Conseil du médicament Québec

Capsules CdM

Février 2008

Table des matières

APTIVUS[MC] (Bo.Ing.), tipranavir et PREZISTA[MC] (J.O.I.), darunavir 1
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

AVAMYS[MC] (GSK), fluticasone (furoate de) 3
Avis de refus – Valeur thérapeutique

CAMPRAL[MC] (Prempharm), acamprosate 4
Avis de refus – Valeur thérapeutique

CAMPTOSAR[MC] (Pfizer), irinotecan et IRINOTECAN[MC] (Hospira), irinotecan 6
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

CANCIDAS[MC] (Merck), caspofongine 7
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

EBIXA[MC] (Lundbeck), mémantine 8
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

ELAPRASE[MC] (Shire Gen.), idursulfase 10
Avis de refus – Valeur thérapeutique

ELOXATIN[MC] (SanofiAven), oxaliplatine, Cancer du côlon 12
Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

ELOXATIN[MC] (SanofiAven), oxaliplatine, Cancer colorectal métastatique 13
Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

FUZEON[MC] (Roche), enfuvirtide 15
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

HUMIRA[MC] (Abbott), adalimumab 17
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

MEZAVANT[MC] (Shire), 5-aminosalicylique (acide) 19
Ajout aux listes de médicaments

MYCAMINE[MC] (Astellas), micafungine, Candidose œsophagienne 20
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

MYCAMINE[MC] (Astellas), micafungine, Prévention des infections fongiques 22
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

RESULTZ[MC] (Nycomed), myristate d'isopropyle 23
Avis de refus – Valeur thérapeutique

SIDEKICK[MC] ET TRUE TRACK[MC] (Home Diag.), réactif quantitatif du glucose dans le sang 24
Ajout à la Liste du RGAM

SPRIAFIL[MC] (Schering), posaconazole, Aspergillose invasive 25
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

SPRIAFIL[MC] (Schering), posaconazole, Candidose oropharyngée 26
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

SPRIAFIL[MC] (Schering), posaconazole, Prévention des infections fongiques 27
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

SPRYCEL[MC] (B.-M.S.), dasatinib 29
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

THELIN[MC] (Encysive), sitaxsentan 30
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2008 33

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

Pour recevoir les Capsules CdM par la poste, il suffit de remplir le formulaire d'abonnement sur le site Internet du Conseil au www.cdm.gouv.qc.ca

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

Pour tout renseignement supplémentaire :

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

APTIVUS ET PREZISTA
FÉVRIER 2008 – INFECTION PAR LE VIH

Marque de commerce : Aptivus
Dénomination commune : Tipranavir
Fabricant : Boehringer Ingelheim
Forme : Capsule
Teneur : 250 mg

Marque de commerce : Prezista
Dénomination commune : Darunavir
Fabricant : Janssen-Ortho
Forme : Comprimé
Teneur : 300 mg

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

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Le tipranavir et le darunavir sont des antirétroviraux inhibiteurs de la protéase du VIH. Ces médicaments, coadministrés avec du ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, bloquent la réplication du virus et favorisent un retour ou un maintien de la santé des personnes atteintes. Le tipranavir (Aptivus[MC]) 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 résistantes à l'administration de multiples inhibiteurs de la protéase. Quant au darunavir (Prezista[MC]), il est indiqué 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.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Cette réévaluation fait suite aux travaux d'octobre 2007 qui ont mené à une première modification des conditions de paiement. Le Conseil croit nécessaire de modifier et de clarifier de nouveau les conditions de paiement afin que les individus porteurs de souches virales résistantes à plusieurs antirétroviraux de classes différentes puissent avoir accès au tipranavir ou au darunavir.

Par ailleurs, il a aussi été convenu en octobre 2007 qu'il n'est plus nécessaire de vérifier les réponses virologique et immunologique annuellement afin de poursuivre le traitement. Même lorsque la réponse est sous-optimale, le traitement avec le tipranavir ou le darunavir peut être poursuivi, son interruption pouvant mener à une progression plus rapide de la maladie. Ainsi, pour ces mêmes raisons, il convient de ne plus exiger une première vérification après cinq mois de traitement.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de modifier l'indication de paiement et le critère d'utilisation d'Aptivus[MC] et de Prezista[MC] comme suit :

- **pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une absence de sensibilité aux autres inhibiteurs de la**

protéase, jumelée à une résistance pour l'une ou l'autre des classes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou aux deux, et :

- **dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;**
  et
- **dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/µL;**
  et
- **pour qui l'utilisation du darunavir ou du tipranavir est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace;**

♦ 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 non nucléosidique de la transcriptase inverse **(sauf en présence d'une résistance à cette classe)**, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase;
  ~~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;~~

AVAMYS
FÉVRIER 2008 – RHINITE ALLERGIQUE SAISONNIÈRE

Marque de commerce : Avamys
Dénomination commune : Fluticasone (furoate de)
Fabricant : GlaxoSmithKline
Forme : Vaporisateur nasal
Teneur : 27,5 mcg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde en vaporisateur nasal indiqué pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière et ses symptômes chez les personnes de 12 ans ou plus. Il est présenté sous forme de suspension aqueuse.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité et l'innocuité du furoate de fluticasone repose sur les résultats de deux études ayant une méthodologie semblable (Fokkens 2007, Kaiser In press 2007). Ce sont des essais contrôlés avec placebo qui incluent des sujets âgés de 12 ans ou plus atteints de rhinite allergique. Ces études sont de courte durée, avec seulement deux semaines de suivi.

Les résultats de ces études, obtenus à l'aide d'indicateurs reconnus, démontrent que le furoate de fluticasone est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de rhinite allergique saisonnière. Il procure une diminution modeste des symptômes nasaux et oculaires et est généralement bien toléré. Toutefois, le Conseil déplore l'absence de donnée comparant l'efficacité du furoate de fluticasone à celle obtenue avec d'autres corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Des résultats d'efficacité portant sur une période de quelques mois sont aussi souhaitables. Le Conseil juge qu'actuellement, il ne dispose pas d'information suffisante pour conclure positivement sur la valeur thérapeutique d'Avamys[MC].

CONCLUSION

Le Conseil considère qu'Avamys[MC] ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique et a recommandé de ne pas l'inscrire sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S et coll.** Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. Allergy 2007; 62: 1078-84.
- **Kaiser HB, Naclerio RM, Given J et coll.** Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. In press 2007.
- **Martin BG, Ratner PH, Hampel FC et coll.** Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. Allergy Asthma Proc 2007; 28: 216-25.
- **Rosenblut A, Bardin PG, Muller B et coll.** Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. Allergy 2007; 62: 1071-7.

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

CAMPRAL
FÉVRIER 2008 – MAINTIEN DE L'ABSTINENCE ALCOOLIQUE

Marque de commerce : Campral
Dénomination commune : Acamprosate
Fabricant : Prempharm
Forme : Comprimé longue action
Teneur : 333 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'acamprosate est un analogue synthétique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il diminue la transmission glutaminergique et module l'hyperexcitabilité neuronale pendant le sevrage à l'alcool. Campral[MC] est indiqué pour le maintien de l'abstinence chez les personnes souffrant de dépendance alcoolique qui sont abstinentes au moment d'initier le traitement. Le traitement pharmacologique doit faire partie d'un programme complet de gestion incluant la consultation thérapeutique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs études randomisées et contrôlées (Pelc 1997, Sass 1996, Paille 1995, Namkoong 2003, Chick 2000 et Morley 2006) ont été évaluées. Elles visent à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acamprosate à celles du placebo chez des adultes souffrant de dépendance alcoolique ayant récemment suivi un programme de désintoxication. Les résultats de trois essais (Pelc, Sass et Paille) sont positifs : ils témoignent des bénéfices cliniques modestes de l'acamprosate comparativement au placebo. À l'opposé, les résultats des études plus récentes de Namkoong, Chick et Morley ne démontrent pas de différence significative entre l'efficacité de l'acamprosate et celle du placebo. Il est difficile de conclure à l'efficacité de l'acamprosate, car, d'une part, les résultats sont discordants et, d'autre part, plusieurs de ces études comportent des limites méthodologiques importantes particulièrement en termes de recrutement, de co-intervention et de suivi.

Deux méta-analyses (Bouza 2004, Mann 2004) ont aussi été étudiées. Elles ont pour but de déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'acamprosate. Les résultats suggèrent une efficacité modeste de l'acamprosate pour le maintien de l'abstinence à l'alcool. Cependant, comme elles incluent des études d'une grande hétérogénéité clinique et méthodologique, leur valeur est également mise en doute.

Enfin, l'étude COMBINE (Anton 2006) a été évaluée. Il s'agit d'un important essai randomisé et contrôlé avec placebo comprenant deux phases : 16 semaines de traitement et 12 mois de suivi. Cet essai a pour but de comparer l'effet de l'acamprosate, du naltrexone ou des deux, à une prise en charge médicale importante avec ou sans thérapie comportementale intensive. Les 1 383 sujets ont été répartis aléatoirement dans neuf groupes recevant chacun différentes associations de ces interventions. Les résultats portant sur l'acamprosate révèlent que ce dernier utilisé seul ou en association avec la thérapie comportementale n'a pas amélioré l'abstinence ou le délai avant consommation, comparativement au placebo.

Le Conseil est d'avis que les résultats discordants des études sèment un doute important sur la valeur thérapeutique de l'acamprosate.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Campral[MC] sur les listes de médicaments, car il ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et coll.** Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295(17): 2003-17.
- **Bouza C, Magro A, Munoz A et coll.** Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction 2004; 99: 811-28.
- **Chick J, Howlett H, Morgan MY et coll.** United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. Alcohol Alcohol 2000; 35(2): 176-87.
- **Mann K, Lehert P et Morgan MY.** The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28(1): 51-63.
- **Morley KC, Teesson M, Reid SC et coll.** Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction 2006; 101: 1451-62.
- **Namkoong K, Lee B, Lee P et coll.** Acamprosate in Korean alcohol-dependant patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Alcohol Alcohol 2003; 38(2): 135-41.
- **Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC et coll.** Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. Alcohol Alcohol 1995; 30(2): 239-47.
- **Pelc I, Verbanck P, Le Bon O et coll.** Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. Br J Psychiatry 1997; 171: 73-7.
- **Sass H, Soyka M, Mann K et coll.** Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53(8): 673-80.

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

CAMPTOSAR ET IRINOTECAN
FÉVRIER 2008 – CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Marque de commerce : Camptosar
Dénomination commune : Irinotecan
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable
Teneur : 20 mg/mL

Marque de commerce : Irinotecan
Dénomination commune : Irinotecan
Fabricant : Hospira
Forme : Solution injectable
Teneur : 20 mg/mL

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'irinotécan est un antinéoplasique indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum. Il est également utilisé en monothérapie en présence d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a récidivé ou a évolué après un traitement à base de 5-fluorouracile (5-FU). Actuellement, il est inscrit sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation pour le traitement du cancer colorectal récidivant ou ne répondant pas au traitement par le 5-FU.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude principale qui appuie l'efficacité de l'irinotécan pour traiter les individus atteints d'un cancer colorectal métastatique est celle de Tournigand (2004). Cet essai randomisé a évalué l'efficacité des protocoles de chimiothérapie associant le 5–FU et la leucovorine (LV) avec de l'irinotécan (FOLFIRI) ou avec de l'oxaliplatine (FOLFOX6). Son objectif est d'identifier la séquence optimale d'administration de ces deux protocoles, soit l'utilisation de FOLFIRI en première intention suivi de FOLFOX6 comme deuxième intention ou la séquence inverse. La mesure principale d'évaluation est la survie sans progression après le traitement de deuxième intention. Concernant le paramètre primaire, aucune différence significative entre les deux séquences de traitement n'a été démontrée. Si l'on compare les résultats obtenus après la première intention de traitement, les taux de réponse et la survie médiane sans progression observés sont aussi comparables. La conclusion de cette étude est que les protocoles de chimiothérapie de type FOLFIRI et FOLFOX procurent des bénéfices similaires chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique. De l'avis du Conseil, les travaux menés par Tournigand démontrent également que le protocole de chimiothérapie à base d'irinotécan et d'une association de 5-FU/LV est efficace comme traitement du cancer colorectal métastatique, autant en première qu'en deuxième intention.

Les résultats de cette étude permettent donc au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de l'irinotécan, associé au 5-FU/LV pour cette indication.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût d'un cycle de traitement avec le protocole FOLFIRI est d'environ 790 $ chez une personne dont la surface corporelle est de 1,73 m^2. En comparaison, le coût de traitement du protocole de type FOLFOX est près de 1 500 $ par cycle.

D'un point de vue pharmacoéconomique, à efficacité comparable, l'irinotécan (FOLFIRI) est une option de traitement moins coûteuse que l'oxaliplatine (FOLFOX). Ainsi, les critères économique et pharmacoéconomique sont rencontrés.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour Camptosar[MC] et Irinotecan[MC] à la Liste de médicaments — établissements, soit :

- pour le traitement de première ou de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Tournigand C, André T, Achille E et coll.** FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22(2): 229-37.

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

CANCIDAS
FÉVRIER 2008 – ASPERGILLOSE INVASIVE

Marque de commerce : Cancidas
Dénomination commune : Caspofongine
Fabricant : Merck
Forme : Poudre injectable intraveineuse
Teneur : 50 mg et 70 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La caspofongine est un antifongique de la classe des échinocandines qui possède une activité fongicide contre une grande variété de champignons incluant les souches de *Candida* et d'*Aspergillus*. Au Canada, ce produit est indiqué, entre autres, pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les individus insensibles ou intolérants à d'autres thérapies.

La caspofongine est inscrite depuis juin 2003 à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments 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.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En se basant sur les données évaluées lors des travaux antérieurs, le Conseil a conclu que la caspofongine est un choix de traitement intéressant lorsque l'amphotéricine B désoxycholate

est inefficace ou mal tolérée. Depuis ce temps, l'utilisation du voriconazole en première intention de traitement s'est répandue. D'ailleurs, ce produit est inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'aspergillose invasive. Par conséquent, une mise à niveau de l'indication reconnue de la caspofongine s'impose afin de permettre son utilisation après un traitement de première intention avec l'amphotéricine B ou encore, le voriconazole.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix des fioles de 50 mg et de 70 mg de la caspofongine est de 222 $. Le coût d'un traitement avec ce produit selon une posologie de 70 mg le premier jour et de 50 mg quotidiennement pour les 13 autres jours est d'environ de 3 100 $. Ce coût est généralement supérieur à celui des autres antifongiques inscrits sur les listes de médicaments utilisés pour le traitement de l'aspergillose invasive. En effet, le coût de la caspofongine est plus élevé que celui du fluconazole, de l'itraconazole et du voriconazole à la dose moyenne utilisée actuellement en milieu ambulatoire. Le coût de la caspofongine est également plus élevé que celui de l'amphotéricine B désoxycholate, un autre comparateur disponible dans les établissements de santé. Tenant compte des données pharmacoéconomiques disponibles, le Conseil est d'avis que la modification des conditions de paiement permet toujours d'assurer un usage coût-efficace de la caspofongine.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de modifier l'indication reconnue de Cancidas[MC] concernant le traitement de l'aspergillose invasive aux listes de médicaments comme suit :

- pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication à une thérapie de première intention;

EBIXA
FÉVRIER 2008 – MALADIE D'ALZHEIMER

Marque de commerce : Ebixa
Dénomination commune : Mémantine
Fabricant : Lundbeck
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La mémantine est un antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ebixa[MC] est indiqué, selon l'avis de conformité de Santé Canada, en monothérapie ou comme adjuvant aux inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité modérée à sévère.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique modeste de la mémantine seulement en monothérapie chez les personnes, atteintes de la maladie d'Alzheimer avec un score au

MMSE variant de 3 à 14, qui vivent dans la communauté. Des données probantes démontraient non seulement un impact sur l'état cognitif, le fonctionnement général et le comportement des sujets, mais aussi une réduction du fardeau des aidants.

Cependant, l'application de ce critère peut entraîner une problématique lors de l'arrêt brusque du traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase. En effet, selon l'indication reconnue, les personnes traitées avec un inhibiteur de la cholinestérase, doivent d'abord cesser ce dernier avant de se voir rembourser la mémantine par le Régime général d'assurance médicaments. Or les cliniciens préconisent une période de sevrage d'un mois de la médication afin de limiter le risque d'un syndrome de retrait à la suite d'un arrêt brusque d'un inhibiteur de la cholinestérase. De plus, deux études d'observation (Rainer 2001, Minett 2003) et une série de cas (Singh 2003) suggèrent que l'arrêt brusque du traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase peut entraîner de l'agitation, des changements d'humeur et une détérioration de la symptomatologie comportementale, chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi le Conseil est d'avis que pour les personnes traitées par un inhibiteur de la cholinestérase chez qui un passage à la mémantine est requis, l'usage concomitant des deux médicaments est jugé souhaitable pendant cette période. Cette façon de faire permet de procéder à une titration à la baisse de la dose de l'inhibiteur de la cholinestérase et d'atteindre la dose d'entretien de mémantine. Le Conseil a donc recommandé de modifier l'indication reconnue afin d'autoriser un usage concomitant de ces deux médicaments durant la période de sevrage.

CONCLUSION

Dans le but de permettre l'administration concomitante de l'inhibiteur de la cholinestérase et de la mémantine pendant la période de titration à la baisse de la dose de l'inhibiteur, le Conseil a recommandé la modification de l'indication reconnue et du critère d'utilisation. La modification est la suivante :

- en monothérapie chez les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer de stade modéré ou grave vivant à domicile, c'est-à-dire qui ne vivent pas dans un Centre d'hébergement et de soins de longue durée public ou privé conventionné;

  Lors de la demande initiale, les éléments suivants doivent être présents :

  - score au MMSE variant de 3 à 14;
  - une confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou grave) dans les cinq domaines suivants :
    - fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
    - humeur;
    - comportement;
    - autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
    - interaction sociale y compris la capacité à tenir une conversation.

  La durée d'autorisation initiale d'un traitement à la mémantine est de 6 mois à partir du début du traitement.

Toutefois, dans le cas où la mémantine fait suite à un traitement avec un inhibiteur de la cholinestérase, l'usage concomitant de ces deux médicaments est autorisé pour une période d'un mois.

En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique confirmé par la stabilisation ou l'amélioration des symptômes dans au moins trois des domaines suivants :

- fonctionnement intellectuel, y compris la mémoire;
- humeur;
- comportement;
- autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD);
- interaction sociale, y compris la capacité à tenir une conversation.

La durée maximale de l'autorisation est de 6 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gauthier S, Emre M, Farlow MR et coll.** Strategies for continued successful treatment of switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin 2003; 19(8): 707-14.
- **Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM et coll.** What happens when donezepil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 988-93.
- **Rainer M, Mucke HAM, Krüger-Rainer et coll.** Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. J Neural Transm 2001; 108: 1327-33.
- **Singh S, Dudley C.** Discontinuation syndrome following donezepil cessation. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 282-4.

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

ELAPRASE
FÉVRIER 2008 – MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE II (SYNDROME DE HUNTER)

Marque de commerce : Elaprase
Dénomination commune : Idursulfase
Fabricant : Shire Genetics
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 2 mg/mL

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'idursulfase est une forme recombinante de l'enzyme humaine iduronate-2-sulfatase. Elaprase[MC] est indiqué en tant qu'enzymothérapie de remplacement chez les individus souffrant de la mucopolysaccharidose de type II, aussi appelée syndrome de Hunter. Cette enzyme ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui a pour effet de limiter son action au niveau du système nerveux central, siège des atteintes les plus graves.

Le syndrome de Hunter est une maladie métabolique héréditaire récessive, consécutive à un déficit enzymatique de l'iduronate-2-sulfatase. Cette enzyme est responsable du catabolisme des glycoaminoglycanes (GAG), aussi appelés mucopolysaccharides. Par conséquent, un défaut de production enzymatique entraîne une accumulation progressive des GAG, résultant en une dysfonction cellulaire, tissulaire et organique. Cette maladie se caractérise notamment par des anomalies squelettiques, une maladie obstructive des voies respiratoires, un dysmorphisme facial, un retard staturo-pondéral, une hépatosplénomégalie et des troubles cardiaques. Dans les cas graves, il peut même y avoir des atteintes cognitives. L'évolution de la maladie est variable. L'espérance de vie est d'environ 20 ans.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données d'efficacité et d'innocuité avec l'idursulfase sont tirées de l'essai randomisé et contrôlé avec placebo de Muenzer (2006). Cette étude s'est déroulée sur 52 semaines et porte sur 96 sujets âgés entre 5 ans et 31 ans souffrant d'un syndrome de Hunter. Le paramètre primaire d'évaluation est un critère composite associant la variation de la capacité vitale forcée prédictive et la distance de marche parcourue en six minutes. L'efficacité de l'idursulfase, en prise hebdomadaire, basée sur ce critère est supérieure à celle du placebo. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la mesure de la capacité vitale forcée. Conséquemment, l'efficacité significative de l'idursulfase, associée au critère composite primaire d'évaluation, repose sur l'amélioration de la distance de marche. Les résultats démontrent également un effet supérieur de l'idursulfase sur la diminution du volume du foie et de la rate, ainsi que sur l'excrétion urinaire des GAG. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune corrélation entre l'amélioration de ces marqueurs intermédiaires et le pronostic de la maladie. De plus, dans cette étude, il n'y a pas de donnée portant sur la qualité de vie, sur les atteintes cognitives ou sur la survie. Enfin, l'efficacité de l'idursulfase à plus long terme, au-delà d'un an, demeure à démontrer. Ainsi, selon le Conseil, les informations disponibles demeurent insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique d'Elaprase[MC].

ASPECT ÉCONOMIQUE

La posologie recommandée pour l'idursulfase est de 0,5 mg/kg en perfusion intraveineuse à chaque semaine. Chaque fiole de 6 mg d'Elaprase[MC] coûte 4 215 $. Le coût de traitement annuel se situe entre 200 000 $ et 900 000 $, selon le poids.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Dans la Politique du médicament, le ministre de la Santé a demandé au Conseil de mettre au point un cadre d'évaluation des médicaments commercialisés et utilisés pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares. À cet effet, un comité d'experts a été formé par le Conseil et les travaux auront lieu en 2008.

CONCLUSION

Le Conseil juge qu'Elaprase[MC] ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique, c'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire ce produit sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Muenzer J, Wraith JE, Beck M et coll.** A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Genet Med 2006; 8: 465-73.
- **Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE et coll.** A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Mol Genet Metab Molecular 2007; 90: 329-37.

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

ELOXATIN
FÉVRIER 2008 – CANCER DU CÔLON (TRAITEMENT ADJUVANT)

Marque de commerce : Eloxatin
Dénomination commune : Oxaliplatine
Fabricant : Sanofi Aventis
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 5 mg/mL

Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oxaliplatine est un antinéoplasique qui fait partie de la classe des organoplatines. Eloxatin[MC] a obtenu un avis de conformité de Santé Canada en juin 2007 pour le traitement du cancer colorectal métastatique, en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine. En plus de cette indication, le Conseil a également procédé à l'évaluation de l'efficacité de l'oxaliplatine comme traitement adjuvant du cancer du côlon.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données probantes appuyant l'utilisation de l'oxaliplatine comme traitement adjuvant du cancer du côlon proviennent de l'étude MOSAIC (André 2004). Cet essai est conçu pour comparer un traitement standard à base de 5-fluorouracile (5 - FU) et de leucovorine (LV) avec un protocole associant ces médicaments à l'oxaliplatine (FOLFOX4) chez des sujets atteints d'un cancer du côlon de stade II ou de stade III. La survie sans maladie après trois ans est significativement plus élevée lorsque FOLFOX4 est utilisé, comparativement au 5 - FU/LV (78,2 % contre 72,9 %, p = 0,002). De plus, on observe une réduction de 23 % du risque relatif de survenue d'une récidive, en faveur du traitement à base d'oxaliplatine. Les résultats ne démontrent cependant pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui a trait à la survie globale. À la lumière de ces résultats, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'oxaliplatine, en association avec le 5 - FU/LV, comme traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II ou de stade III.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix de l'oxaliplatine est de 500 $ pour une fiole de 50 mg et de 1 000 $ pour une fiole de 100 mg. Le coût d'un protocole incluant l'oxaliplatine est plus élevé que celui de son comparateur, 5 - FU/LV.

D'un point de vue pharmacoéconomique, les bénéfices cliniques démontrés par l'oxaliplatine (FOLFOX) pour cette indication permettent au Conseil de conclure que le coût de traitement additionnel, en comparaison avec un traitement par 5 - FU/LV, est justifié. Le ratio coût-utilité différentiel du médicament est acceptable. Il comporte cependant un niveau d'incertitude accru en raison de l'inclusion des cas au stade II de la maladie. Néanmoins, le Conseil est d'avis que le médicament rencontre les critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription d'Eloxatin[MC] sur la Liste de médicaments—établissements selon le critère d'utilisation suivant :

- pour le traitement adjuvant du cancer du côlon, en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine, lorsqu'une chimiothérapie est indiquée chez les personnes ayant subi une résection complète de la tumeur primaire;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et coll.** Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2343-51.

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

ELOXATIN

FÉVRIER 2008 – CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Marque de commerce : Eloxatin
Dénomination commune : Oxaliplatine
Fabricant : Sanofi Aventis
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 5 mg/mL

Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oxaliplatine est un antinéoplasique de la classe des organoplatines. Eloxatin[MC] a obtenu un avis de conformité de Santé Canada en juin 2007 pour le traitement du cancer colorectal métastatique en association avec le 5-fluorouracile (5 - FU) et la leucovorine (LV). Avant cette date, l'oxaliplatine était disponible par le programme d'accès spécial de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Quatre études randomisées et contrôlées (Goldberg 2004, Tournigand 2004, Colucci 2005 et Rothenberg 2003) documentent l'utilisation de l'oxaliplatine comme traitement du cancer colorectal métastatique. L'essai de Goldberg montre une meilleure efficacité de l'oxaliplatine, en association avec 5-FU/LV (protocole de type FOLFOX), lorsque comparée à un protocole à base d'irinotécan (type IFL) chez des individus atteints d'un cancer colorectal métastatique et n'ayant jamais été traités auparavant. Toutefois, le Conseil est d'avis que les données observées dans cet essai ne peuvent être transposées à la pratique clinique compte tenu de la comparaison avec un protocole de traitement non optimal utilisant le 5-fluorouracile en bolus plutôt qu'en perfusion. Les résultats des trois autres études démontrent que les protocoles de type FOLFOX permettent de prolonger significativement la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, autant en première qu'en deuxième intention. Néanmoins, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que ces protocoles sont plus efficaces qu'un protocole de chimiothérapie avec de l'irinotécan, du 5–FU en perfusion et de la LV (FOLFIRI). En conclusion, le Conseil estime que les données

cliniques sont suffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de l'oxaliplatine, en association avec le 5-FU /LV, pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix de l'oxaliplatine est de 500 $ pour une fiole de 50 mg et de 1 000 $ pour une fiole de 100 mg. Le coût des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine est généralement plus élevé que celui de ses comparateurs. Notamment, le coût de traitement des protocoles de type FOLFOX est près de 1 500 $ par cycle comparativement à 800 $ pour ce qui est de FOLFIRI.

Pour le traitement en première intention du cancer colorectal métastatique, à efficacité égale, FOLFOX est une option de traitement beaucoup plus coûteuse (de plus de 9 000 $) que FOLFIRI. La séquence FOLFIRI suivie de FOLFOX pour les traitements de première et de deuxième intention est plus coût-efficace que l'inverse. D'ailleurs, dans la pratique actuelle au Québec, on estime que près de 75 % des personnes recevraient le protocole FOLFIRI (moins coûteux) en première intention. Cependant, avec l'évolution de la maladie, la majorité des patients est susceptible de recevoir les deux protocoles, soit en première, soit en deuxième intention. Compte tenu de l'absence de donnée supportant le fait de privilégier une séquence, du contexte clinique ainsi que du profil d'innocuité différent de l'oxaliplatine et de l'irinotécan, le Conseil a recommandé de ne pas privilégier l'un ou l'autre des protocoles. En deuxième intention du cancer colorectal métastatique, dans un modèle incluant des personnes ayant reçu FOLFIRI en première intention, FOLFOX procurerait un gain de survie se situant, selon le Conseil, entre 2 mois et 4 mois par rapport au 5-FU/LV. Ainsi, le ratio coût-utilité pourrait varier considérablement, toutefois il se situe à l'intérieur d'un intervalle de valeurs jugé acceptable. Le Conseil est d'avis que le médicament rencontre les critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription d'Eloxatin[MC] sur la Liste de médicaments—établissements selon le critère d'utilisation suivant :

- pour le traitement de première ou de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et coll.** Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005; 23(22): 4866-75.
- **Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et coll.** A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22(1): 23-30.
- **Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH et coll.** Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-69.
- **Tournigand C, André T, Achille E et coll.** FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22(2): 229-37.

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

FUZEON
FÉVRIER 2008 – INFECTION PAR LE VIH

Marque de commerce : Fuzeon
Dénomination commune : Enfuvirtide
Fabricant : Roche
Forme : Poudre injectable sous-cutanée
Teneur : 108 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'enfuvirtide est un inhibiteur de la fusion du VIH avec la cellule humaine. Seul agent de ce type, l'enfuvirtide prévient l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule. L'enfuvirtide, en association avec d'autres antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection à VIH-1, chez les sujets prétraités qui présentent des signes de réplication virale malgré un traitement antirétroviral en cours.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Cette réévaluation fait suite aux travaux d'octobre 2007 qui ont mené à une modification des conditions de paiement. Les modalités permettant l'utilisation de l'enfuvirtide comme traitement de relais en cas d'échec sont bien établies pour les personnes ayant déjà fait l'essai des trois principales classes d'antirétroviraux. Toutefois, il est nécessaire de clarifier et de préciser les conditions de paiement afin que tous les individus pouvant bénéficier d'un tel traitement puissent s'en prévaloir.

Parmi les autres modifications recommandées par le Conseil, l'une vise notamment les situations de dernier recours. Ainsi, l'enfuvirtide, associé à d'autres antirétroviraux, demeurera accessible aux individus pour lesquels une épreuve de laboratoire démontre une sensibilité à un seul antirétroviral ou à aucun. Ceux-ci pourront avoir déjà fait l'essai de plusieurs traitements au préalable ou pourront avoir été infectés avec une souche virale comportant déjà plusieurs résistances.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de modifier l'indication de paiement et le critère d'utilisation pour Fuzeon[MC] comme suit :

- **pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une sensibilité à un seul antirétroviral ou à aucun et qui n'ont jamais eu d'échec virologique à l'enfuvirtide;**

  L'autorisation initiale, d'une durée maximale de 5 mois, sera donnée si la charge virale est supérieure ou égale à 5 000 copies/mL. Dans le cas d'un traitement en première intention, il faut également que le décompte des lymphocytes CD4 actuel et un autre fait il y a au moins un mois soient inférieurs ou égaux à 350/µL.

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.

♦ pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH **qui ne sont pas visées par le premier paragraphe de l'énoncé précédent :**

- 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 non nucléosidique de la transcriptase inverse **(sauf en présence d'une résistance à cette classe)**, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase;

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.

HUMIRA
FÉVRIER 2008 – MALADIE DE CROHN

Marque de commerce : Humira
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Abbott
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 40 mg

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un agent modulateur de la réponse biologique maintenant indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de même que pour induire et maintenir une rémission clinique chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui n'a pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique. L'adalimumab est aussi recommandé chez les individus qui ne répondent plus ou qui sont intolérants au traitement par l'infliximab. Ce dernier, est actuellement le seul agent biologique inscrit à titre de médicament d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats de l'étude CHARM (Colombel 2007). Il s'agit d'un essai clinique d'une durée de 56 semaines qui comporte une phase d'induction ouverte pendant quatre semaines, suivie d'une phase randomisée et contrôlée avec placebo. Les résultats évalués au moyen de l'échelle validée *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) démontrent un avantage significatif de l'adalimumab comparativement au placebo. Environ 40 % des sujets traités avec l'adalimumab ont présenté une rémission clinique aux semaines 26 et 56. Durant les mêmes périodes d'évaluation, une réponse clinique a été observée chez près de la moitié des individus. Selon les données de l'étude, il est possible, pour certaines personnes, que la dose d'entretien d'adalimumab soit augmentée à 40 mg à chaque semaine. Par comparaison indirecte, l'adalimumab semble offrir une activité clinique comparable à celle de l'infliximab, considéré comme étant son plus proche comparateur.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Chaque seringue contenant 40 mg d'adalimumab pour injection sous-cutanée coûte 660 $. Le coût pour la première année de traitement avec l'adalimumab, à la posologie recommandée, est d'environ 20 000 $. Ce coût est 33 % moins élevé que celui de l'infliximab pour cette indication. Toutefois, en raison de son impact direct sur le coût de traitement, la proportion de personnes qui ont besoin d'une augmentation de la dose est une préoccupation pour le Conseil.

Pour l'évaluation pharmacoéconomique, le Conseil reconnaît que les deux médicaments ont une valeur thérapeutique similaire, à un coût total en soins de santé qui est moindre avec l'adalimumab. C'est sur cette base que le Conseil reconnaît que ce dernier rencontre les critères économique et pharmacoéconomique. Pour ce qui est de la comparaison avec le traitement classique, il est important de considérer la perte de productivité des personnes

souffrant de la maladie de Crohn. Selon les hypothèses retenues par le Conseil et dans le contexte actuel, le ratio coût-efficacité de l'adalimumab, en comparaison avec le traitement classique, est jugé élevé mais acceptable. Cependant, le Conseil qualifie l'incertitude de substantielle, principalement en raison de l'extrapolation des données à long terme, des interrogations quant aux doses qui seront réellement utilisées ainsi qu'en raison des problèmes reliés à l'estimation des coûts indirects en perte de productivité.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une nouvelle indication reconnue pour Humira[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Ces conditions sont :

- pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines;

  Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

  Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12 e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

- pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes;

  Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

  Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. Les autorisations de poursuite de traitement sont pour une durée maximale de 12 mois.

  Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à

partir de la 12 e semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et coll.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. Gastroenterology 2007; 132: 52-65.
- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et coll.** Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. Ann Inter Med 2007; 146: 829-38.
- **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et coll.** Human anti-tumor Necrosis Factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. Gastroenterology 2006; 130: 323-33.
- **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts et coll.** Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II Trial. Gut 2007; 56: 1232-9.

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

MEZAVANT
FÉVRIER 2008 – COLITE ULCÉREUSE

Marque de commerce : Mezavant
Dénomination commune : 5-aminosalicylique (acide)
Fabricant : Shire
Forme : Comprimé longue action
Teneur : 1,2 g

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mezavant[MC] est une nouvelle préparation d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) à libération retardée et prolongée qui s'administre une fois par jour. Il est indiqué pour l'induction d'une rémission (clinique et endoscopique) chez les individus atteints de colite ulcéreuse évolutive, d'intensité légère ou modérée. Mezavant[MC] est conçu pour se dissoudre à un pH minimal de 7 et retarder la libération du principe actif de façon à ce que toute la muqueuse du côlon et du rectum soit exposée uniformément. Son absorption systémique est limitée. Le 5-ASA est le traitement de première intention pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse d'intensité légère ou modérée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a évalué deux études randomisées et contrôlées portant sur des individus atteints de colite ulcéreuse active d'intensité légère ou modérée (Lichtenstein 2007, Kamm 2007). L'efficacité d'un traitement de huit semaines avec Mezavant[MC] est mesurée à l'aide d'indicateurs reconnus pour l'évaluation clinique, endoscopique et histologique du côlon et du rectum.

Les résultats de ces études démontrent que Mezavant[MC], à des doses de 2,4 g et de 4,8 g par

jour, induit une plus grande proportion de rémission clinique et endoscopique que le placebo. De plus, les résultats de l'étude de Kamm (2007) montrent que le taux de réponse avec Mezavant[MC] est légèrement supérieur à celui d'Asacol[MC], à une dose de 2,4 g. Cependant, cette comparaison ne fait pas l'objet d'une analyse statistique et Asacol[MC] n'est pas évalué à sa dose maximale (4,8 g), comme c'est le cas pour Mezavant[MC]. Par ailleurs, Mezavant[MC] offre l'avantage d'une posologie uniquotidienne alors que la dose quotidienne de ses comparateurs est divisée en plusieurs prises. Ainsi, le Conseil juge que la valeur thérapeutique de Mezavant[MC] est démontrée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût de traitement mensuel avec Mezavant[MC] se situe entre 83 $ et 167 $. D'un point de vue pharmacoéconomique et en se basant sur l'étude de Kamm, Mezavant[MC] présente une efficacité au moins égale à celle d'Asacol[MC], à un coût similaire. Toutefois, ce coût est plus élevé que celui de la version générique de 5-ASA, Novo-5-ASA[MC] , et de plusieurs autres préparations de 5-ASA. Par contre, Mezavant[MC] offre un avantage au niveau de sa posologie uniquotidienne. De plus, les préparations orales de 5-ASA sont exclues de la règle du prix le plus bas pour des raisons thérapeutiques. Dans ce contexte, le Conseil est d'avis que Mezavant[MC] rencontre les critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Mezavant[MC] sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M et coll.** Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132: 1281-90.
- **Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P et coll.** Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. Clin Gastro Hepato 2007; 5: 1273-80.

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

MYCAMINE
FÉVRIER 2008 – CANDIDOSE ŒSOPHAGIENNE

Marque de commerce : Mycamine
Dénomination commune : Micafungine
Fabricant : Astellas Pharma
Forme : Poudre injectable intraveineuse
Teneur : 50 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La micafungine est un antifongique s'administrant par voie parentérale et appartenant à la classe des échinocandines. Elle est la seconde molécule de cette classe après la caspofongine (Cancidas[MC]). Des tests *in vitro* démontrent qu'elle agit sur la plupart des

espèces de *Candida* et d'*Aspergillus.* La micafungine a obtenu un avis de conformité de Santé Canada notamment pour le traitement des personnes atteintes de candidose œsophagienne.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les travaux menés par de Wet (2004 et 2005) ont évalué l'efficacité de la micafungine comparativement à celle du fluconazole pour le traitement de la candidose œsophagienne chez une population majoritairement infectée par le VIH. L'analyse statistique de ces études vise à établir la non-infériorité ainsi que la supériorité de la micafungine par rapport au fluconazole. Les résultats obtenus au regard du taux de guérison endoscopique ont permis de démontrer que la micafungine est non inférieure au fluconazole pour traiter la candidose œsophagienne chez des individus infectés par le VIH. Cependant, la supériorité de la micafungine n'a pu être prouvée. Bien que la démonstration soit faite chez des individus immunosupprimés, le Conseil conclut que la micafungine est une alternative efficace au fluconazole, et ce, chez l'ensemble des individus souffrant de candidose œsophagienne. À la lumière de ces données, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de la micafungine pour cette indication.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'une fiole de 50 mg de micafungine est de 98 $. Le coût de traitement de la candidose œsophagienne avec ce médicament à une dose de 150 mg une fois par jour s'élève à 4 116 $ pour une durée de 14 jours, ce qui est supérieur au coût associé aux antifongiques généralement utilisés pour traiter cette condition. Du point de vue pharmacoéconomique, la micafungine constitue une option plus coûteuse que le fluconazole et la caspofongine en ce qui a trait aux soins de santé pour une efficacité équivalente. Ainsi, la micafungine ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

CONCLUSION

Puisque les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter l'indication de traitement de la candidose œsophagienne pour Mycamine[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J et coll.** A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004; 39(6): 842-9.
- **de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ et coll.** A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(7): 899-907.

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

MYCAMINE
FÉVRIER 2008 – PRÉVENTION DES INFECTIONS FONGIQUES

Marque de commerce : Mycamine
Dénomination commune : Micafungine
Fabricant : Astellas Pharma
Forme : Poudre injectable intraveineuse
Teneur : 50 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La micafungine est un antifongique s'administrant par voie parentérale et appartenant à la classe des échinocandines. Elle est la seconde molécule de cette classe après la caspofongine (Cancidas[MC]). Des tests *in vitro* démontrent qu'elle agit sur la plupart des espèces de *Candida* et d'*Aspergillus.* La micafungine est indiquée, entre autres, pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les personnes qui doivent subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude de van Burik (2004) est celle qui soutient l'usage de la micafungine pendant la période de neutropénie chez une population devant subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le taux de succès thérapeutique observé chez les sujets recevant la micafungine s'est avéré significativement supérieur à celui obtenu avec son comparateur, le fluconazole intraveineux (80 % contre 74 %, $p = 0,025$). Ces résultats montrent que la micafungine est plus efficace que le fluconazole pour prévenir des infections fongiques chez les personnes devant subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ceci permet donc au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de ce produit pour cette indication.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'une fiole de micafungine de 50 mg est de 98 $. Le coût mensuel d'un traitement préventif avec la micafungine, à une posologie de 50 mg par jour, est de 2 940 $. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui d'un traitement avec le fluconazole en comprimé mais comparable à celui du fluconazole intraveineux. Du point de vue pharmacoéconomique, la micafungine constitue une option plus efficace associée à des coûts en soins de santé moins importants que ceux associés à l'utilisation du fluconazole pour la prophylaxie des infections fongiques. Ainsi, la micafungine rencontre les critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Mycamine[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon la condition suivante :

- pour la prévention des infections fongiques chez les personnes qui subiront une transplantation de cellules souches hématopoïétiques;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et coll.** Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2004; 39(10): 1407-16.

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

RESULTZ
FÉVRIER 2008 – PÉDICULOSE

Marque de commerce : Resultz
Dénomination commune : Myristate d'isopropyle
Fabricant : Nycomed
Forme : Solution capillaire
Teneur : 50 % p/p

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Resultz^{MC} (myristate d'isopropyle) est un traitement de l'infestation par les poux de tête, ou pédiculose, qui ne contient pas d'insecticide conventionnel. Le myristate d'isopropyle dissout la chitine qui forme l'exosquelette des poux, lesquels se déshydratent et meurent. Ce mode d'action est différent de celui de ses comparateurs, notamment la perméthrine (Kwellada-P^{MC}), la combinaison de pyréthrines et de butoxyde de pipéronyle (R&C Shampooing^{MC}) et l'hexachlorure de gamma-benzène (Hexit^{MC}), aussi connu sous l'appellation lindane.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données d'efficacité du myristate d'isopropyle proviennent principalement d'un seul essai publié (Kaul 2007). L'étude de Kaul regroupe en fait deux essais cliniques dont l'un compare l'efficacité du myristate d'isopropyle avec celle d'un agent actif, Rid^{MC} (autre appellation de R&C Shampooing^{MC}). L'objectif primaire est l'évaluation du taux de succès du traitement. Un traitement réussi se traduit par l'absence de poux vivants au 21e jour. À la fin de cette étude, soit 3 semaines après une première application, on observe un succès pour 17 personnes (57 %) recevant le myristate d'isopropyle alors que 10 personnes (33 %) présentent toujours des poux malgré 2 et même 3 applications. Pour les individus recevant l'autre produit, le traitement est un succès pour 7 personnes (23 %) et les 20 autres (66 %) sont toujours atteintes de pédiculose après 2 applications.

Ces résultats suggèrent que le myristate d'isopropyle est plus efficace que Rid^{MC} et qu'il est bien toléré. Toutefois, le devis de l'étude et la méthodologie peu explicite font en sorte qu'il est difficile pour le Conseil d'apprécier l'efficacité réelle du myristate d'isopropyle. Notamment, il n'est pas possible de déterminer si les groupes sont comparables au départ et la période durant laquelle les cheveux sont peignés à l'aide d'un peigne fin par un membre de l'équipe de recherche n'est pas standardisée. En outre, le pourcentage de ré-infestation est très élevé et la durée du suivi est insuffisante (une semaine après la dernière application) pour conclure au résultat du traitement. En conséquence, le Conseil ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de Resultz^{MC} pour le traitement de la pédiculose.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Resultz[MC] sur les listes de médicaments puisqu'il ne peut en reconnaître sa valeur thérapeutique pour le traitement de la pédiculose.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kaul N, Palma KG, Silagy SS et coll.** North American efficacy and safety of a novel pediculicide rinse, isopropyl myristate 50 % (Resultz). J Cutan Med Surg 2007; 11(5): 161-7.

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

SIDEKICK ET TRUETRACK
FÉVRIER 2008 – MESURE DE LA GLYCÉMIE

Marques de commerce : Sidekick et TrueTrack
Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang
Fabricant : Home Diag.
Forme : Bandelette

Ajout à la Liste du RGAM

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Sidekick[MC] et TrueTrack[MC] sont des systèmes qui déterminent quantitativement la concentration de glucose dans le sang entier grâce à la technologie ampérométrique. Lorsque la bandelette Sidekick[MC] ou TrueTrack[MC] est imbibée de sang, le glucose de l'échantillon réagit avec l'enzyme présente et produit un courant électrique. L'appareil mesure ce courant, transfère le résultat en glycémie plasmatique et l'affiche.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'exactitude et la précision de ces systèmes de mesure ont été évaluées. Les résultats des tests se situent à l'intérieur des normes fédérales fixées pour ces appareils. C'est pourquoi le Conseil est d'avis que les bandelettes Sidekick[MC] et TrueTrack[MC] rencontrent le critère de la valeur thérapeutique.

ASPECT ÉCONOMIQUE

Le prix d'une bandelette de glycémie Sidekick[MC] est de 0,46 $ tandis qu'il varie de 0,40 $ à 0,46 $ pour la bandelette de glycémie TrueTrack[MC], selon le format. Le prix de ces bandelettes est inférieur à celui des celles actuellement inscrites sur la Liste de médicaments, lequel varie de 0,65 $ à 0,88 $. Ceci représente une économie d'au moins 39 % par bandelette.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Pour les 12 mois les plus récents, la portion publique du régime général a déboursé 72 M$ en ordonnances de bandelettes de glycémie. Ainsi, l'inscription des bandelettes Sidekick[MC] et TrueTrack[MC], qui sont entre 39 % et 47 % moins coûteuses que celles déjà inscrites à la Liste de médicaments, pourrait permettre de diminuer ces coûts importants.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription des bandelettes Sidekick[MC] et TrueTrack[MC] sur la Liste de médicaments du régime général.

SPRIAFIL
FÉVRIER 2008 – ASPERGILLOSE INVASIVE

Marque de commerce : Spriafil
Dénomination commune : Posaconazole
Fabricant : Schering
Forme : Suspension orale
Teneur : 40 mg/mL

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le posaconazole est un antifongique oral de type azolé qui possède une activité fongicide, entre autres, contre les espèces d'*Aspergillus* et de *Candida*. Il a obtenu un avis de conformité par Santé Canada pour trois indications dont le traitement de l'aspergillose invasive chez les sujets âgés de 13 ans ou plus pour qui la maladie est réfractaire à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, ou qui ne tolèrent pas ces médicaments.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude de Walsh (2007) a pour objet d'évaluer l'efficacité du posaconazole en monothérapie chez une population souffrant d'une aspergillose invasive réfractaire ou qui est intolérante au traitement conventionnel. Les résultats de cet essai sont comparés à ceux d'un groupe témoin externe et la réponse clinique est déterminée par un comité indépendant. La réponse globale observée est de 42 % pour le posaconazole et de 26 % pour le groupe témoin ($p = 0,006$). Le traitement avec le posaconazole s'est donc avéré supérieur aux autres traitements évalués, incluant les formulations d'amphotéricine B et les antifongiques de type azolé. Les résultats de cette étude montrent également un avantage significatif sur la survie pour les individus qui ont reçu du posaconazole lorsque les traitements de première intention se sont avérés inefficaces ou mal tolérés. Ces résultats permettent au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique du posaconazole pour le traitement de l'aspergillose invasive réfractaire.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le posaconazole est disponible uniquement sous forme de suspension orale dosée à 40 mg/mL. Le prix d'un format de 105 mL de ce produit est de 988 $. Le traitement de l'aspergillose invasive avec le posaconazole, à une dose de 400 mg deux fois par jour, coûte 2 964 $ pour une durée de 14 jours. Ce coût est supérieur à celui de l'amphotéricine B désoxycholate mais bien inférieur à celui des préparations phospholipidiques d'amphotéricine B.

Une analyse pharmacoéconomique permet de conclure que le posaconazole est une stratégie dominante comparativement aux thérapies conventionnelles pour cette indication. En effet, le posaconazole présente un gain de survie plus élevé, selon une modélisation, avec un coût

moindre comparativement à l'ensemble des antifongiques utilisés dans l'étude de Walsh. Ainsi, le Conseil considère que le posaconazole rencontre les critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des infections fongiques invasives chez des personnes qui y sont réfractaires ou intolérantes.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Spriafil[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon la condition suivante :

- pour le traitement de l'aspergillose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication à une thérapie de première intention;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et coll.** Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis 2007; 44: 2-12.

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

SPRIAFIL
FÉVRIER 2008 – CANDIDOSE OROPHARYNGÉE

Marque de commerce : Spriafil
Dénomination commune : Posaconazole
Fabricant : Schering
Forme : Suspension orale
Teneur : 40 mg/mL

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le posaconazole est un antifongique oral de type azolé qui possède une activité fongicide, entre autres, contre les espèces d'*Aspergillus* et de *Candida*. Il a été approuvé au Canada, notamment pour le traitement de la candidose oropharyngée chez les personnes âgées de 13 ans ou plus.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité du posaconazole comme traitement de la candidose oropharyngée repose principalement sur l'étude de Vazquez (2006). Cette étude est conçue pour démontrer la non-infériorité du posaconazole par rapport au fluconazole chez des sujets infectés par le VIH et ayant une candidose oropharyngée. Les résultats obtenus au regard du succès clinique, du taux de rechute et de la réponse mycologique s'avèrent comparables entre les deux groupes de traitement. Ces observations, réalisées chez des personnes infectées par le VIH, permettent de conclure à la non infériorité du posaconazole comparé au fluconazole pour traiter cette infection. Le Conseil est d'avis que ces résultats peuvent être généralisés à

l'ensemble de la population. Ainsi, il reconnaît la valeur thérapeutique du posaconazole pour le traitement de la candidose oropharyngée.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le posaconazole est disponible uniquement sous forme de suspension orale dosée à 40 mg/mL. Le prix d'un format de 105 mL de ce produit est de 988 $. La dose recommandée de posaconazole pour traiter la candidose oropharyngée est de 100 mg deux fois par jour la première journée, puis 100 mg une fois par jour pour 13 autres jours. Le coût de ce traitement est de 988 $ et est largement supérieur à celui des formes orales de fluconazole et d'itraconazole. Ce coût plus élevé n'est pas justifié par une efficacité supérieure ni par un profil d'innocuité différent. En conséquence, le Conseil considère que le posaconazole ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique lors du traitement de la candidose oropharyngée.

CONCLUSION

Puisque que les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés, le Conseil ne peut recommander l'ajout d'une indication reconnue pour Spriafil[MC] concernant le traitement de la candidose oropharyngée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L et coll.** A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infect Dis 2006; 42: 1179-86.

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

SPRIAFIL
FÉVRIER 2008 – PRÉVENTION DES INFECTIONS FONGIQUES

Marque de commerce : Spriafil
Dénomination commune : Posaconazole
Fabricant : Schering
Forme : Suspension orale
Teneur : 40 mg/mL

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le posaconazole est un antifongique oral de type azolé qui possède une activité fongicide, entre autres, contre les espèces d'*Aspergillus* et de *Candida*. Il est indiqué, entre autres, pour la prévention des infections à *Aspergillus* et à *Candida* chez les sujets âgés de 13 ans ou plus qui ont un risque élevé d'être exposés à de telles infections, par exemple, s'ils ont connu une neutropénie prolongée ou s'ils ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données d'efficacité du posaconazole concernant la prévention des infections à *Aspergillus* et à *Candida* proviennent de deux essais cliniques randomisés et contrôlés

(Cornely 2007 et Ullmann 2007). L'objectif de l'étude de Cornely est de comparer le posaconazole avec le fluconazole ou l'itraconazole chez des individus ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique. L'essai d'Ullmann a, pour sa part, comparé le posaconazole avec le fluconazole chez une population souffrant d'une réaction sévère du greffon contre l'hôte développée à la suite d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Le devis de ces études est conçu pour démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité du posaconazole avec ses comparateurs. Les résultats obtenus à la suite de ces travaux confirment la non-infériorité du posaconazole avec le fluconazole ou l'itraconazole au regard de l'incidence des infections fongiques confirmées ou probables. Toutefois, la supériorité du posaconazole n'est démontrée que chez les individus ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique. Malgré ce fait, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du posaconazole chez ces deux types de population en raison de la démonstration de la non-infériorité de ce dernier avec ses comparateurs.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le posaconazole est disponible uniquement sous forme de suspension orale dosée à 40 mg/mL. Le prix d'un format de 105 mL de ce produit est de 988 $. Le coût mensuel pour la prévention des infections fongiques invasives est ainsi de 4 940 $. Ce coût est plus élevé que celui des autres agents couramment utilisés pour cette condition.

Toutefois, au point de vue pharmacoéconomique, pour les **personnes atteintes de neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique**, le posaconazole est une stratégie dominante comparativement au fluconazole ou à l'itraconazole. En effet, il est plus efficace pour prévenir l'apparition d'infections fongiques invasives à un coût en soins de santé moindre chez cette population. Conséquemment, il rencontre les critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention des infections fongiques chez ce groupe d'individus.

Par contre, le posaconazole n'est pas coût-efficace chez une **population présentant une réaction sévère du greffon contre l'hôte développée à la suite d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**. En effet, il présente une efficacité similaire à celle de ses comparateurs pour un coût de traitement plus élevé. Ainsi, le Conseil considère que le posaconazole ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention des infections fongiques chez ce groupe.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Spriafil[MC] dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication suivante :

- pour la prévention des infections fongiques invasives chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et coll.** Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007; 356: 348-59.
- **Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et coll.** Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007; 356: 335-47.

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

SPRYCEL

FÉVRIER 2008 - LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË (LLA) À CHROMOSOME PHILADELPHIE POSITIF (PH+)

Marque de commerce : Sprycel
Dénomination commune : Dasatinib
Fabricant : Bristol-Myers Squibb Canada
Forme : Comprimé
Teneur : 20 mg, 50 mg et 70 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dasatinib est un inhibiteur des tyrosine-kinases indiqué pour le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+), associée à une résistance ou à une intolérance au traitement antérieur. La LLA est rencontrée principalement chez les enfants, mais compte aussi pour 20 % des leucémies aiguës de l'adulte. L'apparition du chromosome Ph+ est peu fréquente chez l'enfant, toutefois, entre 20 % et 30 % des adultes en sont porteurs. Pour ces personnes, la maladie évolue rapidement et le pronostic est sombre.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les données d'efficacité du dasatinib pour le traitement des individus atteints de la LLA Ph+ proviennent principalement de l'étude d'Ottman (2007). Un gain de survie sans progression d'une durée médiane de 3,3 mois est observé. Toutefois, cette étude n'ayant pas de groupe comparateur, il est difficile d'apprécier adéquatement l'efficacité du dasatinib dans ce contexte. Bien qu'une étude comparative demeure souhaitable et réalisable de l'avis du Conseil, il reconnaît que la faisabilité d'une telle étude est entravée par la faible espérance de vie des individus et leur petit nombre. Actuellement, après l'échec à l'imatinib, il n'existe aucune autre option de traitement que le dasatinib.

À partir des données d'efficacité d'une étude portant sur l'utilisation de l'imatinib en première intention (Ottman 2002), on a su trouver la durée médiane de survie après progression de la maladie. Ceci correspond en quelque sorte à la survie sous placebo. De cette façon, il est possible de déduire que l'utilisation du dasatinib pourrait entraîner un gain de survie de 5,3 mois comparativement à la situation sans traitement. Ce gain de survie appréciable pourrait permettre à certains patients de se prévaloir d'une greffe de cellules souches. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du dasatinib pour le traitement des sujets atteints de LLA Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel d'un traitement avec le dasatinib varie de 4 226 $ à 7 664 $ selon les dosages requis de 70 mg à 100 mg, deux fois par jour. Au point de vue pharmacoéconomique, un ratio coût-utilité a été obtenu en considérant un gain de survie estimé à 5,3 mois et la qualité de vie de ces personnes. Ce ratio, soit le coût par année de vie gagnée pondérée par

la qualité, se situe au-delà des limites jugées acceptables. Ainsi, le dasatinib ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la LLA Ph+ chez les personnes résistantes ou intolérantes à l'imatinib.

Par conséquent, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Sprycel[MC] pour le traitement des adultes atteints de LLA Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib. Toutefois, il juge que le dasatinib ne rencontre pas les critères à valeur économique dans cette indication.

CONCLUSION

Puisque que le dasatinib ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de LLA Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Sprycel[MC] sur les listes de médicaments pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ottman O, Dombret H, Martinelli G et coll.** Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a Phase II study. Blood 2007; 110: 2309-15.
- **Ottman O, Druker B, Sawyers C et coll.** A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. Blood 2002; 100: 1965-71.
- **Talpaz M, Shah N, Kantarjian H et coll.** Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med 2006; 354(24): 2531-41.

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

THELIN
FÉVRIER 2008 – HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP)

Marque de commerce : Thelin
Dénomination commune : Sitaxsentan
Fabricant : Encysive
Forme : Comprimé
Teneur : 100 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sitaxsentan est un antagoniste sélectif oral des récepteurs ET_A de l'endothéline, développé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Thelin[MC] est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou de l'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie du tissu conjonctif; en ce qui concerne les personnes de classe fonctionnelle III selon l'Organisation Mondiale de la Santé, n'ayant pas répondu à un traitement classique. Il est également indiqué pour le traitement des individus de classe fonctionnelle II selon l'OMS, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel et pour lesquels aucun traitement approprié n'a été identifié.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité du sitaxsentan, à la dose recommandée de 100 mg, est démontrée par des données probantes issues de deux essais cliniques randomisés et contrôlés STRIDE-1 (Barst 2004) et STRIDE-2 (Barst 2006). Les résultats de ces études démontrent que le traitement par le sitaxsentan des sujets atteints d'HTAP idiopathique ou associée à une connectivite procure aux individus de classe fonctionnelle III de l'OMS les bénéfices cliniques suivants :

- une augmentation de la distance de marche parcourue en six minutes sous sitaxsentan comparativement à celle sous placebo dans les deux études. Cette augmentation est similaire à celle obtenue avec le bosentan dans STRIDE-2, selon un devis ouvert cependant;
- une amélioration des paramètres hémodynamiques : réduction de la résistance vasculaire pulmonaire dans STRIDE-1;
- une amélioration de la classe fonctionnelle, dans les deux études;
- une diminution significative du risque d'aggravation clinique à 12 et à 18 semaines a été observée, mais dans le seul contexte de la mise en commun des données des études STRIDE-1 et STRIDE-2.

Ces résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble des sujets inclus dans ces études. En effet le nombre d'individus de classes fonctionnelle II ou IV et de sujets atteints d'une HTAP associée à une cardiopathie congénitale est très faible. En conséquence, l'étude ne permet pas de documenter suffisamment les bénéfices chez ces populations.

Au regard de l'innocuité, un effet indésirable cliniquement significatif relié au sitaxsentan est l'hépatotoxicité réversible. Comparativement au bosentan, le sitaxsentan semble cependant présenter une fréquence d'hépatotoxicité moindre chez les sujets. Néanmoins, cet effet indésirable justifie la surveillance mensuelle du bilan hépatique.

En s'appuyant sur les données probantes disponibles, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du sitaxsentan pour le traitement des sujets atteints dHTAP idiopathique ou associée à une connectivite, de classe fonctionnelle III selon l'OMS.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le sitaxsentan est présenté sous forme de comprimé de 100 mg au coût de 126 $ par comprimé. Le coût mensuel d'un traitement par le sitaxsentan, selon la posologie quotidienne de 100 mg, est de 3 780 $. Il est semblable à celui du bosentan. Il est cependant quatre fois plus élevé que celui du sildénafil, lui aussi indiqué pour le traitement de cette condition médicale.

Au point de vue pharmacoéconomique, en combinant plusieurs constats, le sitaxsentan serait au moins aussi efficace que le bosentan, pour un coût du médicament semblable et un coût en soins de santé moindre. Cela permet de conclure qu'il rencontre les critères économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription de Thelin[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon la condition suivante :

- **pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III de l'OMS, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à une connectivite, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal;**

  Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barst R, Langleben D, Frost AE et coll.** Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Resp Crit Care Med 2004; 169: 441-7.
- **Barst R, Langleben D, Badesch D et coll.** Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006; 47(10): 2049-56.
- **Benza R, Mehta S, Keogh A et coll.** Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. J Heart Lung Transplant 2007; 26(1): 63-9.
- **Langleben D, Hirsch AM, Shalit E et coll.** Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. Chest 2004; 126: 1377-81.

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

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2008

Membres du Conseil du médicament

Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., Président

Régis Blais, Ph. D.
Julie A. Couture, M.D., FRCP(C), M. Sc., gériatre, pharmacologue clinique
Hubert Doucet, Ph. D.
Bernard Keating, Ph. D.
Diane Lamarre, B. Pharm., M. Sc.
Lise Lamothe, Ph. D.
Lise Matte, B. Pharm.,M. Sc.
Réginald Nadeau, M.D., FRCP(C), cardiologue
Danielle Pilon, M.D., FRCP(C), M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., D.A.P., Directrice générale
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Jeannine Tellier-Cormier, infirmière

Membres du Comité scientifique de l'inscription (CSI)

Jean-Pierre Bouchard, M.D., FRCP(C), neurologue, Président

Stéphane P. Ahern, M.D., FRCP(C), CSPQ, Ph. D.C. interniste intensiviste
Michel Cauchon, M.D.
André Comeau, B. Pharm., Directeur
Julie A. Couture, M.D., FRCP(C), M. Sc., gériatre, pharmacologue clinique
Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc.
Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.
Richard Lalonde, M.D., FRCP(C), CSPQ, interniste-infectiologue
Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Danielle Pilon, M.D., FRCP(C), M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Sylvie Robert, M. Sc., Pharm. D., BCPS
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.

Expert(s) ad hoc du CSI

Jacques Morin, M.D., FRCP(C), gériatre

Autres experts consultés

Cardiologue, gastroentérologue, hématologue, hémato-oncologues, infectiologues, pharmaciens en infectiologie et en oncologie, pneumologue.

Professionnels de la Direction scientifique de l'inscription du Conseil du médicament

André Comeau, B. Pharm., Directeur

Esther Beaulieu, B. Pharm., M. Sc.
François Bérard, B. Pharm.
Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc.
Marie-Ève Brouard, B.A., M.A.
Germain Bukassa Kazadi, M. Sc.
Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
Dan Cooper, B. Pharm., Ph. D.
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., Coordonnatrice scientifique
Julie Garon, M. Sc.
Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
Andrée Hurtubise, B. Pharm.