manifestations d'une réplication virale active et d'une maladie histologiquement active ou d'une élévation des taux sériques d'aminotransférase. L'hépatite B chronique est l'une des principales causes d'hépatopathie, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La pierre angulaire du traitement oral de cette infection est la lamivudine. Or, comparativement à cette dernière, l'adéfovir présente une plus grande efficacité, un taux de résistance moindre et, par conséquent, un monitoring de résistance réduit. Le coût mensuel de traitement est de 668 \$ pour l'adéfovir alors qu'il est de 140 \$ avec la lamivudine. Étant donné son coût de traitement beaucoup plus élevé, l'adéfovir devrait généralement être réservé aux personnes dont l'infection est résistante à la lamivudine. Certains groupes d'individus, chez qui une infection non contrôlée peut entraîner des conséquences graves, pourraient bénéficier, en première intention, de cette molécule plus puissante. L'adéfovir s'avère aussi une solution judicieuse chez les patients coinfectés par le VIH et le virus de l'hépatite B lorsque l'infection à VIH n'est pas encore traitée. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription d'Hepsera^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

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

NovoMix 30^{MC} (N.Nordisk), insuline aspart / insuline aspart protamine
Susp. Inj. S.C. 100 UI/mL (3 mL)

NovoMix 30^{MC} est un mélange composé de 30 % d'insuline aspart soluble et de 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspart (aspart biphasique). L'insuline aspart est un analogue de l'insuline humaine à action rapide produit par la biotechnologie. Ce prémélange d'insulines est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie glucidique. Un autre prémélange d'insulines contenant de l'insuline analogue à action rapide est inscrit dans la section des médicaments d'exception, il s'agit du prémélange lispro biphasique (Humalog Mix 25^{MC} de Lilly).

L'évaluation des données d'efficacité révèle que l'insuline aspart biphasique n'est pas inférieure à l'insuline lispro biphasique quant au contrôle glycémique global mesuré par l'hémoglobine glyquée et quant à l'incidence des épisodes d'hypoglycémie. Le coût de traitement de ces deux produits est similaire. On peut donc conclure que NovoMix 30^{MC} et Humalog Mix 25^{MC} sont comparables des points de vue de l'efficacité, de l'innocuité et du coût de traitement. C'est pourquoi, le Conseil a recommandé l'inscription de NovoMix 30^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont les mêmes que ceux d'Humalog Mix 25^{MC}, soit :

- ◆ **pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable d'un prémélange d'insuline 20/80 ou 30/70 n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer d'épisodes d'hypoglycémie;**

Trosec^{MC} (Oryx), trospium (chlorure de)
Co. 20 mg

Le chlorure de trospium est un spasmolytique génito-urinaire qui antagonise les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques. Il est indiqué pour le traitement des symptômes associés à une vessie hyperactive, soit l'incontinence d'urgence, l'incontinence urinaire mixte, les mictions impérieuses et les mictions fréquentes. Le Conseil désire rappeler que des mesures non pharmacologiques offrent une certaine efficacité pour atténuer les symptômes d'hyperactivité vésicale.

Les résultats des études cliniques démontrent que le trospium, comparativement au placebo, améliore plusieurs paramètres cliniques reconnus pour l'évaluation de l'hyperactivité vésicale, tels le nombre d'épisodes d'incontinence et le nombre de mictions. L'administration de trospium a également eu un impact positif sur la qualité de vie des patients. Son efficacité est semblable à celle de l'oxybutynine à libération immédiate, et il présente un profil d'innocuité supérieur,

particulièrement au niveau de la sécheresse de la bouche. Le coût de Trosec^{MC} est de deux à trois fois plus élevé que celui de l'oxybutynine à libération immédiate, qui se trouve dans la section régulière des listes de médicaments. Par contre, Trosec^{MC} est légèrement moins cher que les traitements de deuxième intention (Ditropan XL^{MC}, Oxytrol^{MC}, Detrol^{MC} et Detrol^{MC} LA), inscrits dans la section des médicaments d'exception. Pour ces raisons, le Conseil a recommandé l'inscription de Trosec^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation reconnu. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont les mêmes que ceux de Detrol^{MC} et Detrol^{MC} LA, soit :

- ◆ **pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui l'oxybutynine est mal tolérée, contre-indiquée ou inefficace;**
- **Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation**

Pegasys^{MC} (Roche), peginterféron alfa-2A
Sol. Inj. S.C. (ser) 180 mcg/0,5 mL et 180 mcg/1 mL

Le peginterféron alfa-2A est une forme modifiée d'interféron alfa-2A. Sa demi-vie plasmatique plus longue rend possible l'administration hebdomadaire du médicament. Il est maintenant indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique de formes HBeAg-positif et HBeAg-négatif chez les patients présentant une maladie hépatique compensée, une inflammation hépatique et des signes de réplication virale (maladie cirrhotique et non cirrhotique).

Hépatite chronique B HBeAg-positif

L'efficacité du peginterféron administré pendant 48 semaines est démontrée sur des marqueurs sérologiques, virologiques, biochimiques et histologiques, lesquels sont associés à une réduction de la maladie hépatique terminale, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité. Basée sur une comparaison indirecte, cette efficacité s'avère similaire à celle du traitement actuellement reconnu avec l'interféron standard injecté à raison de 10 MU trois fois par semaine ou de 5 MU une fois par jour pendant 16 semaines à 24 semaines. Cependant, la démonstration de l'efficacité du peginterféron administré pendant une aussi courte période n'est pas concluante compte tenu d'un comparateur inadéquat dans l'essai l'étudiant. Quant au coût, le peginterféron est nettement plus cher que l'interféron standard en raison d'une durée de traitement plus longue. C'est pourquoi le Conseil a recommandé de refuser l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour le traitement de l'hépatite B chronique HBeAg-positif.

Hépatite chronique B HBeAg-négatif

Les données cliniques confirment aussi l'efficacité du peginterféron alfa-2A donné pendant 48 semaines pour le traitement de l'hépatite B chronique HBeAg-négatif. Cette efficacité s'avère semblable à celle du traitement actuellement reconnu avec l'interféron standard administré pendant 48 semaines, à nouveau sur la base d'une comparaison indirecte. Quant au coût de traitement avec le peginterféron dans cette indication, il est similaire à celui de l'interféron standard donné à raison de 5 MU quotidiennement. De plus, tenant compte des données pharmacoéconomiques disponibles, on peut conclure que le peginterféron est plus coût-efficace chez les patients HBeAg-négatif comparativement à ceux HBeAg-positif. En conséquence, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation reconnu pour Pegasys^{MC} pour le traitement de l'hépatite B chronique HBeAg-négatif. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement de l'hépatite B chronique HBeAg-négatif. La demande est autorisée pour une durée maximale de 48 semaines;**

Vfend^{MC} (Pfizer), voriconazole

Pd Perf. I.V. 10 mg/mL et Co. 50 mg et 200 mg

Antifongique triazolé à large spectre, le voriconazole s'apparente structurellement au fluconazole. Comme ce dernier, il agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire fongique. Il est doté d'une activité fongicide contre les espèces d'*Aspergillus* et divers autres champignons. Il est notamment indiqué pour le traitement de l'aspergillose invasive et de la candidémie chez les patients non neutropéniques.

Aspergillose invasive

Le Conseil avait reconnu que le voriconazole est aussi efficace que l'amphotéricine B pour le traitement initial de l'aspergillose invasive. Il n'était toutefois pas possible de conclure à sa supériorité. Le Conseil a revu des données cliniques portant sur l'usage du voriconazole dans cette indication. Il ressort qu'un traitement initial par le voriconazole est un facteur déterminant pour obtenir un succès thérapeutique. De plus, des éléments cliniques relatifs à la clientèle fragile touchée par ce type d'infections ont été pris en compte. Ainsi, le Conseil juge que les nouvelles informations lui permettent de modifier son opinion sur Vfend^{MC} pour le traitement de première intention de l'aspergillose invasive. Conséquemment, il a recommandé de modifier l'indication de paiement et le critère d'utilisation de Vfend^{MC} injectable comme suit :

- ◆ **pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication à une formulation d'amphotéricine B;**

Pour Vfend^{MC} comprimés, l'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ **pour le traitement de l'aspergillose invasive en relais oral d'un traitement injectable. L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 3 mois. Lors d'une demande subséquente, l'autorisation pourra être renouvelée sur présentation d'une justification pertinente;**

Candidémie chez les patients non neutropéniques

Dans cette indication, les données cliniques concluent à la non-infériorité du traitement par le voriconazole comparativement à l'amphotéricine B suivie du fluconazole. Toutefois, plusieurs problèmes méthodologiques majeurs ont été soulevés dans le cadre de l'analyse de cette étude. Or, d'après le Conseil, il est approprié d'affirmer que le voriconazole est efficace pour le traitement de cette condition. Il est toutefois prématuré de conclure qu'il peut être utilisé en première intention de traitement. Le coût de traitement du voriconazole est plus élevé que celui de l'amphotéricine B désoxycholate. Il est cependant moindre que celui des autres formulations d'amphotéricine B et de la caspofongine. En conséquence, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Vfend^{MC} injectable, respectivement dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. La nouvelle indication de paiement et le critère d'utilisation de Vfend^{MC} comprimé et Vfend^{MC} injectable sont :

- ◆ **pour le traitement de la candidémie chez les personnes non neutropéniques qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au fluconazole et à une formulation d'amphotéricine B;**

▪ Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues

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

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

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

Pegasys^{MC} RBV est l'association de peginterféron alfa-2A avec la ribavirine. Pour sa part, Pegetron^{MC} est la combinaison de l'interféron alfa-2B péguylé avec la ribavirine. Ces produits sont indiqués comme traitement de l'hépatite C chronique. Ils sont tous deux inscrits dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec des critères d'utilisation. De nouvelles données cliniques justifient des durées de traitement écourtées pour l'hépatite C chronique chez certaines personnes ayant une réponse virologique rapide, mesurée à quatre semaines. Les indications de paiement permettent déjà ceci et le Conseil croit que les courtes durées de traitement offrent un bon taux de succès tout en minimisant l'exposition aux effets indésirables et les abandons de traitement. Toutefois, des données démontrent que les individus ayant été traités de cette façon et qui présentent une rechute, pourraient être retraités avec succès par la même combinaison d'antiviraux. Le libellé actuel n'inclut cependant pas cette possibilité. Afin de permettre le retraitement avec la même molécule chez les personnes présentant une réponse virologique rapide mais qui rechutent ensuite, le Conseil a recommandé de modifier les indications de paiement et les critères d'utilisation comme suit :

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

(...)

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec cette association ribavirine/interféron alfa péguylé,

- n'ont pas obtenu une baisse de 1,8 log de la virémie à 12 semaines comparative-ment à la valeur prétraitement;
- n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après un minimum de 24 semaines de traitement;
- n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement, **à moins qu'il ne s'agisse de répondeurs rapides (baisse $\geq 1,8$ log de la virémie ou négativation) à 4 semaines qui rechutent après un traitement écourté de 24 semaines;**

ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype 2 ou 3;

La durée maximale de l'autorisation sera de 24 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec une association ribavirine/peginterféron alfa,

- n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après 24 semaines de traitement;
- ou
- n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement, **à moins qu'il ne s'agisse de répondeurs rapides (baisse $\geq 1,8$ log de la virémie ou négativation) à 4 semaines qui rechutent après un traitement écourté de 12 à 16 semaines;**

ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

Médicaments antagonistes sérotoninergiques utilisés en prévention des nausées et des vomissements reliés à la chimiothérapie :

Anzemet^{MC} (Aventis), dolasétron, Co. 50 mg et 100 mg

Kytril^{MC} (Roche), granisétron, Co. 1 mg

Zofran^{MC} (GSK), ondansétron, Co. 4 mg et 8 mg, Sol. Orale 4 mg/5 mL

Zofran ODT^{MC} (GSK), ondansétron, Co. Diss. Orale 4 mg et 8 mg

Le dolasétron, le granisétron et l'ondansétron sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. Leur pouvoir antiémétique s'explique, entre autres, par leur action sur les récepteurs sérotoninergiques situés dans la zone chimioréceptrice réflexogène. Celle-ci joue un rôle clé dans l'émèse induite par la chimiothérapie. Ces médicaments sont indiqués pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie émétogène et à la radiothérapie.

Une des indications de paiement des antagonistes sérotoninergiques autorise actuellement le remboursement lors de la première journée d'un traitement de chimiothérapie hautement émétisante. Jusqu'à récemment, une chimiothérapie était considérée comme étant hautement émétisante lorsque son potentiel émétique était égal ou supérieur à 60 %, basé sur une classification à cinq niveaux du potentiel émétisant des antinéoplasiques. Or, une nouvelle classification à quatre niveaux est maintenant reconnue à l'échelle mondiale. Dans cette dernière, un potentiel émétique modéré correspond à une probabilité de 30 % à 90 % d'induire des vomissements. L'utilisation de celle-ci rend difficile l'application du critère tel qu'il est libellé actuellement. Le Conseil souhaite harmoniser l'indication de paiement à la nouvelle classification en vigueur. Cette démarche est en accord avec les lignes directrices émises par les associations professionnelles impliquées dans le traitement des patients cancéreux. Ainsi, le Conseil désire permettre l'utilisation des antagonistes sérotoninergiques en prévention des nausées et des vomissements reliés à la chimiothérapie dont le potentiel émétisant est d'au moins 30 %. En conséquence, il a recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation au regard de la première journée d'un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie comme suit :

- ◆ lors de la première journée d'un traitement :
 - de chimiothérapie **modérément** ou hautement émétisante, ou
 - de radiothérapie hautement émétisante;

Strattera^{MC} (Lilly), atomoxétine (chlorhydrate d')

Caps. 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg

L'atomoxétine inhibe le recaptage de la noradrénaline par le neurone présynaptique. Elle est indiquée pour le traitement du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de six ans ou plus, l'adolescent et l'adulte. Le Conseil désire mieux harmoniser les indications de paiement et les critères d'utilisation de Strattera^{MC} à ceux de Concerta^{MC} et d'Adderall XR^{MC} et ainsi, permettre l'accès à Strattera^{MC} après l'usage du méthylphénidate et d'une amphétamine dont au moins un est une formulation à libération prolongée sur douze heures. En conséquence, le Conseil a recommandé une modification à l'indication de paiement de Strattera^{MC} sur la Liste de médicaments du régime général et au critère d'utilisation sur la Liste de médicaments—établissements. L'indication de paiement et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ pour le traitement des enfants et des adolescents avec trouble déficitaire de l'attention chez qui il n'a pas été possible d'obtenir un bon contrôle des symptômes de la maladie avec le méthylphénidate et la ~~dexamphétamine~~ **une amphétamine** ou lorsque ceux-ci sont contre-indiqués;

Avant de conclure à l'inefficacité de ces médicaments, ils doivent avoir été titrés à doses optimales et, de surcroît, une forme à libération contrôlée sur 12 heures de méthylphénidate ou de sels mixtes d'amphétamine doit avoir été essayée, à moins d'une justification pertinente empêchant ces exigences.

▪ Avis concernant l'application de la méthode du prix le plus bas

Clozapine

Clozaril^{MC} (Novartis), Gen-Clozapine^{MC} (Genpharm), Apo-Clozapine^{MC} (Apotex)

La clozapine est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. En raison du risque d'agranulocytose que comporte son utilisation, la clozapine n'est offerte que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution exigeant des analyses hématologiques toutes les semaines ou toutes les deux semaines. Le Conseil a évalué la possibilité d'appliquer la méthode du prix le plus bas (PPB) pour la clozapine. La particularité du dossier réside notamment dans le fait que les réseaux de surveillance, mis en place par les différents fabricants, sont parallèles et indépendants. Il importe de s'assurer que le transfert d'une marque de clozapine à une autre puisse se faire sans délai et sans risque pour le patient. Ainsi, la position de l'Ordre des pharmaciens du Québec et des différents fabricants de clozapine ainsi que les commentaires émis par différents professionnels de la santé ont été pris en compte lors de l'évaluation de ce dossier.

La bioéquivalence des versions génériques de clozapine avec l'innovateur a été établie selon les standards de Santé Canada. De plus, compte tenu que le suivi hématologique n'a pas à être modifié lors d'un changement de marque, que la substitution de clozapine est bien encadrée par une norme de l'Ordre des pharmaciens du Québec, que les systèmes de surveillance des différents fabricants se conforment aux règles établies par Santé Canada et que l'expérience s'est révélée positive dans d'autres provinces canadiennes, le Conseil est d'avis que la substitution d'une marque de clozapine à une autre peut se faire sans causer de préjudice aux patients. Par ailleurs, des économies annuelles de 4,7 M\$ sont estimées pour la portion publique du régime général d'assurance médicaments. Toutefois, le Conseil prend en considération qu'un changement de marque de commerce nécessite l'intervention du médecin pour l'inscription du patient à un nouveau réseau de surveillance hématologique et que la réévaluation du dossier pharmacologique des patients est souhaitée. En conséquence, le Conseil a recommandé l'application de la méthode du PPB aux diverses préparations de clozapine à l'entrée en vigueur de la mise à jour de la Liste de médicaments de février 2007. Le Conseil est confiant qu'un délai de quatre mois est suffisant pour que les procédures administratives soient complétées pour chacun des patients. En outre, cette période pourrait permettre au médecin de se prévaloir d'une situation d'exception, soit la mention « Ne pas substituer », inscrite de sa main, sur l'ordonnance de clozapine. À défaut de cette mention, la personne assurée auprès de la Régie de l'assurance maladie qui refuse la substitution, qui lui est offerte par le pharmacien, aura à défrayer la différence entre le prix du produit prescrit et le prix plus bas qui est remboursé par la Régie.

**AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA
LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS**

▪ **Ajout d'un nouveau médicament avec critère d'utilisation**

**INOmax^{MC} (INO Therapeutics), oxyde nitrique
Gaz 100 PPM et 800 PPM**

INOmax^{MC} est constitué d'oxyde nitrique pour inhalation. Ce gaz agit en décontractant les muscles lisses vasculaires produisant ainsi une vasodilatation pulmonaire. Il est indiqué, conjointement avec un support ventilatoire et d'autres agents appropriés, pour le traitement de nouveau-nés à terme et peu avant terme (34 semaines ou plus) souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire.

Les résultats des études révèlent que le traitement par l'oxyde nitrique réduit le risque de décès ou la nécessité de recourir à l'oxygénation par membrane extracorporelle chez les nouveau-nés. Le suivi à long terme des enfants survivants de ces études a permis de démontrer que l'utilisation de l'oxyde nitrique n'entraîne pas d'effet indésirable, ni de complication. Les résultats d'autres études réalisées chez des prématurés de moins de 34 semaines démontrent que l'inhalation d'oxyde nitrique réduit l'incidence de décès ou de dysplasies bronchopulmonaires dans le groupe des prématurés dont le poids excède 1 Kg. Le prix d'INOmax^{MC} est de 95 \$/heure, quelle que soit la concentration administrée. Le coût de traitement quotidien est donc de 2 280 \$. Le Conseil déplore la forte hausse du prix de l'oxyde nitrique depuis que le gaz est breveté. Néanmoins, il considère que son rendement coût-efficacité demeure dans des limites acceptables. En raison de la valeur thérapeutique appréciable de ce médicament, le Conseil a recommandé l'inscription d'INOmax^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements avec le critère d'utilisation suivant :

- ◆ **pour le traitement des nouveau-nés à terme ou des prématurés dont le poids excède 1 Kg souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échographiques d'hypertension pulmonaire;**

▪ **Avis de refus pour la valeur thérapeutique**

**Bexxar^{MC} (GSK), tositumomab et tositumomab-¹³¹I
Trousse, 225 mg – 225 mg – 35 mg**

Bexxar^{MC} est le second agent de radio-immunothérapie commercialisé au Canada. Il se compose d'un anticorps monoclonal murin, le tositumomab, et de l'anticorps radiomarqué avec l'iode 131, le tositumomab-¹³¹I. Bexxar^{MC} est indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de faible malignité, folliculaires ou transformés, récidivants ou réfractaires, CD20 positifs, y compris les LNH réfractaires au rituximab. Deux études de phase II évaluent l'efficacité de Bexxar^{MC} chez ces patients. Ces essais comportent des limites importantes, notamment l'absence de données comparatives et la faible puissance des études, qui empêchent de bien cerner les bénéfices cliniques de cette thérapie. Or, le Conseil a pu considérer de meilleures données probantes pour l'évaluation d'un autre agent de radio-immunothérapie dans une indication similaire lors de travaux précédents. Le Conseil a jugé les données actuelles insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de Bexxar^{MC} et c'est pourquoi il n'a pas recommandé l'inscription de ce produit sur la Liste de médicaments—établissements.

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

MabCampath^{MC} est le premier anticorps monoclonal approuvé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B). Il est indiqué chez les patients déjà traités avec un alkylant et qui n'ont pas répondu à la fludarabine. Les données d'efficacité pour cette indication sont limitées puisqu'elles sont basées sur un essai de phase II non comparatif ayant évalué un faible échantillonnage. Elles rapportent que le tiers des malades peuvent obtenir une rémission partielle ou complète de près de neuf mois, mais que bon nombre de patients subissent un effet indésirable sévère. D'ailleurs, dans son avis de décision, Santé Canada a précisé que « la prolongation de la survie ainsi que les avantages cliniques, comme l'atténuation des symptômes liés à la maladie, n'ont pas encore été démontrés dans le cadre d'essais comparatifs randomisés ». En somme, le Conseil croit que les bénéfices cliniques possibles pour cette clientèle sont peu convaincants en raison de la méthodologie de l'étude retenue, considérée comme l'étude pivot. Il estime que des données comparatives seraient souhaitables afin de mieux balancer les bénéfices et les risques. En conséquence, le Conseil a jugé les données insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de MabCampath^{MC} et c'est pourquoi il n'a pas recommandé l'inscription de ce produit sur la Liste de médicaments—établissements.

▪ **Avis de refus pour la valeur thérapeutique et la justesse du prix**

EthyoI^{MC} (Genesis), amifostine
Pd Inj. I.V. 500 mg

L'amifostine est un agent cytoprotecteur qui atténue les effets nocifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie au niveau du système nerveux, de la moelle osseuse et des muqueuses par des mécanismes antioxydants. En 1996, l'amifostine a reçu un avis de conformité comme agent cytoprotecteur contre la toxicité rénale cumulative du cisplatine, contre la toxicité hématologique de la cyclophosphamide, et également contre la toxicité des agents anticancéreux dérivés du platine chez les personnes ayant des tumeurs solides avancées d'origine non germinale. Depuis 2001, l'amifostine est aussi indiqué pour réduire l'incidence et la gravité de la xérostomie chez les patients soumis à une radiothérapie fractionnée postopératoire pour un carcinome épidermoïde de la tête ou du cou.

Agent cytoprotecteur en association avec la chimiothérapie

Les données révèlent que l'ajout de l'amifostine à la chimiothérapie composée de cyclophosphamide et de cisplatine chez les femmes atteintes d'un cancer ovarien avancé réduit le risque de neutropénie de grade 4 ainsi que les jours d'hospitalisations et d'antibiothérapie s'y rattachant. Le traitement consiste à administrer 910 mg/m² d'amifostine aux trois semaines durant six cycles. Ainsi, pour une patiente de 1,73 m², le coût de traitement global de l'amifostine est de 10 231 \$. Les données pharmacoéconomiques portant sur l'amifostine dans cette indication ne permettent pas de dégager des bénéfices justifiant le coût de traitement. Le Conseil considère que l'amifostine ne rencontre pas le critère de la justesse du prix dans le cadre de cette indication et il a recommandé le refus d'inscrire EthyoI^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements.

En prévention de la xérostomie lors de radiothérapie

Les résultats de plusieurs études révèlent que l'amifostine réduirait l'incidence et la gravité de la xérostomie. Cependant, ces études sont randomisées et contrôlées sans insu avec les limites que ce type de devis comporte. Un autre essai effectué en double aveugle et contrôlé par placebo a été étudié. Les résultats ne démontrent aucune réduction de l'incidence et la gravité de la xérostomie dans le groupe amifostine par rapport au groupe placebo. En conséquence, le

Conseil est d'avis qu'en prévention de la xérostomie lors de radiothérapie, l'amifostine ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique et il a recommandé le refus d'inscrire EthyoI^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements.