

Octobre 2007

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL et LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	3
▪ Ajouts.....	3
Advicor ^{MC} (Oryx), niacine / lovastatine	3
Champix ^{MC} (Pfizer), varénicline (tartrate de).....	3
Préparation magistrale ophtalmique de cyclosporine.....	4
Somatuline ^{MC} Autogel ^{MC} (Tercica), lanréotide (acétate de)	5
▪ Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments du Régime général	5
Amphojel ^{MC} (Aurium), aluminium (hydroxyde d').....	5
▪ Médicaments d'exception – Ajouts de nouveaux médicaments.....	6
Microlipid ^{MC} (Novartis Nutrition), formule nutritive – émulsion lipidique (nourrissons et enfants).....	6
PegLyte ^{MC} (Phmscience), polyéthylène glycol / sodium (sulfate de) / sodium (bicarbonate de) / sodium (chlorure de) / potassium (chlorure de)	7
Ventolin Diskus ^{MC} (GSK), salbutamol	7
▪ Médicaments d'exception – Ajouts d'une indication de paiement	8
Remicade ^{MC} (Schering), infliximab.....	8
▪ Médicaments d'exception – Modifications aux indications de paiement existantes	10
Agents stimulant l'érythropoïèse :	10
Aranesp ^{MC} (Amgen), darbépoétine alfa	10
Eprex ^{MC} (J.O.I.), époétine alfa	10
Dostinex ^{MC} (Pfizer), cabergoline	12
Fuzeon ^{MC} (Roche), enfuvirtide	12
Inhibiteurs de la protéase utilisés comme traitement de relais en cas d'échec :	14
Prezista ^{MC} (J.O.I.), darunavir	14
Aptivus ^{MC} (Bo. Ing.), tipranavir	14
Xeloda ^{MC} (Roche), capécitabine	16
▪ Avis de refus – Valeur thérapeutique	17
Adderall XR ^{MC} (Shire), amphétamine (sels mixtes d')	17
Fosavance ^{MC} (Merck), alendronate / cholécalférol.....	17
▪ Avis de refus – Justesse du prix	18
Exjade ^{MC} (Novartis), déférasirox	18
Tramacet ^{MC} (J.O.I.), tramadol (chlorhydrate de) / acétaminophène	19
▪ Maintien de décisions antérieures	20
Plavix ^{MC} (Sanofi), clopidogrel (bisulfate de).....	20
AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	22
▪ Avis de refus - Valeur thérapeutique.....	22
Alimta ^{MC} (Lilly), pemetrexed disodique	22

Amphotec ^{MC} (Karibuni), amphotéricine B en dispersion colloïdale	23
▪ Avis de refus – Justesse du prix	24
Pico-Salax ^{MC} (Ferring), magnésium (oxyde de) / acide citrique / picosulfate (sodium de)	24

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

Advicor^{MC} (Oryx), niacine / lovastatine

Co. L.A. 500 mg-20 mg, 1 000 mg-20 mg, 1 000 mg-40 mg

Advicor^{MC} est une association d'hypolipémiants de différentes classes thérapeutiques. Il combine la niacine à libération prolongée (Niaspan^{MC}) et la lovastatine (Mevacor^{MC} et autres), toutes deux déjà inscrites sur les listes de médicaments. Advicor^{MC} est indiqué pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte, quand un régime alimentaire judicieux et d'autres mesures non pharmacologiques n'ont pas donné un résultat satisfaisant chez des personnes traitées par la lovastatine qui ont besoin d'une plus grande réduction des triglycérides sériques ou d'une augmentation des taux de HDL-C, ainsi que chez des individus traités par la niacine à libération prolongée qui ont besoin d'une plus grande réduction des taux de LDL-C. Advicor^{MC} ne doit pas être administré dans le cadre d'un traitement de première intention, car la dose doit être déterminée par l'ajustement préalable de la posologie de chaque composante.

Trois essais cliniques (Bays 2003, Hunninghake 2003 et Kashyap 2002) ont permis de démontrer l'efficacité d'Advicor^{MC} comme agent hypolipémiant. Les résultats ont révélé qu'Advicor^{MC} entraîne une baisse des taux de LDL-C et des triglycérides ainsi qu'une hausse des taux de HDL-C. Cependant, la faible dose de lovastatine des teneurs disponibles en 2006 (500 mg-20 mg et 1 000 mg-20 mg) et la dose maximale limitée à 1 000 mg-20 mg en raison des préoccupations de Santé Canada au regard de l'innocuité ne permettaient pas de titrer adéquatement la dose d'Advicor^{MC}.

La mise en marché d'une nouvelle teneur d'Advicor^{MC} comprenant 40 mg de lovastatine (1 000 mg-40 mg) est maintenant autorisée. La dose maximale quotidienne recommandée est haussée à 2 000 mg-40 mg. Des nouvelles informations permettent de répondre aux préoccupations concernant l'innocuité et de reconnaître la valeur thérapeutique de cette association. Advicor^{MC} s'avère une option thérapeutique intéressante et justifiée pour une population de personnes bien ciblée, soit chez celles qui nécessitent à la fois une baisse des taux de LDL-C et des triglycérides, ainsi qu'une hausse des taux de HDL-C.

Le coût de traitement mensuel avec Advicor^{MC} varie de 45 \$ à 91 \$ selon la dose quotidienne administrée tandis qu'il oscille de 81 \$ à 142 \$ lorsque les deux constituants sont administrés séparément. Ainsi, Advicor^{MC} est moins coûteux que l'administration séparée de ses composantes, ce qui en fait un produit économiquement avantageux.

Compte tenu de tout ce qui précède, le Conseil a recommandé l'inscription d'Advicor^{MC} sur les listes de médicaments.

Champix^{MC} (Pfizer), varénicline (tartrate de)

Co. 0,5 mg et 1 mg

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine possédant aussi des propriétés antagonistes. Il a été conçu pour cibler les récepteurs cholinergiques nicotiques à l'origine de la dépendance à la nicotine. Santé Canada a octroyé

à Champix^{MC} un avis de conformité pour la désaccoutumance au tabac chez l'adulte en association avec un programme de counseling antitabagique. Actuellement, le bupropion et plusieurs traitements de remplacement de la nicotine tels que les timbres de nicotine ou les gommes de nicotine sont inscrits sur les listes de médicaments pour une durée de remboursement limitée à un total de douze semaines consécutives par période de douze mois.

Deux études cliniques (Jorenby 2006 et Gonzales 2006) ont été menées auprès de personnes motivées à cesser de fumer. Elles avaient pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la varénicline à celles du placebo et du bupropion, en association avec un programme structuré de counseling antitabagique. Au traitement d'une durée de 12 semaines a succédé une période de suivi de 40 semaines. Les résultats démontrent que l'efficacité de la varénicline est supérieure à celle du placebo et à celle du bupropion en terme de pourcentage de sujets avec abstinence continue, et ce, tant de la 9^e à la 12^e semaine, que de la 9^e à la 52^e semaine. Malgré un accompagnement étroit, la perte de suivi, le refus de poursuivre l'étude et les effets indésirables ont été responsables d'un pourcentage élevé d'abandon du traitement dans les études. Les nausées, de même que l'insomnie et les céphalées, sont les effets indésirables les plus fréquents avec la varénicline. Actuellement, il n'y a pas d'étude publiée comparative avec le traitement de remplacement de la nicotine.

Par ailleurs, une étude (Tonstad 2006) a été réalisée afin de déterminer si un deuxième traitement de douze semaines permet le maintien d'un meilleur taux d'abstinence que le placebo. Ces données sont de plus faible qualité et ne permettent pas d'apprécier l'efficacité d'un traitement excédant douze semaines en raison du choix du devis de l'étude et particulièrement de la façon dont les sujets ont été sélectionnés.

Le coût d'un traitement de douze semaines avec la varénicline est de 277 \$. Ce coût est supérieur à celui du bupropion, soit 138 \$. Toutefois, il est comparable au coût pondéré de 272 \$ pour douze semaines de traitement avec les timbres de nicotine. Ce coût est établi à partir des données de facturation à la RAMQ pour l'année 2006, selon les parts de marché des produits remboursés. Du point de vue pharmacoéconomique, la varénicline constitue une option moins coûteuse et plus efficace que le bupropion, les traitements de remplacement de la nicotine ou la cessation sans assistance.

C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription de Champix^{MC} sur les listes de médicaments. À l'instar des médicaments antitabagiques actuellement inscrits, le remboursement est limité à douze semaines consécutives par période de douze mois.

Préparation magistrale ophtalmique de cyclosporine

La préparation magistrale de cyclosporine aux concentrations de 1 % ou de 2 % est utilisée pour la prévention du rejet de la greffe de la cornée. Les corticostéroïdes topiques ou systémiques constituent le traitement de référence pour cette indication. Le traitement par la cyclosporine topique représente une autre option en présence d'une contre-indication absolue à la corticothérapie topique. Des études menées auprès d'un petit nombre de sujets ont été publiées. Elles visaient à démontrer l'efficacité et l'innocuité des gouttes ophtalmiques de cyclosporine à la concentration de 1 % ou de 2 % à prévenir le rejet du greffon. Les résultats révèlent que la cyclosporine topique permet de diminuer le pourcentage de rejet du greffon. L'absorption de la cyclosporine administrée en gouttes ophtalmiques est négligeable et les effets indésirables de ce médicament (irritation et douleur à l'application) sont localisés. La durée du traitement local varie de six mois à dix-huit mois.

À titre indicatif, le coût de traitement mensuel est de 214 \$ pour la préparation magistrale ophtalmique de cyclosporine à 2 % administrée à raison d'une goutte quatre fois par jour.

En conséquence, le Conseil a recommandé d'ajouter la préparation ophtalmique de cyclosporine à la concentration de 1 % ou de 2 % dans la section des renseignements généraux appelée « Médicament magistral » de la Liste de médicaments du Régime général.

Somatuline^{MC} Autogel^{MC} (Tercica), lanréotide (acétate de)
Sol. Inj. (ser) S.C. 60 mg/0,3 mL, 90 mg/0,3 mL, 120 mg/0,5 mL

Le lanréotide, tout comme l'octréotide, est un analogue de la somatostatine naturelle. Il est indiqué pour le traitement chronique et le soulagement des symptômes des individus atteints d'une acromégalie résultant de différents types d'adénome hypophysaire, ayant présenté une réponse inadéquate au traitement chirurgical ou à la radiothérapie, ou qui ne peuvent être traités par ces méthodes. Notons que différentes formulations d'octréotide (Sandostatin^{MC}) incluant celle à longue action (Sandostatin^{MC} LAR^{MC}) sont déjà inscrites sur les listes.

L'efficacité du lanréotide à longue durée d'action repose principalement sur des études ouvertes avec de petits échantillons de participants. Ceci s'explique par le fait que l'acromégalie est une maladie rare. La méthodologie consiste à administrer le lanréotide chez des sujets traités antérieurement avec l'octréotide à longue action et d'évaluer l'efficacité entre les deux analogues (Alexopoulou 2004, van Thiel 2004, Ashwell 2004). La concentration sérique de l'hormone de croissance et du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) ainsi que l'innocuité sont les principaux paramètres analysés dans ces études. De façon générale, les résultats soutiennent le maintien de la réponse thérapeutique avec l'utilisation de la nouvelle molécule. Enfin, le profil d'innocuité est globalement semblable entre les deux analogues de la somatostatine.

Le coût de traitement annuel des deux analogues à longue action varie de 13 224 \$ à 22 080 \$ pour le lanréotide alors qu'il s'échelonne de 13 492 \$ à 22 528 \$ pour l'octréotide. Le lanréotide se présente sous forme de seringue prête à l'emploi et s'administre par voie sous-cutanée. Cette caractéristique peut présenter un avantage chez des individus pour qui l'administration intramusculaire avec l'octréotide s'avère plus difficile.

Conséquemment, le Conseil a recommandé l'inscription du lanréotide sur les listes de médicaments, avec le même statut que les diverses formulations d'octréotide.

▪ **Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments du Régime général**

Amphojel^{MC} (Aurium), aluminium (hydroxyde d')
Co. 600 mg

L'hydroxyde d'aluminium est un chélateur du phosphore utilisé pour le traitement de l'hyperphosphorémie. Il agit en se liant au phosphore présent dans l'alimentation formant, au niveau de l'intestin, un complexe de phosphate d'aluminium insoluble et non absorbable. D'autres chélateurs du phosphore sont inscrits sur les listes de médicaments : les sels de calcium ainsi que le sévéramer (Renagel^{MC}). Ce dernier est inscrit dans la section des médicaments d'exception. Un autre produit contenant de l'hydroxyde d'aluminium est inscrit sur les listes de médicaments sans restriction (Basaljel^{MC}).

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'hydroxyde d'aluminium pour le traitement de l'hyperphosphorémie a permis au Conseil de reconnaître sa valeur thérapeutique pour cette indication. Comme l'hydroxyde d'aluminium est également efficace pour réduire l'acidité

gastrique, le Conseil avait recommandé son inscription dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du Régime général dans le but d'en limiter l'usage aux personnes souffrant d'insuffisance rénale pour qui un chélateur du phosphore est indiqué. L'hydroxyde d'aluminium est difficile à tolérer en raison du fort pourcentage de constipation. Cet effet indésirable en limite l'usage pour le traitement de l'hyperacidité.

Le coût du traitement mensuel de l'hyperphosphorémie avec l'hydroxyde d'aluminium varie de 22 \$ à 68 \$. Ce coût de traitement est plus élevé que celui du carbonate de calcium mais il est moindre que celui du sévélamer. Le coût par milligramme d'Amphojel^{MC} est légèrement inférieur à celui de Basaljel^{MC}.

C'est pourquoi le Conseil a recommandé le transfert d'Amphojel^{MC} dans la section régulière de la Liste de médicaments du Régime général.

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

Microlipid^{MC} (Novartis Nutrition), formule nutritive – émulsion lipidique (nourrissons et enfants)

Liq. (89 mL)

Microlipid^{MC} est une émulsion lipidique pour usage oral ou entéral qui est composée à 75 % de gras polyinsaturés, à 15 % de gras monoinsaturés et à 10 % de gras saturés. Étant sous forme d'émulsion, Microlipid^{MC} se mélange facilement au lait ou aux préparations lactées. Ce produit est destiné au traitement nutritionnel d'une clientèle pédiatrique particulière qui nécessite un apport énergétique supplémentaire, principalement sous forme de gras. On peut également utiliser Microlipid^{MC} dans le but de combler un déficit en acides gras essentiels. D'autres formules nutritives utilisées pour augmenter l'apport énergétique sont actuellement inscrites dans la section des médicaments d'exception. Parmi celles-ci, on retrouve notamment une formule nutritive à base de polymères de glucose (Polycose^{MC}) et l'huile de triglycérides à chaîne moyenne. Cette dernière est composée à 100 % de gras et est surtout utilisée pour les cas de malabsorption intestinale.

Le Conseil considère que Microlipid^{MC} est un produit efficace pour augmenter l'apport calorique. Son usage est justifié cliniquement pour pallier le retard staturo-pondéral auprès d'une clientèle pédiatrique, avec des conditions cliniques spécifiques. Ainsi, pour les enfants atteints d'insuffisance cardiaque avec une composante pulmonaire ayant subi une chirurgie, il est recommandé d'augmenter les apports énergétiques tout en limitant la quantité de liquide et de glucides. Les enfants souffrant de maladies métaboliques comme la galactosémie et les troubles du fructose peuvent aussi nécessiter Microlipid^{MC}. Ces clientèles requièrent une supplémentation énergétique à long terme, comportant une quantité limitée de glucides, qui doit habituellement se poursuivre à l'extérieur du milieu hospitalier.

L'appréciation de la justesse du prix pour les formules nutritives est basée sur l'apport calorique. Le coût par Kcal de Microlipid^{MC} s'élève à 7,14 \$ et celui de Polycose^{MC} est de 6,09 \$. Ainsi, le coût de Microlipid^{MC} s'avère 17 % plus élevé que celui de son comparateur. Ce coût additionnel est justifié chez des populations ciblées.

À la lumière de ce qui précède, le Conseil a recommandé l'inscription de Microlipid^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du Régime général. L'indication de paiement reconnue est :

- ◆ pour augmenter la teneur calorique de l'alimentation ou des autres formules nutritives en présence de maladies cardiaques ou métaboliques chez les enfants âgés de moins de 4 ans, et pour lesquels les formules nutritives de glucose polymérisé ne sont pas suffisantes ou tolérées;

PegLyte^{MC} (Phmscience), polyéthylène glycol / sodium (sulfate de) / sodium (bicarbonate de) / sodium (chlorure de) / potassium (chlorure de)

Pd. Orale 70 g et 280 g

PegLyte^{MC} est composé de polyéthylèneglycol et d'électrolytes et se présente sous la forme d'une poudre orale à reconstituer. Cette solution d'électrolytes fait partie de la classe des laxatifs osmotiques. PegLyte^{MC} est indiqué pour l'évacuation gastro-intestinale avant une coloscopie ou un examen radiologique, ainsi que pour le traitement de la constipation et du blocage des selles chez les personnes âgées et occasionnellement chez les enfants. Actuellement, PegLyte^{MC} est inscrit uniquement sur la Liste de médicaments—établissements sans critère d'utilisation.

La valeur thérapeutique des solutions composées de polyéthylèneglycol et d'électrolytes dans le traitement de la constipation est démontrée. La solution iso-osmotique d'électrolytes fait d'ailleurs partie des protocoles de traitement ou de prévention de la constipation chez l'adulte. Lorsqu'un traitement à base d'un laxatif osmotique est requis, les choix de traitement sont le lactulose ou les solutions iso-osmotiques d'électrolytes. Selon le goût des personnes ou l'état clinique, un des produits peut être plus acceptable qu'un autre.

Le prix du format de PegLyte^{MC} 280 g est de 16,45 \$ tandis qu'il est de 3,00 \$ pour celui de 70 g. Le coût mensuel de traitement avec PegLyte^{MC} en format de 280 g est plus élevé que celui des autres laxatifs inscrits sur les listes. Cependant, celui de PegLyte^{MC} en format de 70 g se compare au coût de traitement avec le lactulose.

C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription de PegLyte^{MC}, en format de 70 g, dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du Régime général. Toutefois, il a recommandé de ne pas inscrire le format de 280 g sur la Liste de médicaments du Régime général car celui-ci ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. L'indication reconnue pour PegLyte^{MC}, en format de 70 g, est la même que celle des autres laxatifs inscrits, soit :

- ◆ pour le traitement de la constipation liée à une condition médicale;

Ventolin Diskus^{MC} (GSK), salbutamol

Pd pour Inh. 200 mcg/coque

Le salbutamol est un agoniste β_2 à courte durée d'action. Il est indiqué pour le traitement symptomatique et la prévention du bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique, à la bronchite chronique ou à toute autre affection bronchopulmonaire chronique dans laquelle le bronchospasme constitue un facteur aggravant. Il est aussi indiqué en prévention du bronchospasme induit par l'effort. L'inhalateur Diskus^{MC} est un dispositif activé par l'inspiration qui comporte des coques scellées sur une bande métallique. Actuellement, le salbutamol en aérosol-doseur, en solution pour inhalation, en comprimé et en solution orale est inscrit sur les listes de médicaments.

Quatre études cliniques effectuées chez la population adulte et pédiatrique ont été évaluées par le Conseil. Elles visaient à comparer l'efficacité et l'innocuité du salbutamol administré via

l'aérosol-doseur à celles du salbutamol administré via le dispositif Diskus^{MC}. Les résultats ont démontré l'équivalence thérapeutique, en termes d'amélioration de la fonction pulmonaire et de prévention du bronchospasme provoqué par l'effort. Ainsi une inhalation de 200 mcg de salbutamol administré avec le dispositif Diskus^{MC} procure des résultats thérapeutiques équivalents à deux inhalations, de 100 mcg chacune, administrées avec l'aérosol-doseur. Des avantages attribuables au dispositif Diskus^{MC}, tels que le compteur de doses et la discrétion du dispositif en comparaison à l'aérosol-doseur associé à un dispositif d'espacement, en font une option de traitement supplémentaire intéressante chez certaines personnes. Toutefois, comme le débit inspiratoire minimal pour actionner efficacement le dispositif Diskus^{MC} est de 30 litres par minute, ce n'est pas un bon choix chez les jeunes enfants.

Le coût d'une dose de 200 mcg de salbutamol administré au moyen du dispositif Diskus^{MC} est trois fois plus élevé que celui du salbutamol administré au moyen de l'aérosol-doseur. Il est également plus élevé que celui de tous les bronchodilatateurs agonistes β_2 à courte durée d'action actuellement inscrits sur les listes de médicaments. Toutefois, le Conseil juge que le bénéfice attribuable au dispositif Diskus^{MC}, soit d'offrir une option de traitement supplémentaire chez les personnes présentant de la difficulté à utiliser un autre dispositif d'administration ou chez les personnes qui utilisent déjà ce dispositif, justifie cette différence de prix.

En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Ventolin Diskus^{MC} sur les listes de médicaments aux conditions suivantes :

- ◆ pour le traitement des personnes présentant de la difficulté à utiliser un dispositif d'inhalation autre que le dispositif Diskus^{MC} ou qui reçoivent déjà un autre médicament au moyen de ce dispositif;

▪ **Médicaments d'exception – Ajouts d'une indication de paiement**

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

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

Au cours des travaux précédents, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de l'infliximab pour le traitement de l'arthrite psoriasique. Les résultats des études confirment que l'infliximab :

- réduit efficacement les signes et symptômes de la maladie;
- ralentit la progression des érosions articulaires;
- diminue l'incapacité physique liée à la maladie;
- améliore l'état des lésions de psoriasis;
- améliore la qualité de vie des sujets.

Pour le traitement de l'arthrite psoriasique, le coût de traitement annuel pour l'usage de l'infliximab à une dose de 5 mg/kg, excluant la période d'induction, est 30 % supérieur à celui d'un traitement avec l'éta nercept ou l'adalimumab. Du point de vue pharmacoéconomique, le coût de traitement plus élevé de l'infliximab n'est pas justifié par une efficacité supérieure. Toutefois, des données pharmacoéconomiques permettent de considérer que l'infliximab soit utilisé chez une population qui aurait préalablement tenté un traitement avec un des autres agents biologiques moins coûteux, inscrits pour le traitement de cette indication.

Ainsi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement et d'un critère d'utilisation reconnu à Remicade^{MC} pour le traitement de l'arthrite psoriasique, soient :

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde :
 - lorsqu'un traitement à l'étanercept ou à l'adalimumab n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie ou que ces thérapies sont non tolérées. Les personnes concernées doivent répondre aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement de l'étanercept ou de l'adalimumab pour cette indication.

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.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 6 à 8 semaines.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde :
 - lorsqu'un traitement à l'étanercept ou à l'adalimumab n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie ou que ces thérapies sont non tolérées. Les personnes concernées doivent répondre aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement de l'étanercept ou de l'adalimumab pour cette indication.

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 permettant 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 de HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'infliximab sont données pour un maximum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 puis aux 6 à 8 semaines.

▪ **Médicaments d'exception – Modifications aux indications de paiement existantes**

Agents stimulant l'érythropoïèse :
Aranesp^{MC} (Amgen), darbépoétine alfa
Eprex^{MC} (J.O.I.), époétine alfa

La darbépoétine alfa et l'époétine alfa sont des protéines qui stimulent l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'érythropoïétine endogène. Elles sont toutes deux issues de la technologie de l'ADN recombinant. Elles permettent d'augmenter ou de maintenir la numération des globules rouges et de diminuer les besoins transfusionnels.

En avril 2007, Santé Canada a publié des renseignements importants en matière d'innocuité concernant Aranesp^{MC} et Eprex^{MC}, et ce, en collaboration avec les fabricants de ces produits. L'avis informe notamment les professionnels de la santé qu'Eprex^{MC} n'est plus indiqué pour le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'un cancer non myéloïde où l'anémie est due à la maladie elle-même. Notons qu'Aranesp^{MC} n'a jamais été indiqué dans cette situation. La darbépoétine alfa et l'époétine alfa sont donc actuellement indiquées pour le traitement de l'anémie chez les patients présentant des tumeurs non myéloïdes, dont l'anémie est due à l'effet de la chimiothérapie administrée de façon concomitante. De plus, Santé Canada réitère l'importance de ne pas dépasser un taux d'hémoglobine de 120 g/L et de n'augmenter la dose des agents stimulant l'érythropoïèse qu'au niveau le plus bas qui permette d'éviter des transfusions sanguines.

Les études ayant été prises en considération dans la décision de Santé Canada ont fait l'objet d'une évaluation par le Conseil. Les résultats de ces études sont préoccupants. Chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale chronique (Singh 2006), l'administration d'un agent stimulant l'érythropoïèse dans le but d'atteindre un taux d'hémoglobine élevé (135 g/L) augmente le risque d'événements cardio-vasculaires par rapport à l'atteinte d'un taux plus faible (113 g/L). Dans les études réalisées auprès de personnes atteintes d'un cancer (Leyland-Jones 2005, Wright 2007 et deux études non publiées), le principal constat est que l'usage des agents stimulant l'érythropoïèse augmente la progression de la maladie, diminue la durée de la survie globale ou augmente le risque de décès. Dans plusieurs de ces études, on visait un taux d'hémoglobine de 120 g/L à 140 g/L. On sait maintenant que le taux d'hémoglobine ne devrait pas dépasser 120 g/L. Quoique le taux visé ait été de 120 g/L, un risque accru de décès a été observé dans l'étude non publiée réalisée auprès des personnes atteintes d'un cancer non myéloïde, sans chimiothérapie, ni radiothérapie. C'est pourquoi le Conseil est d'avis de retirer le remboursement de ces produits pour cette condition médicale, et ce, en conformité avec les récentes restrictions de Santé Canada.

En conséquence, le Conseil a recommandé les modifications suivantes aux conditions de paiement des agents stimulant l'érythropoïèse:

Aranesp^{MC} :

- ◆ pour le traitement de l'anémie non hémolytique chronique et symptomatique non causée par une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂
 - **chez les personnes présentant une tumeur non myéloïde traitées avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie et dont le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 100 g/L;**

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 3 mois. Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins $40 \times 10^9/L$ ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/L. **Un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L devrait être visé. L'autorisation peut être en vigueur jusqu'à 12 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, le cas échéant.**

Toutefois, pour les personnes souffrant de cancer autres que celles visées précédemment, la darbépoétine alfa demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments jusqu'au 31 janvier 2008 en autant que le traitement soit déjà en cours le 1^{er} octobre 2007, que son coût ait déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe et que le médecin fournisse l'évidence d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins $40 \times 10^9/L$ ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/L.

Eprex^{MC} :

- ◆ pour le traitement de l'anémie non hémolytique chronique et symptomatique non causée par une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂
 - chez les personnes présentant une tumeur non myéloïde traitées avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie et dont le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 100 g/L;
 - chez les personnes non atteintes d'un cancer et dont le taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 100 g/L;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 3 mois. Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins $40 \times 10^9/L$ ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/L. **Un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L devrait être visé. L'autorisation peut être en vigueur jusqu'à 12 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, le cas échéant.**

Toutefois, pour les personnes souffrant de cancer autres que celles visées précédemment, l'époétine alfa demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments jusqu'au 31 janvier 2008 en autant que le traitement soit déjà en cours le 1^{er} octobre 2007, que son coût ait déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe et que le médecin fournisse l'évidence d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins $40 \times 10^9/L$ ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/L.

Dostinex^{MC} (Pfizer), cabergoline
Co. 0,5 mg

La cabergoline est un agoniste des récepteurs dopaminergiques. Il s'agit d'un dérivé de l'ergot doté d'une activité inhibitrice forte et prolongée de la sécrétion de la prolactine. Dostinex^{MC} est indiqué pour le traitement des troubles hyperprolactinémiques, idiopathiques ou dus à un adénome hypophysaire. Deux autres médicaments utilisés pour cette indication sont inscrits sur

les listes de médicaments : la bromocriptine (Parlodel^{MC} et autres) et la quinagolide (Norprolac^{MC}).

La valeur thérapeutique de la cabergoline a été reconnue par le Conseil lors de son inscription en 2001. Les résultats des études ont démontré que l'efficacité biochimique de la cabergoline est supérieure à celles de la quinagolide et de la bromocriptine mais la différence est moindre en termes d'efficacité clinique. Bien que l'efficacité de la quinagolide soit comparable à celle de la bromocriptine, la quinagolide semble mieux tolérée.

Des nouvelles données sur l'innocuité (Zanettini 2007, Schade 2007) témoignent d'un risque accru de développer une maladie cardiaque valvulaire chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson traitées par un agoniste de la dopamine dérivé de l'ergot, telle la cabergoline. Selon les données actuelles, ce risque est dépendant de la dose. La cabergoline est indiquée uniquement pour le traitement de l'hyperprolactinémie, une condition où les doses sont plus faibles et, conséquemment, le risque de problème cardiaque est également moindre.

Le coût de traitement mensuel avec la cabergoline varie de 101 \$ à 202 \$, tandis qu'il fluctue entre 31 \$ et 46 \$ pour la bromocriptine et la quinagolide. Actuellement, le libellé des conditions de paiement permet l'accès à la cabergoline après la bromocriptine. En février 2007, le coût de traitement avec la quinagolide a été réduit. Comme il est actuellement identique, le Conseil souhaite permettre l'accès à la cabergoline après un essai de l'un ou l'autre des deux médicaments.

En conséquence, le Conseil a recommandé la modification du libellé des conditions de paiement, d'une part, afin de restreindre l'utilisation de la cabergoline au traitement de l'hyperprolactinémie et, d'autre part, pour en élargir l'accès, c'est-à-dire pour permettre son utilisation après la bromocriptine ou la quinagolide. Les conditions de paiement deviennent :

- ◆ pour le traitement de l'hyperprolactinémie chez les personnes pour qui la bromocriptine ou la quinagolide est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;

Sans égard à l'indication de paiement énoncée ci-dessus, la cabergoline demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le 1 ^{er} octobre 2007 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications reconnue prévues à la présente annexe.

Fuzeon^{MC} (Roche), enfuvirtide Pd Inj. S.C. 108 mg

L'enfuvirtide est le seul agent antirétroviral de sa classe de médicaments. Il s'agit d'un inhibiteur de la fusion du VIH avec la cellule humaine. Alors que les autres antirétroviraux actuellement disponibles agissent à différents niveaux de la réplication virale dans la cellule, l'enfuvirtide prévient l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule. Son mécanisme d'action est donc différent et complémentaire. L'enfuvirtide est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez les personnes prétraitées qui présentent des signes de réplication virale malgré un traitement antirétroviral en cours.

Au regard du seuil de charge virale requis lors de l'initiation d'un traitement de relais en cas d'échec, le seuil choisi antérieurement (5 000 copies/mL) reposait sur des données probantes provenant de plusieurs essais cliniques. Parmi les raisons qui motivent le choix d'un seuil, on retrouve :

- la nécessité de différencier un rebond virologique d'un échec ou d'une réponse incomplète;
- la possibilité de mener des essais de résistance;
- la diminution du risque d'acquérir de nouvelles mutations.

La trousse de détection actuellement utilisée au Québec permet de déceler des mutations à partir d'une charge virale supérieure à 500 copies/mL, tout en rencontrant les objectifs cités précédemment et en minimisant le risque d'acquérir de nouvelles mutations. Dans l'optique de démontrer une réponse virologique incomplète après au moins trois mois de traitement, le Conseil recommande que le seuil pour autoriser l'enfuvirtide soit abaissé à 500 copies/mL.

En ce qui concerne l'autre indication de paiement de l'enfuvirtide, bien qu'il ne soit généralement pas recommandé d'utiliser l'enfuvirtide lorsqu'il est le seul médicament actif d'un régime thérapeutique, cette option peut être considérée dans le cas d'individus dont l'état est sérieusement compromis à court terme et qui n'ont aucune autre option thérapeutique. Le Conseil considère que pour ces cas il est raisonnable de s'en tenir aux données probantes et de maintenir le seuil actuel de 5 000 copies/mL.

Les durées d'autorisation sont également revues et le Conseil les juge toujours valables. En effet, la durée d'autorisation initiale de cinq mois tient compte du test de charge virale requis à trois mois et du temps nécessaire pour les analyses ainsi que pour le suivi par le médecin traitant. Par ailleurs, l'usage prolongé de l'enfuvirtide à la suite d'un échec virologique ou immunologique n'a démontré aucun bénéfice (Montaner 2005). Ainsi, pour les autorisations subséquentes, la durée de douze mois doit être maintenue.

Dans le but d'uniformiser les valeurs de charge virale requises pour l'initiation du traitement par des antirétroviraux utilisés en traitement de relais en cas d'échec, le Conseil a recommandé de modifier les conditions de paiement pour Fuzeon^{MC} comme suit :

- ◆ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :
 - dont la charge virale actuelle est supérieure ou égale à 5 000 copies/mL tout en étant traitées depuis au moins 3 mois par une association d'antirétroviraux, et
 - pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une sensibilité à un seul antirétroviral ou à aucun;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 5 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique :

- sur la mesure d'une charge virale récente, démontrant une réduction d'au moins 0,5 log comparativement à la charge virale obtenue avant le début de l'enfuvirtide; ou
- sur un décompte de CD4 récent, démontrant une augmentation d'au moins 30 % comparativement au décompte de CD4 obtenu avant le début de l'enfuvirtide;

Les autorisations auront alors une durée maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :
 - **dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL**, tout en étant traitées par une association de 3 antirétroviraux ou plus **depuis au moins 3 mois ainsi que** dans l'intervalle entre les 2 mesures,

- et
- qui ont reçu, au préalable, au moins un autre traitement avec des antirétroviraux, qui s'est soldé par un échec virologique documenté, après au moins 3 mois de traitement,
- et
- qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, sauf en présence d'une résistance de classe;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 5 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique :

- sur la mesure d'une charge virale récente, démontrant une réduction d'au moins 0,5 log comparativement à la charge virale obtenue avant le début de l'enfuvirtide;
- ou
- sur le décompte de CD4 récent, démontrant une augmentation d'au moins 30 % comparativement au décompte de CD4 obtenu avant le début de l'enfuvirtide;

Les autorisations auront alors une durée maximale de 12 mois.

Inhibiteurs de la protéase utilisés comme traitement de relais en cas d'échec :

Prezista^{MC} (J.O.I.), darunavir

Aptivus^{MC} (Bo. Ing.), tipranavir

Le darunavir et le tipranavir sont des antirétroviraux inhibiteurs de la protéase du VIH qui, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, bloquent la réplication du virus et favorisent un retour ou un maintien de la santé des personnes atteintes. Santé Canada recommande que le darunavir soit coadministré avec 100 mg de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes qui ont déjà été traités et n'ont pas répondu à une thérapie antirétrovirale antérieure. Quant au tipranavir, son usage en association avec une faible dose de ritonavir est indiqué pour le traitement antirétroviral d'association des adultes infectés par le VIH-1 présentant des signes de réplication virale, ayant déjà reçu un traitement et présentant des souches de VIH-1 résistant à l'administration de multiples inhibiteurs de la protéase (IP).

Le Conseil a récemment réévalué l'indication de paiement et le critère d'utilisation pour ces deux IP. Le seuil de charge virale requis lors de l'initiation du traitement a d'abord été considéré. Le seuil choisi antérieurement par le Conseil repose sur des données probantes. Parmi les raisons qui motivent le choix d'un seuil, on retrouve :

- la nécessité de différencier un rebond virologique d'un échec ou d'une réponse incomplète;
- la possibilité de mener des essais de résistance;
- la diminution du risque d'acquérir de nouvelles mutations.

La trousse de détection actuellement utilisée au Québec permet de détecter des mutations à partir d'une charge virale supérieure à 500 copies/mL, tout en rencontrant les objectifs cités précédemment et en minimisant le risque d'acquérir de nouvelles mutations. Dans l'optique de démontrer une réponse virologique incomplète après au moins trois mois de traitement, le seuil pour autoriser le tipranavir et le darunavir peut être diminué à 500 copies/mL.

Les durées d'autorisation ont également été revues. La durée d'autorisation initiale de cinq mois choisie par le Conseil tient compte du test de charge virale requis à trois mois et du temps

nécessaire pour les analyses ainsi que pour le suivi par le médecin traitant, et est toujours valable. Au regard de l'autorisation subséquente et en absence d'option de traitement, le Conseil préconise la poursuite du traitement puisque son interruption, même lorsque la réponse n'est pas optimale, pourrait mener à une progression plus rapide de la maladie. Même en cas d'échec virologique, il est démontré que l'inhibition de la capacité de réplication peut être maintenue et qu'un IP partiellement actif ou apparemment peu actif procure un bénéfice comparativement à l'arrêt du traitement (Deeks 2001, Barbour 2000).

Après avoir soupesé ces divers éléments, le Conseil juge que le seuil de charge virale de 500 copies/mL doit être retenu lors de l'initiation de la thérapie et concernant les autorisations subséquentes, une durée d'autorisation illimitée doit être considérée. Finalement, l'utilisation du darunavir et du tipranavir est justifiée en cas de résistance étendue aux IP et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Ainsi le Conseil a recommandé de modifier l'indication de paiement et le critère d'utilisation pour Prezista^{MC} et Aptivus^{MC} comme suit :

- ◆ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :
 - **dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL**, tout en étant traitées par une association de 3 antirétroviraux ou plus **depuis au moins 3 mois ainsi que** dans l'intervalle entre les 2 mesures,
et
 - qui ont reçu, au préalable, au moins un autre traitement avec des antirétroviraux, qui s'est soldé par un échec virologique documenté, après au moins 3 mois de traitement,
et
 - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, sauf en présence d'une résistance de classe,
ou
qui présentent une résistance étendue aux inhibiteurs de la protéase et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et pour qui l'utilisation du darunavir ou du tipranavir est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique contenant au moins deux médicaments actifs;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 5 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique :

- sur la mesure d'une charge virale récente, démontrant une réduction d'au moins 0,5 log comparativement à la charge virale obtenue avant le début du traitement avec le tipranavir ou le darunavir;
ou
- sur le décompte de CD4 récent, démontrant une augmentation d'au moins 30 % comparativement au décompte de CD4 obtenu avant le début du traitement avec le tipranavir ou le darunavir;

Les autorisations auront alors une durée maximale de 12 mois.

Xeloda^{MC} (Roche), capécitabine
Co. 150 mg et 500 mg

La capécitabine est un agent antinéoplasique de la classe des carbamates de fluoropyrimidine. Elle est un précurseur administré par voie orale du fluorouracile (5-FU). Hormis son indication pour le traitement du cancer du sein, Xeloda^{MC} est indiqué en première intention des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique et pour le traitement adjuvant de celles atteintes d'un cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes).

Cancer colorectal métastatique

Depuis 2001, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de la capécitabine pour le traitement du cancer colorectal métastatique. L'évaluation repose principalement sur deux études de non-infériorité randomisées et contrôlées (Hoff 2001 et Van Cutsem 2001). Les résultats de ces études démontrent que la capécitabine est au moins aussi efficace que la combinaison 5-FU/leucovorin (5-FU/LV). La survie globale est similaire dans les deux groupes et le taux de réponse est supérieur chez les personnes assignées à la capécitabine.

Cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)

L'homologation de la capécitabine pour le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III repose sur l'étude X-ACT (Twelves 2005). Il s'agit d'une étude de non-infériorité où la capécitabine a été comparée à l'association 5-FU/LV. L'équivalence des deux traitements a été démontrée en termes de survie sans maladie et de survie globale. On observe également que le traitement avec la capécitabine est mieux toléré que la combinaison 5-FU/LV. Les résultats de l'étude X-ACT permettent au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de la capécitabine au stade III du cancer du côlon.

Chez une personne avec une surface corporelle moyenne, le coût de traitement pour huit cycles de capécitabine est de 3 143 \$. Ce coût est nettement plus élevé que celui de la combinaison 5-FU/LV de 670 \$. Par contre, le rendement coût-efficacité de la capécitabine en traitement adjuvant pour le traitement du cancer du côlon de stade III a été étudié dans diverses analyses pharmacoéconomiques (Pandor 2006, Eggington 2006, Cassidy 2006, Twelves 2006). Les résultats permettent de conclure que la capécitabine en traitement adjuvant est une stratégie dominante, c'est-à-dire qu'elle est plus efficace et moins coûteuse que la combinaison 5-FU/LV.

Actuellement, Xeloda^{MC} est inscrit pour le traitement du cancer colorectal avancé ou métastatique. Le libellé des conditions d'autorisation ne spécifie pas précisément la possibilité de traitement du cancer du côlon de stade III, bien que la capécitabine soit admissible au remboursement pour cette situation. Dans un but de clarification, le Conseil a recommandé la modification du libellé des conditions de paiement afin que le traitement du cancer du côlon de stade III soit mentionné clairement. Les conditions de paiement relatives à ce type de cancer deviennent :

- ◆ pour le traitement du cancer colorectal de stade III (stade C selon la classification de Dukes) ou IV (stade D selon la classification de Dukes ou métastatique);

▪ **Avis de refus – Valeur thérapeutique**

Adderall XR^{MC} (Shire), amphétamine (sels mixtes d')
Caps. L.A. 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg

Adderall XR^{MC} est une préparation de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH). Ce médicament a été conçu de façon à ce que son effet thérapeutique, à la suite d'une prise matinale, dure toute la journée. Adderall XR^{MC} est actuellement inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement des enfants et des adolescents avec un trouble déficitaire de l'attention selon certaines conditions.

Quatre études menées auprès d'adultes ont été retenues : un essai randomisé et contrôlé (Weisler 2006) et trois essais ouverts sans comparateurs (Biederman 2005, Weisler 2005 et Goodman 2005). Les résultats de ces études démontrent qu'Adderall XR^{MC} a un effet bénéfique sur les symptômes reliés au déficit de l'attention et améliore la qualité de vie. Les données portant sur l'efficacité à long terme démontrent la persistance de l'effet thérapeutique, mais les données proviennent d'études ouvertes, sans comparateur, et le taux d'abandon en cours d'étude est très élevé (66 %). Par ailleurs, il y a absence de donnée portant sur les impacts social et fonctionnel liés à l'utilisation d'Adderall XR^{MC} chez l'adulte. Il n'est donc pas possible de conclure à cet égard.

Concernant l'innocuité, les résultats de l'étude Weisler (2005) révèlent que l'utilisation d'Adderall XR^{MC} n'a pas d'impact clinique sur la pression artérielle ni sur la fréquence cardiaque. Les effets cardiovasculaires sont minimes et retrouvés chez un petit nombre d'individus seulement. Soulignons que cette étude évalue une population sélectionnée selon des critères d'exclusion cardiovasculaires stricts.

Bien que l'on constate qu'Adderall XR^{MC} a un effet bénéfique sur les symptômes reliés au déficit de l'attention et améliore la qualité de vie, le Conseil ne peut conclure à la valeur thérapeutique d'Adderall XR^{MC} en raison du manque de donnée aux niveaux fonctionnel et social.

En conséquence, le Conseil considère qu'Adderall XR^{MC} ne rencontre par le critère de la valeur thérapeutique dans le cadre du traitement des adultes avec un trouble déficitaire de l'attention. C'est pourquoi le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication de paiement ou un critère d'utilisation sur les listes de médicaments à cet égard.

Fosavance^{MC} (Merck), alendronate / cholécalférol
Co. 70 mg–70 mcg

Fosavance^{MC} est une nouvelle association médicamenteuse en prise hebdomadaire regroupant en un seul comprimé 70 mg d'alendronate et 2 800 UI de vitamine D₃, correspondant à 70 mcg de cholécalférol. L'alendronate est un bisphosphonate qui agit en inhibant la résorption osseuse et dont l'efficacité thérapeutique a déjà été reconnue par le Conseil. Différentes préparations de vitamine D₃ de 400 UI et 10 000 UI sont aussi inscrites sur les listes de médicaments. Fosavance^{MC} est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes.

Les données cliniques pour Fosavance^{MC} sont tirées principalement d'une étude randomisée et contrôlée (Recker 2006) portant sur des sujets souffrant d'ostéoporose. Le but de cet essai est de comparer l'effet de Fosavance^{MC} avec celui de l'alendronate 70 mg seul, sur la concentration sérique de vitamine D₃. Notons qu'aucun objectif clinique n'a été évalué dans cet essai. Au départ, 21,5 % des sujets dans chacun des groupes présentaient un déficit en vitamine D₃. Les résultats démontrent, qu'après 15 semaines, une plus petite proportion d'individus présente un

déficit en vitamine D₃ dans le groupe avec l'association médicamenteuse (11 %) comparativement à l'alendronate seul (32 %).

Selon le Consensus canadien portant sur la prise en charge clinique de l'ostéoporose (2006), la supplémentation quotidienne régulière de calcium et de vitamine D₃ (800 UI) est recommandée comme traitement adjuvant obligatoire dans le cadre des interventions pharmacologiques comprenant les inhibiteurs de la résorption osseuse. D'ailleurs, selon une méta-analyse menée par Bischoff-Ferrari (2005), une dose journalière de 400 UI de vitamine D₃ s'avère insuffisante pour prévenir les fractures. La posologie doit être de 700 UI à 800 UI par jour pour observer des bénéfices cliniques. Ainsi, la quantité de vitamine D₃ contenue dans Fosavance^{MC} est insuffisante, puisqu'elle correspond à une prise journalière de 400 UI.

Conséquemment, le Conseil est d'avis que Fosavance^{MC} contient une dose insuffisante de vitamine D₃ pour rencontrer le critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire Fosavance^{MC} pour le traitement de l'ostéoporose sur les listes de médicaments.

▪ Avis de refus – Justesse du prix

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

Le déférasirox est le premier chélateur du fer administré par voie orale disponible au Canada. Il est indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines chez les personnes âgées d'au moins six ans atteintes d'anémie et chez les enfants âgés de deux ans à cinq ans qui ne peuvent recevoir de traitement approprié par la déféroxamine.

En juin 2007, le Conseil estimait qu'il ne disposait pas de suffisamment d'information pour conclure positivement sur la valeur thérapeutique du déférasirox, l'efficacité n'ayant été démontrée que pour un sous-groupe d'individus atteints de bêta-thalassémie qui recevaient de fortes doses de déférasirox (Cappellini 2006). Rappelons que le ratio des doses de déférasirox et de déféroxamine variait de 1 : 2 à 1 : 4 dans cette étude, ce qui nuisait à l'interprétation des résultats. Depuis, le Conseil a évalué un essai clinique contrôlé (Vichinsky 2006), ayant une méthodologie semblable à celle de Cappellini. Les résultats de cette étude, portant sur des personnes atteintes d'anémie à cellules falciformes, démontrent qu'un traitement d'un an avec le déférasirox procure une réduction significative de la concentration hépatique en fer à des doses de 10 mg/kg/jour, de 20 mg/kg/jour, et de 30 mg/kg/jour, et que cette réduction est comparable à celle obtenue en présence de déféroxamine. Notons que dans cette étude le ratio pour toutes les doses de déférasirox et de déféroxamine est de 1 : 2. Par ailleurs, le profil d'effets indésirables du déférasirox dans cette étude est semblable à ce qui avait été observé lors de la première évaluation.

Ainsi, les résultats de l'étude de Vichinsky (2006) permettent de clarifier la question portant sur l'efficacité du déférasirox au regard de la dose et du niveau de surcharge en fer. Ils permettent de conclure positivement à la valeur thérapeutique du déférasirox en présence d'hémossidrose consécutive à des transfusions sanguines chez des personnes atteintes de bêta-thalassémie ou d'anémie à cellules falciformes. À cet égard, il est permis de croire que toutes les personnes atteintes d'une maladie qui requiert la réduction de la surcharge en fer pourraient bénéficier d'un tel traitement. Par conséquent, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du déférasirox.

Le coût mensuel de traitement avec le déférasirox (2 370 \$ pour traiter un adulte de 50 kg avec

une dose quotidienne de 20 mg/kg) est grandement supérieur à celui avec la déféroxamine ou ses versions génériques (899 \$ pour traiter un adulte de 50 kg avec une perfusion quotidienne de 40 mg/kg). Même lorsque les coûts d'administration de la déféroxamine sont considérés, le coût de traitement avec le déférasirox demeure plus élevé. Le Conseil ne peut s'appuyer sur les résultats d'une étude pharmacoéconomique adaptée à la situation canadienne, mais publiée dans un contexte américain (Delea 2007), en raison de sa faible qualité méthodologique. En posant des hypothèses plus réalistes, le Conseil estime que le ratio coût-utilité pourrait être supérieur à 100 000 \$/QALY sur la base des analyses de sensibilité. Ainsi, le déférasirox ne constituerait pas une option coût-efficace par rapport à la déféroxamine.

En conséquence, le Conseil reconnaît maintenant la valeur thérapeutique d'Exjade^{MC} mais il juge qu'il ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a maintenu sa recommandation de ne pas inscrire ce produit sur les listes de médicaments.

Tramacet^{MC} (J.O.I.), tramadol (chlorhydrate de) / acétaminophène Co. 37,5 mg-325 mg

Tramacet^{MC} est un analgésique à action centrale qui combine 37,5 mg de tramadol et 325 mg d'acétaminophène. Il est indiqué pour le traitement de courte durée (cinq jours ou moins) de la douleur aiguë. Cette combinaison est commercialisée au Canada depuis 2005.

Trois essais cliniques contrôlés ont été retenus. Une étude (Perrot 2006) d'une durée de dix jours compare l'efficacité de Tramacet^{MC} avec le tramadol 50 mg en monothérapie chez des sujets souffrant de douleur au bas du dos. Deux autres études (Bourne 2005, Smith 2004) d'une durée de six jours comparent l'efficacité analgésique de Tramacet^{MC} à celle du placebo ainsi qu'à celle de la combinaison de codéine et d'acétaminophène (30 mg-300 mg) chez des individus ayant subi une chirurgie. Les résultats de ces études démontrent que Tramacet^{MC} possède une efficacité supérieure à celle du placebo. De plus, pour toutes les mesures d'efficacité retenues, il n'y a pas eu de différence entre Tramacet^{MC} et ses comparateurs actifs. Ainsi, pour le soulagement de courte durée (cinq jours ou moins) de la douleur aiguë, et bien que toutes les études retenues soient d'une durée légèrement plus longue, le Conseil juge que Tramacet^{MC} offre une efficacité semblable à celle de ses comparateurs actifs, le tramadol en monothérapie et la combinaison de codéine et d'acétaminophène, à des doses équianalgésiques.

Au regard de l'innocuité, Tramacet^{MC} possède un profil d'effets indésirables similaire à celui du tramadol et de la combinaison de codéine et d'acétaminophène. Toutefois, certains effets indésirables sont plus fréquents avec le tramadol, notamment les nausées ainsi que les étourdissements et les vertiges (Perrot 2006).

Le coût d'un traitement mensuel avec Tramacet^{MC} se situe entre 57 \$ et 153 \$. Ce coût est plus élevé que celui de la codéine en association avec l'acétaminophène.

Par conséquent, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Tramacet^{MC} pour le traitement de courte durée de la douleur aiguë. Il ne peut cependant pas reconnaître la justesse de son prix. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire Tramacet^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ Maintien de décisions antérieures

**Plavix^{MC} (Sanofi), clopidogrel (bisulfate de)
Co. 75 mg**

Le clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire déjà inscrit sur les listes de médicaments. Il est indiqué pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques.

Plusieurs études d'observation récentes (notamment Pfisterer 2006, Ellis 2006, Spertus 2006 et Kastrati 2007) font état d'un risque accru d'évènement thrombotique très tardif (qui survient douze mois après la pose de l'endoprothèse) associé à une angioplastie accompagnée de la pose d'une endoprothèse coronarienne médicamentée. Ces évènements sont associés à un pronostic très défavorable.

La prolongation du traitement antiplaquettaire est une option logique mais son efficacité, au-delà d'un an, n'est supportée par aucune donnée probante. Le Conseil a répertorié, à ce jour, une seule étude (Eisenstein 2007) dont le but principal est de déterminer l'association entre la durée de la prise du clopidogrel et l'impact clinique à long terme chez des individus porteurs d'une endoprothèse coronarienne médicamentée.

Dans cette étude (Eisenstein 2007), parmi les personnes sans évènement cardiovasculaire six mois après l'intervention, le groupe prenant du clopidogrel à six mois est comparé au groupe n'en prenant plus. La même comparaison est faite concernant l'utilisation du clopidogrel jusqu'à douze mois. Les résultats démontrent qu'à 24 mois, la proportion de décès et le pourcentage de décès ou d'infarctus du myocarde sont moins élevés dans le groupe de personnes qui a reçu le clopidogrel jusqu'à six mois, ainsi que dans le groupe qui a utilisé du clopidogrel jusqu'à douze mois. Les auteurs concluent qu'en présence d'une endoprothèse coronarienne médicamentée, le traitement au clopidogrel doit être d'une durée minimale de douze mois. Les bénéfices semblent se maintenir jusqu'à 24 mois. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'un traitement prolongé au-delà de douze mois pourrait être encore mieux. Ceci mérite d'être vérifié par un essai clinique randomisé.

Plusieurs sociétés reconnues se sont récemment prononcées sur la durée optimale d'un traitement antiplaquettaire dans le contexte d'une angioplastie accompagnée de la pose d'une endoprothèse coronarienne médicamentée : L'Association canadienne de cardiologie d'intervention et la Société canadienne de cardiologie, par l'entremise de leur Document de principes (Love 2007), ainsi que le regroupement de plusieurs organismes américains parmi lesquels figure l'*American Heart Association*, par un communiqué scientifique publié dans *Circulation* (Grines 2007). Tous s'entendent sur un traitement d'une durée d'au moins douze mois mais ne peuvent se prononcer clairement sur un traitement à plus long terme étant donné l'absence de donnée probante. Les conditions de paiement de Plavix^{MC} sont conformes à ces recommandations.

Malgré certaines données préoccupantes, le Conseil ne dispose actuellement d'aucune évidence lui permettant de recommander le remboursement du clopidogrel sur une période excédant un an, en présence d'une endoprothèse coronarienne médicamentée. Avant d'en venir à une telle décision, il serait souhaitable d'obtenir un essai clinique randomisé comparant les durées d'utilisation du clopidogrel à plus long terme chez cette clientèle. Cette étude devrait aussi mettre en balance les bénéfices associés à la prolongation du traitement antiplaquettaire, aux risques de saignement et de complication reliés à ce traitement. Le Conseil reste à l'affût de nouvelles données scientifiques pouvant modifier sa recommandation quant au remboursement de Plavix^{MC} dans le contexte d'une angioplastie accompagnée de la pose d'une endoprothèse coronarienne médicamentée.

Après avoir soupesé ces divers éléments et à la lumière des données actuelles, le Conseil considère les données insuffisantes pour justifier une modification de l'indication de paiement et

du critère d'utilisation pour Plavix^{MC}. Les conditions de paiement concernant l'angioplastie avec ou sans la pose d'une endoprothèse coronarienne sont les suivantes :

- ◆ pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez les personnes pour lesquelles une angioplastie avec ou sans la pose d'une endoprothèse coronarienne a été effectuée. La durée de l'autorisation sera de 12 mois;

▪ **Avis de refus - Valeur thérapeutique**

**Alimta^{MC} (Lilly), pemetrexed disodique
Pd Perf. I.V. 500 mg**

Le pemetrexed est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates. Ce dernier est actuellement inscrit sur la Liste de médicaments—établissement pour le traitement de première intention du mésothéliome malin, en association avec le cisplatine. Ce produit est maintenant indiqué pour le traitement de deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique.

Les données d'efficacité et d'innocuité du pemetrexed, pour les individus atteints de CPNPC de stade avancé ou métastatique, proviennent de l'étude de non-infériorité de Hanna (2004). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé, dont l'objectif primaire est d'évaluer l'effet du pemetrexed sur la survie en comparaison au docetaxel. L'étude inclut des sujets n'ayant pas répondu à une chimiothérapie de première intention, principalement à base de cisplatine ou de paclitaxel.

Les résultats quant à la non-infériorité sont basés sur deux méthodes d'analyse et s'avèrent discordants. Dans la première approche, celle prévue dans le devis initial, les données révèlent une survie médiane de 8,3 mois avec le pemetrexed et de 7,9 mois avec le docetaxel, mais ne permettent pas de démontrer la non-infériorité ($p = 0,226$) du pemetrexed. Une seconde analyse de la survie, basée sur une comparaison indirecte, a aussi été réalisée. Cette dernière utilise les données de l'étude de Shepherd (2000) comparant les meilleurs soins de support au docetaxel. Les résultats de l'analyse secondaire, selon un critère différent, rencontrent la non-infériorité. Du point de vue de l'évaluation de la non-infériorité, selon l'appréciation du Conseil, les résultats de l'analyse primaire, utilisant une méthodologie plus acceptable, doivent prévaloir sur ceux de l'analyse secondaire de nature indirecte. D'autres aspects de comparaison suggèrent, quant à eux, une certaine équivalence des molécules. La survie à un an est de 29,7 % pour les deux groupes. La survie médiane sans progression est de 2,9 mois et s'avère aussi semblable ($p = 0,759$). Toutefois, le Conseil demeure préoccupé par la non-infériorité non établie en terme de survie lors de l'analyse primaire.

Du point de vue de l'innocuité et des avantages potentiels du pemetrexed, il y a une réduction de la proportion de sujets ayant présenté une neutropénie fébrile (2 % contre 13 %, $p < 0,001$). Parallèlement, les hospitalisations pour neutropénie fébrile ont été moins fréquentes avec l'utilisation du pemetrexed. Les participants traités avec pemetrexed ont également présenté moins de neutropénie grave. Toutefois, le Conseil remet en question les pourcentages de ces effets pour le docetaxel, puisqu'ils diffèrent de ceux retrouvés dans d'autres publications. À titre d'exemple, on rapporte que 2 % (Shepherd 2000) ou 8 % (Fossella 2000) des individus ont présenté une neutropénie fébrile à la suite de l'administration du docetaxel. Ainsi, les résultats hématologiques attribués au docetaxel sont possiblement surestimés dans l'étude de Hanna. Enfin, les résultats portant sur la qualité de vie ne démontrent pas de différence significative entre les deux agents, ce qui est préoccupant puisqu'un des avantages du nouvel agent serait la réduction du fardeau propre à l'innocuité.

Considérant le manque de données probantes, en comparaison au docetaxel, le Conseil ne peut pas reconnaître la non-infériorité du pemetrexed pour les individus atteints de CPNPC lo-

calement avancé ou métastatique. Par conséquent, le critère de la valeur thérapeutique ne peut être rencontré. C'est pourquoi le Conseil a recommandé de ne pas ajouter de critère d'utilisation pour Alimta^{MC}, à cet égard, sur la Liste de médicaments—établissements.

**Amphotec^{MC} (Karibuni), amphotéricine B en dispersion colloïdale
Pd Perf. I.V. 50 mg et 100 mg**

Amphotec^{MC} est une dispersion colloïdale d'amphotéricine B encapsulée dans un complexe lipidique. Il est indiqué pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les individus résistants ou intolérants à l'amphotéricine B désoxycholate. Ce dernier est un antifongique à très large spectre de la classe des polyènes et s'avère le traitement de référence pour les mycoses invasives. Malheureusement, son utilisation est limitée par de nombreux effets indésirables, notamment la néphrotoxicité, les désordres électrolytiques ou encore ceux reliés à la perfusion intraveineuse.

La valeur thérapeutique de l'amphotéricine B désoxycholate (Fungizone^{MC}) est reconnue par le Conseil. Les données d'efficacité et d'innocuité pour Amphotec^{MC} proviennent principalement d'une étude de non-infériorité (Bowden 2002). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé qui compare la réponse clinique d'Amphotec^{MC} à celle de l'amphotéricine B désoxycholate pour le traitement de première intention de l'aspergillose invasive. Le succès thérapeutique a été observé chez 35 % des individus dans les deux groupes de l'étude, en regard de la population en intention de traiter. L'analyse se limitant à la population cliniquement évaluable a été conduite chez 103 participants. Dans ce cas, environ 50 % des individus ont répondu à l'un ou l'autre des traitements antifongiques. Cependant, ces résultats ne permettent pas de démontrer la non-infériorité d'Amphotec^{MC} en comparaison à l'amphotéricine B désoxycholate, probablement en raison d'un manque de puissance statistique, lié au faible nombre de sujets recrutés.

Les données concernant l'innocuité indiquent que la toxicité rénale est plus marquée avec l'amphotéricine B désoxycholate alors que la fièvre et les frissons apparaissent plus fréquemment avec Amphotec^{MC}.

Le coût journalier de traitement avec Amphotec^{MC}, pour un individu de poids moyen, est d'environ 450 \$. Ce coût est nettement plus élevé que celui de son principal comparateur.

Considérant le manque de données probantes, en comparaison à l'amphotéricine B désoxycholate, le Conseil ne peut pas reconnaître la non-infériorité d'Amphotec^{MC} pour le traitement de l'aspergillose invasive. Conséquemment, le Conseil considère qu'Amphotec^{MC} ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire cet antifongique sur la Liste de médicaments—établissements.

- **Avis de refus – Justesse du prix**

**Pico-Salax^{MC} (Ferring), magnésium (oxyde de) / acide citrique / picosulfate (sodium de)
Pd orale 3,5 g–12 g–10 mg**

Pico-Salax^{MC} est un laxatif osmotique et stimulant employé pour préparer l'intestin avant une radiographie, une endoscopie ou une chirurgie. Il s'agit d'un produit vendu sans ordonnance. D'autres purgatifs oraux comme la solution aux phosphates, la préparation contenant du polyéthylène glycol (PEG) ou le citrate de magnésium sont actuellement inscrits sur la Liste de médicaments—établissements.

Le Conseil considère que le plus proche comparateur de Pico-Salax^{MC} est la solution aux phosphates. En effet, ces deux solutions orales comportent une petite quantité de liquide et sont donc plus acceptables pour l'usager comparativement à la préparation à base de PEG. Par contre, ces agents peuvent entraîner des désordres électrolytiques et leur utilisation est déconseillée chez les individus atteints d'insuffisance rénale ou cardiaque.

Plusieurs études ont été menées afin de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes solutions orales laxatives. Récemment, une méta-analyse regroupant des essais contrôlés et randomisés publiés entre 1990 et 2005 a été réalisée (Tan 2006). Cette analyse porte sur Pico-Salax^{MC}, la solution orale aux phosphates et la préparation contenant du PEG. Les résultats sont à l'effet que Pico-Salax^{MC} présente globalement une efficacité comparable à celle des autres produits. Quant aux désordres électrolytiques reliés à Pico-Salax^{MC}, comme les données sont limitées, il n'a pas été possible d'évaluer cet aspect dans la méta-analyse.

L'Association canadienne de gastroentérologie a également fait une revue de littérature en 2006 avec différents purgatifs. Les auteurs mentionnent que toutes les préparations analysées assurent un nettoyage intestinal efficace pour la colonoscopie chez la majorité des personnes, mais avec une tolérabilité variable.

Pour sa part, le coût d'une préparation intestinale avec la solution orale de Pico-Salax^{MC} est de 12 \$. Ce coût est au moins deux fois plus élevé que celui d'une préparation avec de la solution aux phosphates. D'un point de vue pharmacoéconomique, les données concernant l'efficacité et l'innocuité de Pico-Salax^{MC} ne permettent pas de justifier son coût plus élevé.

Ainsi le Conseil est d'avis que Pico-Salax^{MC} ne rencontre pas le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire Pico-Salax^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements.