Conseil du médicament Québec

Capsules CdM

Juin 2008

Table des matières

ACLASTAMC (Novartis), acide zolédronique 3
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

ACTONELMC (P&G Pharma), risédronate 5
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

ADVAIRMC**, ADVAIR**MC **DISKUS**MC (GSK), salmétérol / fluticasone et **SYMBICORT**MC **TURBUHALER**MC (AZC), formotérol / budésonide 7
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

ATRIPLAMC (Bristol-Meyers Squibb), éfavirenz / emtricitabine / ténofovir 11
Ajout aux listes de médicaments

CAMPRALMC (Prempharm), acamprosate 13
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

CANCIDASMC (Merck), caspofongine 15
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

CUBICINMC (Oryx), daptomycine 17
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

CYMBALTAMC (Lilly), duloxétine 19
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

ENBRELMC **ET ENBREL SURECLICK** MC (Amgen), étanercept et **REMICADE**MC (Schering), infliximab 21
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

ERAXISMC (Pfizer), anidulafungine 25
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

FORMULES NUTRITIVES 27
Réévaluation

FROVAMC (Teva), frovatriptan 29
Avis de refus – Valeur thérapeutique

INVEGAMC (Janssen-Ortho), palipéridone 31
Avis de refus – Valeur thérapeutique

MYCAMINEMC (Astellas), micafungine 33
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

RALIVIAMC (Biovail), tramadol 35
Avis de refus – Valeur thérapeutique

RITUXANMC (Roche), rituximab 37
Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

SEBIVOMC (Novartis), telbivudine 41
Avis de refus – Valeur thérapeutique

SUBOXONEMC (Schering), buprénorphine / naloxone 43
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

TRIDURALMC (Paladin), tramadol 45
Avis de refus – Valeur thérapeutique

ZELDOXMC (Pfizer), ziprasidone 47
Ajout aux listes de médicaments

ZYTRAM XLMC (Biovail), tramadol 49
Avis de refus – Valeur thérapeutique

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE JUIN 2008 51

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

Aclasta
Juin 2008 – Ostéoporose

Marque de commerce : Aclasta
Dénomination commune : Acide zolédronique
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 5 mg/100 mL

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

L'acide zolédronique est un bisphosphonate azoté inhibant la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Aclasta[MC] est indiqué, à raison de 5 mg une fois par année, notamment, pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. D'autres médicaments sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments pour cette condition : l'alendronate (Fosamax[MC] et autres), le risédronate (Actonel[MC]) et l'étidronate en association avec le calcium (Didrocal[MC]). Aclasta[MC] est inscrit comme médicament d'exception pour le traitement de la maladie de Paget.

Valeur thérapeutique

Les données cliniques documentant l'efficacité de l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose proviennent des études HORIZON-PFT (Black 2007) et HORIZON-RFT (Lyles 2007). Il s'agit d'essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo d'une durée de trois ans. L'étude HORIZON-PFT vise à évaluer l'efficacité de l'acide zolédronique chez des femmes postménopausées avec une ostéoporose fracturaire. Les résultats démontrent qu'en comparaison avec le placebo, l'acide zolédronique réduit de 70 % l'incidence de nouvelle fracture vertébrale morphométrique. Il réduit également le risque de fracture de la hanche de 41 %. Quant à l'étude HORIZON-RFT, elle vise à déterminer l'efficacité de l'acide zolédronique à prévenir l'apparition de nouvelle fracture clinique chez des sujets ayant subi une réparation chirurgicale d'une fracture de la hanche. Les résultats démontrent que l'acide zolédronique, en comparaison avec le placebo, permet une réduction de 35 % du risque de nouvelle fracture.

Au regard de l'innocuité, l'acide zolédronique entraîne un syndrome grippal durant les trois premiers jours suivant la perfusion. L'incidence de cet effet indésirable est réduite par l'administration d'antipyrétiques en prévention. Dans l'étude HORIZON-PFT, l'acide zolédronique a entraîné plus de fibrillation auriculaire grave que le placebo. Par ailleurs, dans l'étude HORIZON-RFT, on a observé moins de décès dans le groupe de sujets recevant l'acide zolédronique.

Un essai randomisé et contrôlé avec un comparateur actif d'une durée de 52 semaines a été étudié (McLung 2006). Il vise à démontrer le non infériorité de l'acide zolédronique à la dose annuelle de 5 mg en perfusion intraveineuse avec l'alendronate à la dose de 70 mg par semaine, sur le maintien de la densité minérale osseuse chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. Les résultats démontrent que l'acide zolédronique est non inférieur à l'alendronate pour ce paramètre d'efficacité.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Compte tenu des bénéfices mis en évidence dans ces études, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix d'une fiole de 5 mg d'Aclasta[MC] est de 645 $ pour un coût de traitement annuel de 677 $. Ce coût est près de deux fois plus élevé que celui de la version générique de l'alendronate administré de façon hebdomadaire (343 $). De plus, le coût d'Aclasta[MC] est supérieur au coût annuel pondéré de l'ensemble des traitements oraux de bisphosphonates évalué à 541 $. Il est à noter que les coûts rapportés incluent la marge bénéficiaire du grossiste et les frais des services professionnels du pharmacien pour fins de comparaison.

Au point de vue pharmacoéconomique, comparativement aux bisphosphonates oraux administrés hebdomadairement, Aclasta[MC] présente des coûts par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) beaucoup trop élevés pour le considérer coût-efficace. D'ailleurs, pour plusieurs groupes d'âge étudiés, l'analyse montre que l'utilisation du produit entraîne des coûts additionnels en soins de santé, en absence d'une efficacité additionnelle pouvant les justifier. Toutefois, l'analyse pharmacoéconomique disponible ne tenait pas compte de l'adhésion aux différents traitements. Le Conseil juge que cet élément est important à considérer pour être en mesure d'évaluer adéquatement la relation entre le coût et l'efficacité d'Aclasta[MC] comparativement à celle des bisphosphonates oraux. Ainsi, considérant les données disponibles, le Conseil est d'avis que le produit ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Aclasta[MC] sur les listes de médicaments puisque les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés.

Principales références utilisées

- **Black DM, Delmas PD, Eastell R et coll.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med 2007; 356: 1809-22.
- **Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et coll.** Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Eng J Med 2007; 356: 1-11.
- **McClung M, Recker R, Miller P et coll.** Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 44: 122-8.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Actonel
Juin 2008 – Ostéoporose

Marque de commerce : Actonel
Dénomination commune : Risédronate
Fabricant : Procter & Gamble Pharmaceuticals
Forme : Comprimé
Teneur : 75 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

Le risédronate est un régulateur du métabolisme osseux de la classe des bisphosphonates, indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Santé Canada a émis un avis de conformité pour la nouvelle teneur de risédronate dosée à 75 mg par comprimé. Cette teneur s'administre selon une posologie mensuelle, soit un comprimé deux jours consécutifs par mois. Plusieurs formulations de bisphosphonates oraux sont inscrites sur les listes de médicaments. On retrouve, notamment, les formulations pour une administration quotidienne ou hebdomadaire de risédronate (Actonel[MC]) et d'alendronate (Fosamax[MC] et autres).

Valeur thérapeutique

L'étude de Delmas (publiée en ligne), qui présente des résultats préliminaires à un an, a comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux posologies différentes de risédronate chez des femmes postménopausées. Le devis de cette étude est élaboré pour documenter la non-infériorité du risédronate 75 mg, deux jours consécutifs par mois, comparativement au risédronate 5 mg une fois par jour. Les résultats démontrent que la formulation de risédronate 75 mg a un effet sur la densité minérale osseuse comparable à celle du risédronate 5 mg.

Concernant l'efficacité comparative du risédronate avec l'alendronate, seules des données sur les formulations hebdomadaires sont disponibles (Rosen 2005). Bien que les résultats montrent une meilleure efficacité de l'alendronate sur la densité minérale osseuse, aucune différence n'est observée sur l'incidence des fractures. Il est donc difficile d'évaluer l'impact clinique de ces résultats car l'objectif principal d'un traitement pour l'ostéoporose demeure la prévention des fractures. En l'absence d'études comparatives portant sur l'incidence des fractures, le Conseil juge qu'il est raisonnable de croire qu'un traitement hebdomadaire de risédronate et d'alendronate apportent les mêmes bénéfices cliniques chez la femme postménopausée atteinte d'ostéoporose. D'ailleurs, selon la documentation scientifique consultée, le risédronate et l'alendronate sont actuellement reconnus comme des traitements de première intention pour cette condition et ce, peu importe la teneur utilisée.

En conclusion, l'efficacité du risédronate 75 mg, administré deux jours consécutifs par mois, n'est pas inférieure à celle du risédronate 5 mg pris une fois par jour pour traiter l'ostéoporose postménopausique. Par ailleurs, le Conseil juge que le risédronate et l'alendronate, toutes teneurs confondues, procurent des bénéfices cliniques similaires. La valeur thérapeutique du risédronate 75 mg est donc adéquatement démontrée.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix d'un comprimé de risédronate 75 mg est de 18,97 $. Le coût annuel d'un traitement avec ce produit est moindre que celui des autres formulations de risédronate. Par contre, lorsqu'on le compare avec celui des versions génériques des différentes teneurs d'alendronate, il est plus élevé.

Du point de vue pharmacoéconomique, le risédronate 75 mg constitue une option coût-efficace par rapport à sa teneur de 5 mg, puisqu'il présente une efficacité similaire à un coût moindre. Par contre, il ne l'est pas par rapport à l'ensemble des teneurs du risédronate et de l'alendronate inscrites à la Liste de médicaments. En effet, pour une efficacité équivalente à celle de ces produits, le coût annuel de traitement du risédronate 75 mg, estimé à 571 $, est beaucoup plus élevé que celui de la version générique de l'alendronate 70 mg, qui correspond à 343 $. De plus, ce coût est supérieur au coût annuel pondéré des autres traitements, évalué à 541 $. Il est à noter que les coûts rapportés incluent la marge bénéficiaire du grossiste et les frais des services professionnels du pharmacien. Ainsi, selon le Conseil, le risédronate 75 mg ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En conséquence, compte tenu que les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Actonel[MC] 75 mg sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et coll.** Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: Efficacy and safety results. Osteoporos Int [Published Online 2007 Dec 18], DOI : 10.1007/s00198-007-0531-9.
- **Rosen CJ**, **Hochberg MC**, **Bonnick SL et coll.** Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. J Bone Miner Res 2005; 20(1): 141-51.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Advair et Symbicort
Juin 2008 – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Marques de commerce : Advair 125, Advair 250, Advair 100 Diskus, Advair 250 Diskus, Advair 500 Diskus
Dénomination commune : Salmétérol / fluticasone
Fabricant : GlaxoSmithKline

Marques de commerce : Symbicort 100 Turbuhaler, Symbicort 200 Turbuhaler
Dénomination commune : Formotérol / budésonide
Fabricant : AstraZeneca

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

Description des médicaments

Advair[MC] est une association en inhalation de salmétérol, un agoniste β_2 à longue action, et de fluticasone, un corticostéroïde. Pour sa part, Symbicort[MC] est constitué de formotérol, un agoniste β_2 à longue action et à début d'action rapide, associé à un corticostéroïde, le budésonide. Chacun des constituants de ces produits combinés est inscrit séparément sur les listes de médicaments. Advair[MC] Diskus[MC] 250 et 500 sont indiqués, chez les adultes, pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris l'emphysème et la bronchite chronique, lorsque l'utilisation d'une association médicamenteuse est jugée appropriée. Pour sa part, Symbicort[MC] n'a pas été approuvé au Canada pour cette indication.

La présente évaluation fait suite à la publication de nouvelles études portant sur le traitement de la MPOC et des recommandations de 2007 de la Société canadienne de thoracologie (SCT) relativement au traitement de cette maladie (O'Donnell 2007, O'Donnell 2008).

Valeur thérapeutique

Deux nouveaux essais cliniques randomisés et contrôlés portent sur l'association de salmétérol et de fluticasone. L'étude TORCH (Calverley 2007) vise à vérifier la réduction de la mortalité globale chez des personnes atteintes de MPOC modérée ou grave recevant Advair[MC] Diskus[MC] comparativement à chacun de ses constituants en monothérapie et au placebo, pour une période de trois ans. D'autres objectifs secondaires sont également considérés. Les résultats incluent notamment :

- une réduction du risque de mortalité globale des personnes recevant Advair[MC] Diskus[MC] de 17,5 % sur trois ans, comparativement aux personnes recevant le placebo. Toutefois, ce rapport de risque n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,052$) mais est bien prêt de l'être;
- une réduction statistiquement significative de la fréquence des exacerbations modérées ou graves liées à la MPOC d'environ 25 % et celles nécessitant une hospitalisation de 17 % est notée pour Advair[MC] Diskus[MC] par rapport au placebo chez des sujets avec un VEMS < 60 % de la valeur prédite;
- un risque accru de pneumonie d'environ 6 % est observé chez les sujets recevant un corticostéroïde en inhalation, seul ou en association, comparativement à ceux recevant du salmétérol ou un placebo.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Pour sa part, l'essai OPTIMAL (Aaron 2007) compare les thérapies suivantes : salmétérol et tiotropium, Advair[MC] et tiotropium, tiopropium seul. Il vise à vérifier l'amélioration des mesures cliniques, particulièrement quant à la proportion de personnes avec au moins une exacerbation à un an, chez des personnes atteintes de MPOC modérée ou grave. Les résultats révèlent, notamment, que l'ajout d'Advair[MC] au tiotropium diminue le risque d'hospitalisations reliées à une exacerbation grave chez des sujets avec un VEMS < 65 % et une histoire d'exacerbations comparativement au tiotropium ($p = 0,01$). Il faut noter que la nouvelle définition d'une MPOC modérée selon la SCT correspond à des valeurs de VEMS variant entre 50 % et 80 % de la valeur prédite.

Concernant Symbicort[MC], deux essais randomisés et contrôlés (Szafranski 2003, Calverley 2003) ont été réévalués. Les résultats démontrent la supériorité de l'efficacité de cette association par rapport au placebo, principalement en termes de prévention des exacerbations graves chez des sujets avec un VEMS < 50 %, après un an. Le Conseil déplore l'absence de données récentes portant sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de Symbicort[MC], particulièrement pour évaluer l'impact sur la fréquence et la gravité des exacerbations liées à la MPOC.

Toutefois, puisque les composantes des produits Symbicort[MC] appartiennent aux mêmes classes thérapeutiques que celles des produits Advair[MC], le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de ces deux associations en s'appuyant sur les données probantes disponibles actuellement pour ce dernier. Cela concerne la diminution des exacerbations, particulièrement celles nécessitant une hospitalisation, chez des personnes atteintes d'une MPOC modérée ou grave qui présentent une histoire d'exacerbations en dépit de l'utilisation régulière d'au moins un bronchodilatateur à longue action.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Utilisés pour le traitement de la MPOC, le coût mensuel des produits Advair[MC] varie de 96 $ à 134 $ en incluant le coût des services professionnels du pharmacien. Celui de Symbicort[MC] se situe entre 68 $ et 86 $. Ces coûts sont plus élevés que ceux de tous les autres bronchodilatateurs à longue durée d'action utilisés pour cette indication.

Des études pharmacoéconomiques publiées (Löfdahl 2005, Mayers 2007) et non publiées ont été analysées. La première révèle que Symbicort[MC] entraîne moins de coûts en soins de santé et permet d'éviter plus d'exacerbations comparativement au formotérol. Les deux autres analyses ont étudié l'ajout d'un corticostéroïde inhalé à un agoniste β_2 à longue action en inhalation selon divers stades de gravité de la maladie. Les résultats montrent que les associations sont des options coût-efficaces lorsqu'elles sont initiées chez les personnes atteintes de MPOC présentant une gravité de la maladie correspondant à un VEMS < 50 % de la valeur prédite. En effet, les économies notées pour diverses ressources de santé, telles que les visites à l'urgence et les hospitalisations, permettent d'obtenir des ratios coût-utilité jugés acceptables par le Conseil.

Considérant les résultats de ces analyses pharmacoéconomiques ainsi que ceux des études cliniques TORCH et OPTIMAL, le Conseil juge ces associations coût-efficaces chez un sous-groupe de personnes : soit celles atteintes de MPOC modérée ou grave qui présentent une histoire d'exacerbations fréquentes en dépit de l'utilisation régulière d'un bronchodilatateur en inhalation à longue durée d'action.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Considérations particulières

Outre une approche pharmacologique appropriée nécessaire pour le traitement de la MPOC symptomatique, les récentes recommandations de la Société canadienne de thoracologie réitèrent l'importance d'un diagnostic de la MPOC confirmé par spirométrie ainsi que l'intégration d'approches pharmacologiques et non pharmacologiques dans la prise en charge de cette maladie.

Il est opportun de rappeler que la cessation tabagique représente la seule intervention reconnue efficace pour réduire le risque de développer une MPOC et pour arrêter la progression de la maladie.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé des modifications à l'indication reconnue concernant le traitement de la MPOC aux listes de médicaments pour Advair[MC] et Symbicort[MC] comme suit :

- pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave pour lesquelles le contrôle ~~de la MPOC~~ **des symptômes** n'est pas atteint malgré l'utilisation en inhalation d'un agoniste $ß_2$ à courte action, d'un agoniste $ß_2$ à longue action et d'un anticholinergique;

- **pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, qui ont présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation d'au moins un bronchodilatateur à longue action.**

  Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, ou une visite médicale précipitée ou une hospitalisation.

Principales références utilisées

- **Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et coll.** Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2007; 146: 545-55.
- **Calverly PMA, Anderson JA, Celli B et coll.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2007; 356: 775-89.
- **Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et coll.** Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: 912-9.
- **O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J et coll.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. Can Respir J 2007; 14 (Suppl. B): 5B-32B.
- **O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. Can Respir J 2008; 15 (Suppl. A): 1A-8A.
- **Löfdahl CG, Ericson Å, Svensson K et coll.** Cost Effectiveness of budesonide / formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone. Pharmacoeconomics 2005; 23(4): 365-75.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

- **Mayers I, Jacobs P, Marciniuk DD et coll.** Association d'un β_2-agoniste à action prolongée (BAAP) et d'un corticostéroïde en comparaison à un BAAP seul contre la maladie pulmonaire obstructive chronique [Rapport technologique no 83]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007: 20 p.
- **Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et coll.** Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 74-81.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Atripla
Juin 2008 – Infection par le VIH

Marque de commerce : Atripla
Dénomination commune : Éfavirenz / emtricitabine / ténofovir
Fabricant : Bristol-Myers Squibb
Forme : Comprimé
Teneur : 600 mg - 200 mg - 300 mg

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

Atripla[MC] est une combinaison fixe de trois antirétroviraux : l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir. Les trois composantes sont inscrites sur les listes : l'éfavirenz (Sustiva[MC]) et l'association emtricitabine / ténofovir (Truvada[MC]). Atripla[MC] est indiqué pour être utilisé seul en tant que traitement complet ou en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte.

Valeur thérapeutique

La bioéquivalence d'Atripla[MC] et de ses différentes composantes administrées séparément a été évaluée chez des sujets sains. Les résultats de cette étude montrent, selon les standards de Santé Canada, que le comprimé d'association Atripla[MC] est de biodisponibilité comparable à celle de ses composantes.

Pour sa part, l'efficacité d'Atripla[MC] est documentée par un essai clinique randomisé et contrôlé (Gallant 2006) ainsi que l'étude de suivi (Pozniak 2006) qui visent à démontrer la non-infériorité de la combinaison éfavirenz / emtricitabine / ténofovir avec la combinaison éfavirenz / lamivudine / zidovudine. L'étude porte sur des sujets infectés par le VIH non préalablement traités par des antirétroviraux. Les résultats démontrent que l'efficacité d'Atripla[MC] n'est pas inférieure à celle du comparateur étudié. Les données de l'extension confirment le maintien de la suppression virologique et de l'augmentation du nombre de cellules CD4 à 96 semaines.

En somme, les résultats cliniques démontrent qu'Atripla[MC] est d'efficacité non inférieure à celle d'une autre trithérapie antirétrovirale préconisée pour le traitement de l'infection par le VIH. La bioéquivalence d'Atripla[MC] avec ses composantes prises séparément a aussi été démontrée. Par ailleurs, étant donné que le succès thérapeutique repose sur une bonne adhésion au traitement, particulièrement pour le traitement de l'infection par le VIH, l'option de première intention en un seul comprimé par jour simplifie le traitement.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel de traitement de l'infection par le VIH avec Atripla[MC] est de 1 166 $. Ce coût est légèrement inférieur à celui de la trithérapie associant Truvada[MC] et l'éfavirenz qui s'élève à 1 179 $ par mois. Toutefois, le ténofovir figurant parmi les agents les plus coûteux de sa classe, toute association l'incluant s'avère parmi les plus chères. Atripla[MC] rencontre néanmoins les critères économique et pharmacoéconomique.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Conclusion

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

Principales références utilisées

- **Gallant JE**, **DeJesus E**, **Arribas JR et coll.** Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354(3): 251-60.
- **Pozniak AL**, **Gallant JE**, **DeJesus E et coll.** Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes-a 96-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43(5): 535-40.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Campral
Juin 2008 – Maintien de l'abstinence alcoolique

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

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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 essais randomisés et contrôlés ont été étudiés au cours de l'évaluation antérieure. Ils 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 certaines de ces études témoignent de bénéfices cliniques modestes et d'autres ne démontrent pas de différence comparativement au placebo. Les résultats discordants de ces études et le manque de puissance de certaines d'entre elles justifient le recours à des méta-analyses dans le but de faire la lumière sur l'efficacité de l'acamprosate.

Trois méta-analyses ont été évaluées (Rösner 2008, Bouza 2004, Mann 2004). Elles ont pour but notamment d'établir le profil d'efficacité de l'acamprosate pour le traitement de la dépendance alcoolique. Les résultats de ces méta-analyses démontrent que l'acamprosate est plus efficace que le placebo quant au maintien de l'abstinence à l'alcool, sur la base du pourcentage de personnes abstinentes et de la durée de l'abstinence. L'acamprosate permet également de réduire le risque de retour à une forte consommation.

Le Conseil juge que ces trois méta-analyses sont de bonne qualité. Ainsi, comme leurs résultats concordent, il est d'avis que l'acamprosate améliore le pourcentage d'abstinence à l'alcool chez les personnes dépendantes à l'alcool abstinentes au moment de débuter le traitement et qui bénéficient d'un programme structuré d'abstinence, mais de façon modeste.

Aspects économique et pharmacoéconomique

L'acamprosate est disponible en comprimé de 333 mg au coût de 0,80 $. À la dose de 666 mg trois fois par jour, le coût mensuel de traitement est de 144 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'acamprosate, en appoint à un soutien psychosocial, constitue une option coût-efficace par rapport à un soutien psychosocial sans pharmacothérapie. En effet, selon une analyse économique effectuée par le Conseil basée sur les résultats de la méta-analyse

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

de Mann, il en coûterait environ 12 400 $ pour qu'une personne de plus demeure abstinente pendant un an (NNT = 7). Ce coût est inférieur au fardeau de la dépendance alcoolique qui était estimé à 23 000 $ par personne souffrant de ce trouble en 2002, selon les données du Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies (2006) et de Statistique Canada (2004). De plus, l'évaluation de Poldrugo (2005), qui rapporte les conclusions des études pharmacoéconomiques européennes publiées, montre que les personnes prenant de l'acamprosate entraînent des coûts moins élevés au système de santé. Ainsi, l'acamprosate 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 Campral[MC] à titre de médicament d'exception sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- pour le maintien de l'abstinence chez les personnes souffrant de dépendance alcoolique qui sont abstinentes à l'alcool depuis au moins 5 jours et qui font partie d'un programme de prise en charge complet axé sur l'abstinence à l'alcool.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois. Lors des demandes de poursuite de traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique défini par le maintien de l'abstinence alcoolique. La durée maximale totale du traitement est de 12 mois.

Principales références utilisées

- **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.
- **Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies.** (Page consultée le 26 mars 2008). Les coûts de l'abus de substances au Canada 2002. Mars 2006. [En ligne]. Adresse URL : http://www.ccsa.ca
- **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.
- **Poldrugo F, Haeger D, Compte S et coll.** A critical review of pharmacoeconomic studies of acamprosate. Alcohol Alcohol 2005; 40(5): 422-30.
- **Rösner S, Leucht S, Lehert P et coll.** Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking : evidence from meta-analysis with unreported outcomes. J Psychopharmacol 2008; 22(1): 11-23.
- **Statistique Canada.** (Page consultée le 26 mars 2008). Dépendance à l'alcool et aux drogues illicites. 2004. [En ligne]. Adresse URL : http://www.statcan.ca

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Cancidas
Juin 2008 – Candidose invasive

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

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

Description du médicament

La caspofongine est un antifongique à large spectre de la classe des échinocandines. Elle est inscrite depuis juin 2003 à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, entre autres pour le traitement de la candidose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au fluconazole et à une formulation d'amphotéricine B. Le Conseil a initié des travaux d'évaluation du dossier de la caspofongine afin de mettre à jour cette indication reconnue.

Valeur thérapeutique

Le Conseil a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la caspofongine pour le traitement de la candidose invasive. Les résultats des études démontraient qu'elle est un choix de traitement efficace chez les patients atteints de candidose invasive, au même titre que l'amphotéricine B désoxycholate et le fluconazole. L'utilisation de l'amphotéricine B désoxycholate est cependant limitée par de nombreux effets indésirables. Notons les effets reliés à la vitesse d'administration, les désordres électrolytiques et la néphrotoxicité. En présence d'un échec, d'une intolérance, d'une contre-indication ou d'une probabilité importante de résistance au fluconazole, les préparations phospholipidiques d'amphotéricine B ou les échinocandines sont de plus en plus utilisées. L'indication reconnue de la caspofongine requiert actuellement l'utilisation préalable des formulations d'amphotéricine B. L'application de cette indication entraîne donc l'usage des préparations phospholipidiques d'amphotéricine B, beaucoup plus coûteuses. À la lumière de ces faits, le Conseil juge qu'une modification de l'indication reconnue de la caspofongine s'impose.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement de 14 jours avec la caspofongine est de 3 108 $. Ce coût est supérieur à celui du fluconazole mais nettement moindre que celui des préparations phospholipidiques d'amphotéricine B. Considérant les données économiques disponibles, le Conseil est d'avis que la modification des conditions de paiement permet toujours 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 la candidose invasive comme suit :

- pour le traitement de la candidose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au fluconazole ~~et à une formulation d'amphotéricine B~~.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Principales références utilisées

- **Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et coll.** Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Cubicin

Juin 2008 – Infection compliquée de la peau et des tissus mous et bactériémie à *S. aureus*

Marque de commerce : Cubicin
Dénomination commune : Daptomycine
Fabricant : Oryx Pharmaceuticals
Forme : Poudre injectable intraveineuse
Teneur : 500 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

La daptomycine est un antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques. Elle cause la mort des bactéries Gram positif en altérant les fonctions de la cellule. Cubicin[MC] est indiqué au Canada chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous, causées par les souches susceptibles des micro-organismes Gram positif suivants : *S. aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*;
- infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *S. aureus*, causées par les souches sensibles et résistantes à la méthicilline.

Plusieurs antibiotiques utilisés pour ces indications sont inscrits sur les listes de médicaments. Citons, par exemple, la cloxacilline pour les infections à *S. aureus* sensible à la méthicilline ou la vancomycine et le linézolide (Zyvoxam[MC]) pour les infections à *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

Valeur thérapeutique

Le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous avec la daptomycine est documenté par l'étude d'Arbeit (2004). Cet essai randomisé et contrôlé de non-infériorité est conçu pour comparer l'efficacité de la daptomycine à celle d'une antibiothérapie conventionnelle. Les sujets sélectionnés pour recevoir l'antibiothérapie conventionnelle ont reçu une pénicilline résistante aux pénicillinases (comme de la cloxacilline) ou la vancomycine. Les résultats observés au regard du succès global démontrent la non-infériorité de la daptomycine par rapport aux pénicillines résistantes aux pénicillinases ou à la vancomycine. Cependant, lorsque l'infection est causée par le SARM, les critères de non-infériorité ne sont pas rencontrés. Ce fait s'explique probablement par le faible nombre de sujets présentant une telle infection, qui ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante pour évaluer adéquatement l'efficacité de la daptomycine contre cette souche.

L'utilisation de la daptomycine comme traitement de la bactériémie à *S. aureus* est évaluée par l'étude randomisée et contrôlée de Fowler (2006). Le but est de documenter la non-infériorité de la daptomycine comparativement à une antibiothérapie conventionnelle, qui est une pénicilline résistante aux pénicillinases ou la vancomycine. La proportion de sujets présentant un succès global avec la daptomycine est comparable à celle des agents de comparaison et la différence entre les deux traitements rencontre les critères de non-infériorité. Cependant, ces derniers ne sont pas atteints pour plusieurs objectifs secondaires, tel le succès chez les personnes atteintes d'une endocardite

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

infectieuse droite. Les résultats obtenus par rapport à ces objectifs doivent être interprétés avec précaution en raison des limites imposées par les analyses de sous-groupes. On constate, en effet, que le nombre de sujets répartis dans chacun des sous-groupes ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante pour établir des conclusions définitives. Il est donc difficile d'évaluer les bénéfices réels en présence d'une souche résistante à la méthicilline ou d'une endocardite infectieuse droite.

En résumé, les résultats de ces études démontrent la non-infériorité de la daptomycine comparativement aux pénicillines résistantes aux pénicillinases ou à la vancomycine pour traiter les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que les bactériémies à *S. aureus*. Le Conseil reconnaît donc la valeur thérapeutique de la daptomycine pour ces indications. Toutefois, il juge que la démonstration de l'efficacité de la daptomycine spécifiquement pour une infection à SARM ou pour une endocardite infectieuse droite n'est pas satisfaisante.

Aspects économique et pharmacoéconomique

La daptomycine est disponible uniquement pour une administration parentérale. Le prix d'une fiole de 500 mg de ce médicament est de 165 $. Le traitement d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous par la daptomycine à une dose de 4 mg/ kg/ jour coûte 660 $ pour une durée moyenne de sept jours. Le coût d'un traitement de 14 jours avec la daptomycine à raison d'une dose de 6 mg/ kg/ jour pour une bactériémie à *S. aureus* est de 1 980 $. En présence d'une souche sensible à la méthicilline, ces coûts sont supérieurs à ceux de la cloxacilline et de la céfazoline. Ainsi, d'un point de vue pharmacoéconomique, la daptomycine ne représente pas une option de traitement coût-efficace lorsque la souche est sensible à la méthicilline. Il est à noter que les comparateurs choisis pour évaluer la justesse du prix sont ceux utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries Gram positif excluant le SARM puisque la valeur thérapeutique de la daptomycine n'est pas clairement établie pour le traitement de ce dernier. Par conséquent, la vancomycine, le linézolide, la quinupristine/dalfopristine et la tigécycline, généralement utilisés contre le SARM, n'ont pas été considérés comme traitements comparateurs.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Cubicin[MC] aux listes de médicaments puisque les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés pour traiter les infections causées par un *S. aureus* sensible à la méthicilline.

Principales références utilisées

- **Arbeit RD, Maki D, Tally FP et coll.** The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38: 1673-81.
- **Fowler VG, Boucher HW, Corey GR et coll.** Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653-65.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Cymbalta
Juin 2008 – douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique (DNDP)

Marque de commerce : Cymbalta
Dénomination commune : Duloxétine
Fabricant : Lilly
Forme : Capsule longue action
Teneurs : 30 mg et 60 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

La duloxétine fait partie de la classe des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, deux neurotransmetteurs qui contribuent à moduler les voies descendantes d'inhibition de la douleur dans le cerveau et la moelle épinière. Cymbalta[MC] est indiqué pour le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique (DNDP). Il a aussi reçu un avis de conformité de Santé Canada pour le traitement de la dépression majeure. Plusieurs autres médicaments sont actuellement utilisés pour le traitement de la DNDP, cependant, seule la prégabaline est homologuée pour le traitement de cette condition médicale.

Valeur thérapeutique

Trois essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo documentent l'efficacité de la duloxétine sur une courte durée (12 semaines) chez des adultes souffrant de DNDP (Wernicke 2004, Raskin 2005, Goldstein 2005). Le paramètre d'évaluation primaire est le score hebdomadaire moyen de la douleur sur l'échelle de Likert, échelle dont le score varie de 0 à 10. Les résultats démontrent que la duloxétine est d'efficacité supérieure à celle du placebo pour le soulagement de la DNDP. Le bénéfice mesuré est statistiquement significatif mais cliniquement modeste, soit une variation de -0,90 à -1,32 point avec la duloxétine 60 mg par rapport au placebo. Une réduction de 50 % de la douleur a été notée chez la moitié des sujets recevant le traitement actif comparativement au quart des patients recevant le placebo (NNT = 4).

Le Conseil déplore l'absence d'une étude comparative avec un traitement actif particulièrement avec la prégabaline. Cependant, aux doses thérapeutiques recommandées, l'impact sur le score hebdomadaire moyen de la douleur et le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets indésirables pour la duloxétine et la prégabaline semblent comparables. Mentionnons qu'il n'y a pas d'étude sur la combinaison de la duloxétine et de la prégabaline.

Par ailleurs, aucune documentation n'est disponible sur l'utilisation de la duloxétine pour le traitement d'autres types de douleur. De plus, le Conseil procède actuellement à l'évaluation de la duloxétine pour le traitement de la dépression. C'est pourquoi actuellement, le Conseil ne reconnaît la valeur thérapeutique de Cymbalta[MC] que pour le traitement de la DNDP.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de traitement mensuel par la duloxétine pour la DNDP est de 107 $. Il est inférieur à celui de la prégabaline qui est de 139 $. Toutefois, le coût est supérieur à celui des antidépresseurs tricycliques et des anticonvulsivants utilisés pour le traitement de la DNDP.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

D'un point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée a été analysée. Elle avait pour objectif de positionner la duloxétine dans la séquence habituelle de traitement de la DNDP, incluant l'amitriptyline, la gabapentine et l'oxycodone. Le ratio coût-utilité de la séquence avec la duloxétine en première intention est élevé par rapport à celui de la séquence sans cette dernière. La séquence de traitement utilisant la duloxétine en deuxième intention, suite aux antidépresseurs tricycliques, est la plus favorable. Toutefois, pour des considérations relatives à l'innocuité avec les antidépresseurs tricycliques le Conseil a souhaité ne pas privilégier l'une ou l'autre des options de traitement. Finalement, il est important de considérer la prégabaline déjà inscrite aux listes à un prix plus élevé que celui de la duloxétine. Dans ce contexte, le Conseil est d'avis que la duloxétine 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 Cymbalta[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- pour le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique.

Principales références utilisées

- **Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et coll.** Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-18.
- **Raskin J, Pritchett YL, Wang F et coll.** A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6(5): 346-56.
- **Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et coll.** A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67(8): 1411-20.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Enbrel, Enbrel SureClick et Remicade
Juin 2008 – Psoriasis en plaques

Marques de commerce : Enbrel et Enbrel SureClick
Dénomination commune : Étanercept
Fabricant : Amgen

Marque de commerce : Remicade
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Schering

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

Description du médicament

L'étanercept et l'infliximab sont des agents modulateurs de la réponse biologique qui inhibent l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Ce dernier est impliqué dans le développement des maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. L'étanercept et l'infliximab sont indiqués pour le traitement des adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques chronique et candidats à un traitement systémique ou de la photothérapie.

Depuis juin 2007, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'étanercept et de l'infliximab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave. Des nouvelles données ont permis la réévaluation de ces agents avec pour but de préciser une population pour laquelle leur utilisation est coût-efficace.

Valeur thérapeutique

Le Conseil considère que la combinaison des résultats de plusieurs outils de mesure, plutôt que le résultat d'un seul, permet de sélectionner les personnes qui bénéficieront le plus d'une thérapie par des agents biologiques. En se basant sur des données probantes, les outils validés suivants sont retenus :

- l'index PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Il s'agit d'une échelle d'appréciation de l'étendue, de l'aspect et de la localisation des lésions qui prend aussi en compte l'érythème et la desquamation. Sur un total de 72 points, un PASI de 20 points ou plus correspond à une forme très sévère de psoriasis;
- le questionnaire DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Il a été développé pour mesurer l'impact d'une maladie dermatologique sur la qualité de vie et le fonctionnement des personnes atteintes. Il compte 10 questions pour un maximum de 30 points, un score élevé indiquant que la personne est très affectée par sa condition.

En plus de ces outils, le Conseil juge que des plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale, bien qu'elles ne s'étendent pas toujours sur une grande surface, peuvent influencer significativement le fonctionnement ainsi que la qualité de vie des individus. Finalement, ces agents doivent être réservés à des situations de dernier recours, lorsque la photothérapie et les traitements systémiques usuels n'ont pas permis un contrôle adéquat de la maladie.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Bien que le Conseil reconnaisse que le questionnaire DLQI procure une mesure subjective, cet outil peut être utilisé à des fins de sélection lorsqu'il est combiné au PASI. Dans ce contexte, il permet d'identifier des personnes qui souffrent de limitations sociales et fonctionnelles significatives, en raison de lésions importantes.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Pour le traitement du psoriasis, la dose d'étanercept est de 50 mg deux fois par semaine pendant douze semaines puis de 50 mg une ou deux fois par semaine. Le coût annuel de traitement varie de 21 505 $ à 34 945 $ la première année et de 17 472 $ à 34 945 $ les années subséquentes. Quant à l'infliximab, la dose recommandée est de 5 mg/kg sous forme de perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis aux huit semaines, ce qui correspond à un coût annuel de 30 080 $ la première année et de 24 440 $ les années subséquentes pour une personne de 80 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil juge qu'il est pertinent de considérer la perte de productivité des personnes atteintes de psoriasis. Par conséquent, de nouvelles analyses pharmacoéconomiques réalisées dans une perspective sociétale ont été privilégiées. Après analyse et modification par le Conseil, les nouveaux résultats permettent d'identifier une population chez laquelle les médicaments sont coût-efficaces. Il s'agit d'un sous-groupe de sujets dont la gravité de la maladie est caractérisée par un index PASI ≥ 15 et un résultat au questionnaire DLQI ≥ 15. Chez cette population, l'utilisation de l'étanercept ou de l'infliximab entraîne alors des coûts additionnels en soins de santé qui sont justifiés par un gain en année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Notons que ces individus sont plus gravement atteints que l'ensemble des sujets présents dans les études cliniques évaluant l'efficacité des médicaments. Par conséquent, le Conseil conclut que, pour cette population, l'étanercept et l'infliximab rencontrent les critères économique et pharmacoéconomique.

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 Enbrel[MC] et Remicade[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments soit :

- pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;

    et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);

    et
  - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;

    et

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

- lorsqu'un traitement avec deux agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces deux agents doivent être:
  - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
    ou
  - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 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 amélioration d'au moins 75 % du score PASI;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
  ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données pour un maximum de 50 mg 2 fois par semaine.

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

Principales références utilisées

- **Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R et coll.** Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: Budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness. [Technology report number 97]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007: 40 p.
- **Woolacott N, Hawkins N, Mason A et coll.** Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess 2006; 10(46): 252 p.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Eraxis
Juin 2008 – Candidémie et candidose invasive

Marque de commerce : Eraxis
Dénomination commune : Anidulafungine
Fabricant : Pfizer
Forme : Poudre injectable intraveineuse
Teneur : 100 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

L'anidulafungine est un nouvel antifongique de la classe des échinocandines. Son spectre d'action couvre la plupart des espèces de *Candida* et d'*Aspergillus,* incluant celles résistantes au fluconazole. Eraxis[MC] a obtenu un avis de conformité de Santé Canada pour le traitement de la candidémie et d'autres formes de candidose invasive chez les adultes non neutropéniques. Différents médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour ces indications tel la caspofongine (Cancidas[MC]) inscrite comme médicament d'exception.

Valeur thérapeutique

L'étude multicentrique de Reboli (2007) est un essai randomisé et contrôlé qui a pour but d'établir la non-infériorité ainsi que la supériorité de l'anidulafungine contre le fluconazole. Il porte sur des individus atteints d'une candidémie ou d'une autre forme de candidose invasive dont la presque totalité de la population est immunocompétente. À la fin des traitements antifongiques intraveineux, la réponse globale est supérieure lorsque l'anidulafungine est utilisée. À la lumière des résultats obtenus, les auteurs concluent à la non-infériorité de l'anidulafungine comparativement au fluconazole ainsi qu'à sa supériorité. Cependant, le Conseil est d'avis que seule la non-infériorité peut être confirmée. En effet, l'analyse des données de chacun des centres participant à l'étude démontre que les résultats observés dans l'un des centres ont contribué largement à la différence statistique entre l'anidulafungine et le fluconazole. En excluant les données des 25 sujets de ce centre, les critères de supériorité ne sont pas rencontrés. D'ailleurs, la *Food and Drug administration* (FDA) a émis les mêmes réserves concernant ce point.

En résumé, les résultats de cette étude permettent au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de l'anidulafungine. Ce médicament est jugé non inférieur au fluconazole pour traiter une candidémie ou une candidose invasive chez une population immunocompétente.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix d'une fiole de 100 mg d'anidulafungine est près de 202 $. Le coût de traitement avec ce médicament, utilisé à une dose de 200 mg le premier jour suivi d'une dose de 100 mg pendant 13 jours, est de 3 027 $. Ce coût est légèrement supérieur à celui de la micafungine, comparable à celui de la caspofongine et plus élevé que celui du fluconazole intraveineux, son comparateur dans l'étude principale.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Du point de vue pharmacoéconomique, l'anidulafungine ne constitue pas une option coût-efficace, puisqu'elle offre une efficacité comparable à celle du fluconazole pour un coût de traitement plus élevé. Ainsi, l'anidulafungine ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

Puisque les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas rencontrés, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Eraxis[MC] sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et coll**. Anidulafungine versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007; 356(24): 2472-82.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Formules nutritives
Juin 2008 – Réévaluation

Dénominations communes : Formules nutritives monomériques, polymériques avec résidus, polymériques restreintes en résidus, semi-élémentaires

Formes : Liquide et poudre

Modification d'une dénomination commune

Le Conseil, assisté d'un groupe d'experts en nutrition, a procédé à la réévaluation de l'ensemble des formules nutritives polymériques avec résidus, polymériques restreintes en résidus et monomériques. Cette révision a été faite particulièrement au regard de deux éléments distincts : l'aspect économique et la classification des produits. Les indications reconnues pour le paiement n'ont pas fait l'objet d'une révision au cours de ces travaux.

Aspect économique

Le Conseil a établi une méthode d'évaluation des prix des formules nutritives. Le coût de chaque formule est calculé par kilocalorie, pour chacun des formats disponibles. Ce coût est ensuite comparé entre les différents formats d'un même produit. De plus, pour chacune des catégories de formules nutritives, les produits sont regroupés avec leurs comparateurs les plus appropriés et ils sont ensuite comparés entre eux.

Le Conseil a également évalué la pertinence d'accorder un coût plus élevé pour les systèmes d'alimentation fermés (1 L et 1,5 L) comparativement aux systèmes ouverts (canettes de 235 mL à 250 mL), à la lumière des résultats des études cliniques disponibles. Il ressort que les bénéfices cliniques des systèmes fermés n'ont pas été démontrés dans la documentation scientifique. Par ailleurs, il n'a pas été démontré que ces systèmes ont un coût de production supérieur à celui des canettes. En tenant compte de ces constats, le Conseil estime que le coût par kilocalorie d'une formule nutritive doit être le même pour tous les formats et ce, quel que soit le type de système en cause.

Les fabricants de formules nutritives ont été invités à justifier ou à réviser les prix de certains produits. C'est pourquoi plusieurs baisses de prix de formules nutritives apparaissent à la mise à jour de juin 2008 de la Liste de médicaments.

Classification

Certaines formules nutritives, qui ne sont pas complètement composées de protéines hydrolysées, étaient classées dans la catégorie des formules nutritives monomériques. Conformément à la classification utilisée dans le manuel de l'Ordre professionnel des diététistes du Québec (OPDQ), le Conseil a établi que ces formules nutritives seront dorénavant classées dans une catégorie dite « semi-élémentaire ».

Conclusion

Le Conseil a recommandé que les produits suivants soient désormais classés sous la dénomination commune « FORMULES NUTRITIVES – SEMI-ÉLÉMENTAIRES » avec les mêmes indications reconnues que celles des formules nutritives monomériques :

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

- Optimental[MC]
- Perative[MC]
- Peptamen[MC], Peptamen[MC] AF, Peptamen[MC] 1.5, Peptamen[MC] Junior, Peptamen[MC] avec Prebio 1
- Peptinex[MC], Peptinex[MC] DT, Peptinex[MC] DT Pédiatrique, Peptinex[MC] 1.5
- Vital[MC] HN

Le Conseil a également recommandé que les produits suivants conservent la dénomination commune « FORMULES NUTRITIVES – MONOMÉRIQUES » :

- Tolerex[MC]
- Vivonex[MC] Pediatrique, Vivonex[MC] Plus, Vivonex[MC] T.E.N.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Frova
Juin 2008 – Migraine

Marque de commerce : Frova
Dénomination commune : Frovatriptan
Fabricant : Teva
Forme : Comprimé
Teneur : 2,5 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le frovatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine du type 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} (triptan). Frova[MC] est indiqué pour le traitement aigu des crises migraineuses, avec ou sans aura, chez l'adulte. Six triptans sont déjà inscrits sur les listes de médicaments sans restriction. Il s'agit du sumatriptan (Imitrex[MC] et autres), de l'almotriptan (Axert[MC]), de l'élétriptan (Relpax[MC]), du naratriptan (Amerge[MC]), du rizatriptan (Maxalt[MC]) et du zolmitriptan (Zomig[MC]).

Valeur thérapeutique

L'efficacité et l'innocuité du frovatriptan reposent sur les résultats de deux études. Il s'agit d'essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo (Ryan 2002, Cady 2004), de courte durée, soit sur une période de 8 semaines à 12 semaines. Ils portent sur des adultes ayant reçu un diagnostic de migraine, avec ou sans aura, selon les critères de l'*International Headache Society Classification.* Les résultats de ces études, obtenus à l'aide d'indicateurs reconnus, démontrent que le frovatriptan est plus efficace que le placebo quant au soulagement de la céphalée, deux heures et quatre heures après la prise du médicament. Le taux de récurrence dans les 24 heures suivant la première dose a été inférieur à celui du placebo, mais de façon non significative. Il est difficile de se prononcer sur le profil d'innocuité, celui-ci étant peu documenté.

Le Conseil déplore l'absence d'une étude qui permettrait d'obtenir des données comparant l'efficacité du frovatriptan à celle d'autres triptans. De plus, une méta-analyse (Adelman 2003), utilisant des données de 27 essais cliniques, indique que le frovatriptan serait le moins efficace de tous les triptans par rapport au placebo pour le contrôle de la douleur après deux heures, ce qui est généralement reconnu comme critère d'efficacité primaire.

Conclusion

En conséquence, le Conseil considère que Frova[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

- **Adelman JU, Belsey J.** Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. J Managed Care Pharm 2003; 9(1): 45-52.
- **Cady R, Elkind A, Goldstein J et coll**. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. Curr Med Res Opin 2004; 20(9): 1465-72.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

- **Ryan R, Géraud G, Goldstein J et coll.** Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. Headache 2002; 42 [suppl 2]: S84-92.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Invega
Juin 2008 – Schizophrénie

Marque de commerce : Invega
Dénomination commune : Palipéridone
Fabricant : Janssen-Ortho
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 3 mg, 6 mg et 9 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Invega[MC] est un antipsychotique de seconde génération. Il constitue le principal métabolite de la rispéridone. Il agit comme un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et dopaminergiques D_2 à action centrale comme la substance-mère. Malgré leur différence quant à leur affinité pour certains récepteurs, la palipéridone et la rispéridone possèdent des profils pharmacologiques similaires. La palipéridone est présentée sous forme d'un comprimé à libération osmotique (OROS), laquelle en fait une formulation à longue durée d'action. Invega[MC] est indiqué pour le traitement de la schizophrénie. D'autres antipsychotiques atypiques sont inscrits sur les listes de médicaments notamment l'olanzapine (Zyprexa[MC] et autre), la rispéridone (Risperdal[MC] et autres) et la quétiapine (Seroquel[MC]).

Valeur thérapeutique

L'efficacité de la palipéridone est documentée par trois essais cliniques (Davidson 2007, Kane 2007, Marder 2007) randomisés et contrôlés d'une durée de six semaines. Ils présentent un même type de devis : les sujets sont assignés à recevoir de la palipéridone à des doses variant de 3 mg à 15 mg une fois par jour ou un placebo. Les résultats cliniques montrent qu'à l'égard d'un large éventail de symptômes de la schizophrénie, y compris les symptômes positifs, les symptômes négatifs tels l'agressivité, l'hostilité et la désorganisation, on note un effet bénéfique de la palipéridone comparativement au placebo. On retrouve également dans ces études, un groupe de sujets traités par l'olanzapine 10 mg. Les résultats suggèrent que l'ampleur des bénéfices serait semblable pour la palipéridone aux différents dosages de 6 mg à 12 mg et pour l'olanzapine 10 mg. Il faut toutefois noter que la dose d'olanzapine 10 mg est insuffisante pour bon nombre d'individus souffrant de schizophrénie. De surcroît, la présence du groupe recevant l'olanzapine n'avait pas pour objectif de comparer son efficacité avec celle de la palipéridone. D'ailleurs, aucune analyse statistique ne soutient la comparaison.

Un autre essai clinique (Kramer 2007) a pour but d'évaluer l'efficacité de la palipéridone pour prévenir les récidives, notamment l'occurrence de nouveaux symptômes de schizophrénie à long terme. Les résultats montrent que le délai de récidive est significativement plus long avec la palipéridone qu'avec le placebo. Cependant, cette étude présente un devis particulier. Les sujets, déjà stabilisés par un traitement actif, sont soudainement assignés aléatoirement à recevoir un placebo ou rester sous ce traitement actif. Cette étude est considérée par certains comme provocant des récidives, plutôt qu'une étude de prévention des rechutes.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

En conclusion, le Conseil déplore l'absence d'un essai clinique permettant une comparaison appropriée de la palipéridone avec un traitement actif. Il juge ces données essentielles pour apprécier adéquatement l'efficacité et l'innocuité du produit. En conséquence, la démonstration de la valeur thérapeutique n'est pas à la satisfaction du Conseil.

Conclusion

Ainsi, le Conseil considère qu'Invega[MC] ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il a recommandé de ne pas l'inscrire sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Davidson M, Emsley R, Kramer M et coll.** Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res 2007; 93(1-3): 117-30.
- **Kane J, Canas F, Kramer M et coll.** Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr Res 2007; 90(1-3): 147-61.
- **Kramer M, Simpson G, Maciulis M et coll.** Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(1): 6-14.
- **Marder SR, Kramer M, Ford L et coll.** Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 2007; 15; 62(12): 1363-70.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Mycamine
Juin 2008 – Candidémie et candidose invasive

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

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

Description du médicament

La micafungine est un antifongique appartenant à la classe des échinocandines. Elle a obtenu un avis de conformité de Santé Canada pour le traitement de la candidose œsophagienne et pour la prévention des infections à *Candida*. La présente évaluation concerne le traitement de la candidémie et de la candidose invasive bien que ces indications ne sont pas encore reconnues au Canada. Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour traiter ces infections. Certains sont inscrits à la section régulière des listes, par exemple le fluconazole (Diflucan[MC] et autres) ou d'autres à la section des médicaments d'exception comme la caspofongine (Cancidas[MC]).

Valeur thérapeutique

Les études de Pappas (2007) et de Kuse (2007) sont des essais contrôlés et randomisés dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de la micafungine à celle d'un traitement actif chez des individus atteints d'une candidémie ou d'une autre forme de candidose invasive. Le devis de ces études est conçu pour évaluer la non-infériorité de la micafungine avec les traitements comparateurs.

Dans le cadre de l'essai de Pappas, deux dosages (100 mg et 150 mg) de micafungine sont comparés à une posologie usuelle de caspofongine. Pour sa part, l'étude de Kuse vise à comparer l'efficacité de la micafungine à une dose de 100 mg par jour à celle de l'AmBisome[MC] à une dose quotidienne de 3 mg/kg. Les résultats au regard du succès clinique global montrent que la micafungine est non inférieure aux traitements comparateurs et ce, pour les deux études. De plus, les résultats obtenus avec l'utilisation de la micafungine à une dose de 150 mg sont comparables ou inférieurs à ceux de la dose de 100 mg. Concernant l'innocuité, la micafungine est aussi bien tolérée que la caspofongine mais cause moins d'effets indésirables sérieux que l'AmBisome[MC].

Par ailleurs, les traitements de premier recours reconnus pour traiter la candidose invasive, incluant la candidémie, sont actuellement le fluconazole, les formulations d'amphotéricine B et les échinocandines comme le recommande l' *Infectious Disease Society of America* (2004). Il est à noter que l'utilisation de l'amphotéricine B désoxycholate est limitée par de nombreux effets indésirables. Notons les effets reliés à la vitesse d'administration, les désordres électrolytiques et la néphrotoxicité. En présence d'un échec, d'une intolérance, d'une contre-indication ou d'une probabilité importante de résistance au fluconazole, les préparations phospholipidiques d'amphotéricine B ou les échinocandines sont de plus en plus utilisées. Ces molécules sont des choix de traitement adéquats et efficaces pour traiter la candidose invasive.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

En conclusion, les résultats de ces études démontrent que la micafungine n'est pas inférieure à la caspofongine et l'AmBisome[MC] pour traiter les candidoses invasives. Ainsi, le Conseil estime que la valeur thérapeutique de la micafungine est adéquatement démontrée pour cette indication. De plus, il reconnaît que l'utilisation du fluconazole, des échinocandines et des préparations phospholipidiques d'amphotéricine B est plus répandue en raison d'un profil d'effets indésirables plus favorable qu'avec l'amphotéricine B désoxycholate.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement de 14 jours avec la micafungine, à raison d'une dose de 100 mg par jour, est de 2 744 $. Ce coût est plus élevé que celui du fluconazole intraveineux et légèrement inférieur à celui des autres échinocandines. De plus, il est nettement moindre que celui de l'amphothéricine B liposomique.

Du point de vue pharmacoéconomique, la micafungine constitue une option coût-efficace, puisqu'elle offre une efficacité comparable à celle de la caspofongine pour un coût de traitement inférieur lorsque qu'une dose de 100 mg est employée. De plus, elle est aussi efficace et moins coûteuse que l'AmBisome[MC], en plus de présenter un profil d'innocuité plus favorable. Ainsi, la micafungine rencontre les critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour Mycamine[MC] sur les listes de médicaments selon la condition suivante :

- pour le traitement de la candidose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au fluconazole.

Principales références utilisées

- **Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et coll**. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369(9572): 1519-27.
- **Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF et coll**. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45(7): 883-93.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Ralivia
Juin 2008 – Douleur

Marque de commerce : Ralivia
Dénomination commune : Tramadol
Fabricant : Biovail
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 100 mg, 200 mg et 300 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le tramadol est un analgésique à action centrale doté d'un double mécanisme d'action. Il a une faible activité sur les récepteurs μ des opiacés et il inhibe le recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la sérotonine. Les comprimés à longue action sont formulés pour procurer une libération contrôlée du tramadol sur 24 heures. Ralivia[MC] est indiqué pour le traitement de la douleur chronique d'intensité modérée chez les adultes qui ont besoin d'un traitement continuel durant plusieurs jours ou plus.

Valeur thérapeutique

L'efficacité et l'innocuité de Ralivia[MC] sont évaluées par deux essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo (Babul 2004, Gana 2006) d'une durée de 12 semaines. Ces études évaluent l'utilisation du tramadol pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose de la hanche ou du genou à l'aide d'indicateurs reconnus, soit l'échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm et l'indice de douleur WOMAC. L'évaluation du paramètre d'efficacité principal démontre que comparativement au placebo, Ralivia[MC] procure une amélioration statistiquement significative de l'ordre 8 mm à 13 mm environ sur EVA, selon la dose et les études. Toutefois, ces résultats n'ont pas permis de démontrer une différence cliniquement significative entre le tramadol et le placebo, soit 15 mm, tel que reconnu pour l'EVA dans la documentation scientifique.

Au regard de l'innocuité, la proportion d'individus qui ressentent des effets indésirables augmente avec la dose avec Ralivia[MC]. Il s'agit surtout d'étourdissements, de constipation, de nausées, de céphalées et de somnolence. Environ 80 % des individus subissent au moins un effet indésirable et 25 % des sujets abandonnent le traitement avec Ralivia[MC] pour cette raison. Les résultats d'un essai clinique observationnel (Pascual 2007) de 58 semaines rapportent que le nombre d'effets indésirables et l'incidence de chacun augmentent avec le temps, suggérant que les individus ne développent pas de tolérance à ceux-ci et en sont donc incommodés pendant une longue période.

Par ailleurs, une récente étude de cohorte rétrospective (Torring 2008) sème un doute quant à l'innocuité digestive du tramadol. Il s'agit d'une analyse de dossiers médicaux et d'ordonnances d'environ 1 300 individus hospitalisés pour un ulcère gastrique perforé. On observe qu'une plus forte proportion de personnes recevant le tramadol décèdent dans les 30 jours suivant leur admission, comparativement aux personnes traitées avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. De plus, un avis des autorités américaines publié en juillet 2004 fait état de nombreux rapports d'abus et de dépendance liés à l'utilisation du tramadol. À cet effet, Santé Canada évalue présentement la possibilité de l'inscrire à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

En somme, les résultats des deux essais cliniques démontrent que Ralivia[MC] possède une efficacité statistiquement supérieure à celle du placebo, mais ce bénéfice n'est pas significatif d'un point de vue clinique. Une méta-analyse de Cochrane (Cepeda 2006) fait le même constat, à savoir que tramadol peut diminuer l'intensité de la douleur, mais que ce bénéfice est faible. En outre, tel qu'observé dans les deux essais cliniques, les auteurs jugent que son utilisation est limitée par une forte incidence d'effets indésirables, lesquels peuvent mener à l'abandon du traitement. De plus, la possibilité d'une reclassification du tramadol à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants, en raison de son potentiel d'abus, ainsi que les résultats d'une étude de cohorte rétrospective portant sur la mortalité associée à des ulcères gastriques perforés suggèrent que ce produit pourrait présenter des risques qui, jusqu'ici, ont été ignorés. Ainsi, la démonstration de la valeur thérapeutique de Ralivia[MC] n'est pas à la satisfaction du Conseil.

Conclusion

En conséquence, le Conseil est d'avis que Ralivia[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

- **Babul N, Noveck R, Chipman H et coll.** Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage 2004; 28(1): 59-71.
- **Cepeda MS, Camargo F, Zea C et coll.** Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3 .Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
- **Gana TJ, Pascual LG, Fleming RB et coll.** Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin 2006; 22(7): 1391-401.
- **Pascual M LG, Fleming R RB, Gana T J et coll.** Open-label study of the safety and effectiveness of long-term therapy with extended-release tramadol in the management of chronic nonmalignant pain. Curr Med Res Opin 2007; 23(10): 2531-42.
- **Torring ML, Riis A, Christensen S et coll.** Perforated peptic ulcer and short-term mortality among tramadol users. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(4): 565-72.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Rituxan
Juin 2008 – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Marque de commerce : Rituxan
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Hoffmann-La Roche
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/mL

Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

Description du médicament

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 fixé à la surface des lymphocytes B. Ceux-ci ont un rôle clé dans la cascade inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Rituxan[MC], en association avec le méthotrexate, est indiqué pour soulager les signes et les symptômes de la PAR chez des personnes chez qui l'évolution de la maladie est modérée ou rapide et qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Valeur thérapeutique

L'étude REFLEX (Cohen 2006), un essai randomisé et contrôlé avec placebo, évalue l'efficacité et l'innocuité du rituximab pour le traitement de la PAR. Cet essai de 24 semaines inclut 520 personnes dont l'évolution de la maladie est modérée ou rapide et qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF. Les sujets ont reçu un traitement de rituximab composé de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg, administrées à deux semaines d'intervalle, ou le placebo. Tous ont poursuivi leur traitement avec le méthotrexate. Les résultats démontrent que le rituximab est cliniquement efficace : il permet l'amélioration des signes et des symptômes de la PAR ainsi que du pourcentage de rémission de la maladie tels qu'en témoignent les résultats obtenus sur le score de cotation de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et le score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*).

La prolongation de l'étude REFLEX (Keystone 2008), d'une durée de 32 semaines vise à évaluer l'efficacité du rituximab sur le plan radiologique. Les résultats révèlent que le traitement avec le rituximab ralentit davantage la progression des dommages articulaires que le placebo. Les bénéfices du rituximab s'observent tant au niveau de l'érosion articulaire que du pincement articulaire.

Une étude d'observation (Keystone 2007) ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux traitements ou plus de rituximab a été analysée. Des 1 039 sujets de l'étude, 612 personnes ont été exposées préalablement à un anti-TNF. Chez ces derniers, les pourcentages de personnes atteignant le critère de l'*American College of Rheumatology*, l'ACR-20, après le premier et le deuxième traitement de rituximab est respectivement de 65 % et de 72 %. Par ailleurs, le pourcentage de personnes ayant atteint une rémission après le premier traitement est de 6 % et il est de 13 % après le deuxième. Chez les répondants, la réponse ainsi que sa durée tendent à s'accroître légèrement après chaque traitement. Au moment de la publication, plus de 200 personnes ont eu un suivi supérieur à 2 ans.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

L'ensemble des données évaluées témoigne d'un effet soutenu du traitement sur les symptômes de la maladie et de l'efficacité du rituximab sur le plan radiologique. C'est pourquoi le Conseil reconnaît maintenant la valeur thérapeutique du rituximab chez les personnes atteintes d'une PAR modérée ou grave ayant subi un échec à au moins un anti-TNF.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de chaque traitement de rituximab est de 9 060 $. Il comprend deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg de rituximab, administrées à deux semaines d'intervalle. Considérant que l'intervalle moyen entre deux traitements de rituximab est de neuf mois, le coût de traitement annuel moyen est de 13 590 $. Ainsi, le coût annuel du rituximab est moindre que celui des anti-TNF, qui varie de 15 040 $ à 34 736 $.

Au point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée présente le coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) pour le rituximab, comparativement à une séquence de traitement standard sans rituximab, lorsqu'il est utilisé après l'échec d'au moins un agent de rémission de la maladie et d'un anti-TNF. Malgré certaines limites identifiées dans la conduite de cette analyse qui entraînent une incertitude quant au résultat obtenu, il est possible de conclure que les coûts additionnels liés à l'usage de rituximab en association avec le méthotrexate sont justifiés par des bénéfices cliniques additionnels. Le Conseil juge que le ratio coût-utilité obtenu est acceptable. Cette conclusion s'applique lorsque l'administration du rituximab est espacée de six mois ou plus. Ainsi, le Conseil considère 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 de Rituxan[MC] sur la Liste de médicaments du régime général et l'ajout d'un critère d'utilisation sur la Liste de médicaments—établissements, pour le traitement de la PAR selon l'indication reconnue suivante :

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate.

  Lors de la demande initiale :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, une articulation ou plus avec érosion au plan radiologique et l'un des 4 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement de 4 mois ou plus avec l'infliximab ou encore de 3 mois ou plus avec l'étanercept ou l'adalimumab, à moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

L'autorisation initiale est donnée pour un traitement composé de deux perfusions de rituximab de 1 000 mg chacune.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement 3 mois après la dernière injection, suivie d'une perte de son efficacité. La réponse au traitement est définie par :

- une diminution de 20 % ou plus 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.

Chaque traitement subséquent est autorisé après un intervalle d'au moins 6 mois depuis la dernière perfusion de rituximab. Chaque autorisation est donnée pour un traitement composé de deux perfusions de rituximab de 1 000 mg chacune.

Principales références utilisées

- **Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et coll**. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2793-806.
- **Keystone EC, Emery P, Peterfy CG et coll.** Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis. Published online 3 april 2008. DOI: 10.1136/ard.2007.085787.
- **Keystone EC, Fleischmann R, Emery P et coll.** Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3896-908.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 126. 2007: 25 p.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Sebivo
Juin 2008 – Hépatite B chronique

Marque de commerce : Sebivo
Dénomination commune : Telbivudine
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneur : 600 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

La telbivudine est un analogue nucléosidique synthétique de la thymidine possédant une activité inhibitrice contre l'ADN polymérase ou la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B (VHB). Sebivo[MC] est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les individus âgés de 16 ans ou plus, atteints d'hépatopathie compensée s'accompagnant de signes de réplication virale et d'inflammation hépatique évolutive. D'autres médicaments oraux utilisés pour traiter l'infection par le VHB sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de l'entécavir (Baraclude[MC]), de la lamivudine (Heptovir[MC]) et de l'adéfovir (Hepsera[MC]).

Valeur thérapeutique

L'efficacité de la telbivudine repose principalement sur les résultats de l'étude GLOBE (Lai 2007). Cet essai clinique randomisé et contrôlé avec la lamivudine est d'une durée de 52 semaines. La population incluse est constituée de 1 367 sujets qui reçoivent aléatoirement la telbivudine 600 mg ou la lamivudine 100 mg, une fois par jour. Les résultats sont stratifiés en fonction de la séroposivité à l'antigène HB e (HBeAg). Le devis de l'étude est conçu pour démontrer la non-infériorité de la telbivudine par rapport à la lamivudine et si possible, sa supériorité. Les résultats de cette étude démontrent que la telbivudine administrée pendant un an :

- procure, chez les sujets HBeAg-positif, une efficacité supérieure à celle de la lamivudine quant à la réponse thérapeutique et à la réponse histologique, les objectifs primaire et secondaire clé de l'étude;
- n'est pas inférieure à la lamivudine, chez les personnes HBeAg-négatif, pour ce qui est de ces mêmes paramètres;
- inhibe la réplication virale de façon plus efficace que la lamivudine chez l'ensemble des sujets;
- est associée à un taux d'échappement viral et de résistance génotypique plus faible que la lamivudine.

La telbivudine présente un profil d'innocuité similaire à celui de lamivudine, sauf pour une élévation de la créatine kinase plus fréquente avec la telbivudine qu'avec la lamivudine (7,5 % contre 3,1 %), mais dont la signification clinique demeure mal définie pour l'instant.

Au moment de la réalisation de l'étude GLOBE, la lamivudine était le traitement de choix de l'hépatite B chronique et constituait un comparateur adéquat pour tout nouveau produit indiqué chez cette même clientèle. Cependant, la lamivudine est actuellement délaissée au profit de molécules possédant une

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

activité antivirale plus puissante et un taux de résistance moindre. Or, aucune comparaison n'est disponible entre la telbivudine et l'un de ces produits.

En somme, le Conseil reconnaît l'efficacité de la telbivudine en comparaison avec la lamivudine. Il croit cependant que des données comparatives avec des médicaments reconnus plus efficaces, s'avèrent nécessaires à une prise de décision éclairée, dans le contexte de la pharmacopée actuelle.

Conclusion

Le Conseil est d'avis que Sebivo[MC] ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique. En conséquence, il a recommandé de ne pas inscrire Sebivo[MC] sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Lai CL, Gane E, Liaw YF et coll.** A comparison of telbivudine and lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Eng J Med 2007; 357: 2576-88.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Suboxone
Juin 2008 – Traitement substitutif aux opioïdes

Marque de commerce : Suboxone
Dénomination commune : Buprénorphine / naloxone
Fabricant : Schering
Forme : Comprimé sublingual
Teneurs : 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

Suboxone[MC] est un comprimé sublingual qui contient une association de buprénorphine et de naloxone. La buprénorphine est un agoniste partiel des opioïdes efficace pour traiter la dépendance aux opioïdes. La présence de naloxone, un antagoniste des opioïdes, a pour objectif de réduire le risque d'usage inapproprié de la buprénorphine. En administration sublinguale, la naloxone est peu absorbée et n'entraîne pas d'effet clinique significatif. Lorsque cette dernière est administrée par voie parentérale, elle cause l'apparition des symptômes de sevrage. Santé Canada a approuvé l'utilisation de Suboxone[MC] comme traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes. Ce traitement pharmacologique doit faire partie d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Présentement, un seul autre médicament utilisé pour cette indication est inscrit sur les listes de médicaments : la poudre de méthadone pour préparation magistrale.

Les exigences de supervision demandées par Santé Canada entourant l'utilisation de Suboxone[MC] sont moindres qu'avec la méthadone. Cette thérapie permet donc une plus grande flexibilité pour les personnes aux prises avec une dépendance aux opioïdes comparativement à un traitement à la méthadone.

Valeur thérapeutique

L'étude de Fudala (2003) vise à comparer la buprénorphine seule ou en association avec la naloxone (Suboxone[MC]) et le placebo chez des adultes dépendants aux opioïdes. Le pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opiacés est plus élevé chez les sujets recevant la buprénorphine ou Suboxone[MC] que chez ceux recevant le placebo. De plus, les individus traités par la buprénorphine et par Suboxone[MC] ont ressenti moins de symptômes de sevrage comparativement à ceux avec le placebo. Les résultats démontrent que Suboxone[MC] possède une efficacité comparable à la buprénorphine pour réduire la consommation d'opioïdes et prévenir les symptômes de sevrage.

Aucune donnée d'efficacité comparative de bonne qualité n'est actuellement disponible entre Suboxone[MC] et la méthadone. Néanmoins, l'efficacité de la buprénorphine comparée à celle de la méthadone a fait l'objet de plusieurs études cliniques. La méta-analyse de Cochrane (Mattick 2008) permet de constater que la buprénorphine est un médicament procurant des bénéfices chez les individus dépendants aux opioïdes sans toutefois être plus efficace que la méthadone. Le Conseil est d'avis que ces constatations peuvent être appliquées également à Suboxone[MC] en raison de son efficacité comparable à celle de la buprénorphine.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

En conclusion, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Suboxone[MC]. Il juge, cependant, que ce médicament est moins efficace que la méthadone et qu'il représente une alternative intéressante à cette dernière.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Les comprimés de Suboxone[MC] sont disponibles en deux teneurs. Le prix des comprimés sublinguaux associant 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone est de 2,67 $. Celui des comprimés sublinguaux dosés à 8 mg de buprénorphine et à 2 mg de naloxone est de 4,73 $. Le coût de traitement avec Suboxone[MC] varie selon la dose utilisée et la fréquence des services. Ce coût est plus élevé que celui de la méthadone lorsque les deux médicaments sont servis quotidiennement.

Au point de vue pharmacoéconomique, le Conseil considère que Suboxone[MC] n'est pas coût-efficace lors de l'initiation d'une thérapie substitutive aux opioïdes. En effet, à partir des résultats d'une étude non publiée, le Conseil considère que le ratio coût-utilité de Suboxone[MC], comparativement à la méthadone, est sous-évalué et qu'il présente une grande incertitude. Ainsi, il juge que la méthadone est une option de traitement plus efficiente par rapport à Suboxone[MC]. Par conséquent, Suboxone[MC] utilisé en première intention ne rencontre pas les critères économique et pharmacoéconomique.

Par contre, comparativement à l'absence de traitement substitutif aux opioïdes, le Conseil considère que Suboxone[MC] présente un rendement coût-efficacité acceptable. En effet, tenant compte des coûts de soins de santé, de perte de productivité et des autres coûts sociétaux découlant d'usage illicite d'opioïdes, l'utilisation de Suboxone[MC] entraîne des coûts moindres que l'absence d'intervention. Ainsi, Suboxone[MC] rencontre les critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'un programme de surveillance à la méthadone n'est pas accessible ou pour les personnes ne pouvant recevoir cette dernière.

Conclusion

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

- pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes :
  - lors d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la méthadone;

    ou
  - lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible;

Principales références utilisées

- **Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S et coll.** Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. N Eng J Med 2003; 349: 949-58.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. NICE technology appraisal guidance 114. 2007: 37 p.
- **Mattick RP, Kimber J, Breen C et coll.** Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2 .Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub2.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Tridural
Juin 2008 – Douleur

Marque de commerce : Tridural
Dénomination commune : Tramadol
Fabricant : Paladin
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 100 mg, 200 mg et 300 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le tramadol est un analgésique à action centrale doté d'un double mécanisme d'action. Il a une faible activité sur les récepteurs μ des opiacés et il inhibe le recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la sérotonine. Les comprimés à prise uniquotidienne sont conçus pour libérer le tramadol en deux phases : l'une rapide, dans les heures suivant son administration, et l'autre lente, sur une période de 24 heures. Tridural[MC] est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité modérée chez les adultes qui ont besoin du traitement pendant plusieurs jours ou plus.

Valeur thérapeutique

L'efficacité analgésique de Tridural[MC] est documentée par les résultats d'un essai randomisé et contrôlé avec placebo (Burch 2007) portant sur des individus souffrant de douleur causée par de l'arthrose du genou et qui répondent au Tridural[MC]. Ainsi, comparativement au placebo, Tridural[MC] apporte une amélioration de 0,7 point seulement sur l'échelle numérique de douleur en 11 points. Habituellement, pour cette échelle, une réponse est jugée cliniquement significative lorsqu'on remarque une différence absolue de 2 points environ.

Au regard de l'innocuité, environ 60 % des individus traités avec Tridural[MC] éprouvent au moins un effet indésirable. Environ 10 % des sujets se désistent pour cette raison. Les effets indésirables les plus fréquents sont les étourdissements, la nausée et les vomissements ainsi que les céphalées. Par ailleurs, une récente étude de cohorte rétrospective (Torring 2008) sème un doute quant à l'innocuité digestive du tramadol. Il s'agit d'une analyse de dossiers médicaux et d'ordonnances d'environ 1 300 individus hospitalisés pour un ulcère gastrique perforé. On observe qu'une plus forte proportion de personnes recevant le tramadol décèdent dans les 30 jours suivant leur admission, comparativement aux personnes traitées avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. De plus, un avis des autorités américaines publié en juillet 2004 fait état de nombreux rapports d'abus et de dépendance liés à l'utilisation du tramadol. À cet effet, Santé Canada évalue présentement la possibilité de l'inscrire à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants.

Ainsi, les résultats d'un essai clinique contre placebo témoignent d'une efficacité faible qui s'accompagne de nombreux effets indésirables. Une méta-analyse de Cochrane (Cepeda 2006) fait le même constat, à savoir que tramadol peut diminuer l'intensité de la douleur, mais que ce bénéfice est faible. En outre, son utilisation est limitée par une forte incidence d'effets indésirables, lesquels peuvent mener à l'abandon du traitement. De plus, la possibilité d'une reclassification du tramadol à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants, en raison de son potentiel d'abus, ainsi que les résultats

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

d'une étude de cohorte rétrospective portant sur la mortalité associée à des ulcères gastriques perforés suggèrent que ce produit pourrait présenter des risques qui, jusqu'ici, ont été ignorés. Pour ces raisons, le Conseil juge que la valeur thérapeutique de Tridural[MC] n'est pas démontrée.

Conclusion

Ainsi, le Conseil est d'avis que Tridural[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

- **Burch F, Fishman R, Messina N et coll.** A comparison of the analgesic efficacy of tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. J Pain Symptom Manage 2007; 34(3): 328-38.
- **Cepeda MS, Camargo F, Zea C et coll.** Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3 .Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
- **Mongin G, Yakusevich V, Köpe A et coll.** Efficacy and safety assessment of a novel once-daily tablet formulation of tramadol. A randomised, controlled study versus twice-daily tramadol in patients with osteoarthritis of the knee. Clin Drug Invest 2004; 24(9): 545-8.
- **Torring ML, Riis A, Christensen S et coll.** Perforated peptic ulcer and short-term mortality among tramadol users. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(4): 565-72.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Zeldox
Juin 2008 – Schizophrénie

Marque de commerce : Zeldox
Dénomination commune : Ziprasidone
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneurs : 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

La ziprasidone est un antipsychotique de seconde génération. Elle possède, comme les autres antipsychotiques atypiques, un ratio élevé d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} / D_2. Zeldox[MC] est indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. D'autres antipsychotiques de même génération sont inscrits sur les listes des médicaments tels l'olanzapine (Zyprexa[MC] et autre), la rispéridone (Risperdal[MC] et autres) et la quétiapine (Seroquel[MC]).

Valeur thérapeutique

L'efficacité de la ziprasidone est notamment documentée par les résultats d'une étude qui la compare à l'olanzapine (Simpson 2004) et d'une autre la comparant à la rispéridone (Addington 2004). Il s'agit d'essais cliniques randomisés et contrôlés, de courte durée, chez des sujets en phase aiguë de maladie. Les résultats de chacun de ces essais cliniques démontrent que la ziprasidone est non inférieure, autant à l'olanzapine qu'à la rispéridone. En effet, on note un effet bénéfique de la ziprasidone à l'égard d'un large éventail des symptômes de la schizophrénie, y compris les symptômes positifs, les symptômes négatifs tels l'agressivité, l'hostilité et la désorganisation.

Une étude de grande envergure, d'une durée de 18 mois, CATIE (Liebermann 2005) est également d'intérêt. Il s'agit d'un essai clinique randomisé et contrôlé, adaptant plusieurs caractéristiques d'un essai clinique pragmatique, mené dans un contexte de vraie vie. Il inclut 1 460 sujets souffrant de schizophrénie ou d'un trouble psychotique apparenté, vivant dans la communauté. Il vise à comparer l'efficacité de divers antipsychotiques utilisés pour le traitement de cette condition. En cours d'étude, un groupe de sujets recevant la ziprasidone a été intégré. Les résultats montrent, notamment, que le délai avant l'arrêt du traitement est plus long sous olanzapine qu'avec tous les autres antipsychotiques à l'étude. Les résultats concernant la ziprasidone sont toutefois moins clairs, possiblement en raison du plus petit nombre de sujets. Il est important de noter que la dose moyenne de ziprasidone dans cet essai a été inférieure à celle observée dans d'autres études. Pour sa part, la dose moyenne d'olanzapine a été plutôt élevée. Ceci a pu influencer tant l'efficacité que le profil d'innocuité.

Quant au profil d'innocuité, la ziprasidone entraîne moins d'augmentation de poids et de l'indice de masse corporelle que l'olanzapine. De plus, on retrouve moins de perturbations du profil lipidique chez les individus recevant la ziprasidone. Toutefois, les études sont de courte durée et ne permettent pas d'apprécier, avec un grand recul, l'ampleur de ces avantages d'innocuité. Par ailleurs, la ziprasidone est reconnue pour avoir une capacité plus grande de prolonger l'intervalle QT/QTc que d'autres antipsychotiques. Cependant, aucun changement clinique significatif n'a été observé à l'électrocardiogramme chez les sujets sous ziprasidone dans les études évaluées.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

En conclusion, les résultats démontrent une efficacité non inférieure de la ziprasidone comparativement à l'olanzapine et à la rispéridone. De plus, elle présenterait un profil d'innocuité plus favorable en regard de certains effets indésirables métaboliques.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel de traitement par la ziprasidone varie de 57 $ à 113 $. Celui des autres antipsychotiques atypiques oraux, excluant la clozapine, varie de 58 $ à 410 $. Selon les données de facturation auprès de la RAMQ, le coût mensuel de la ziprasidone est inférieur au coût mensuel pondéré des autres antipsychotiques atypiques qui s'élève à près de 150 $ pour le traitement de la schizophrénie.

D'un point de vue pharmacoéconomique, selon l'étude coût-utilité analysée, la ziprasidone présente un bénéfice modeste en termes d'années de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport à l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Ce bénéfice serait attribuable à son profil d'innocuité potentiellement avantageux en lien avec les problèmes métaboliques. Par ailleurs, le coût total en soins de santé de la ziprasidone est inférieur à celui de l'olanzapine et de la quétiapine mais supérieur à celui de la rispéridone. Ceci se traduit par des ratios coût-utilité favorables en comparaison avec l'olanzapine et la quétiapine et défavorable par rapport à la rispéridone. L'analyse pharmacoéconomique présente un niveau d'incertitude associé à l'efficacité différentielle réelle de la ziprasidone en contexte de pratique clinique et aux avantages potentiels sur le profil métabolique qui n'ont été évalués que sur des marqueurs intermédiaires et à court terme. De l'avis du Conseil, en comparaison avec les trois antipsychotiques atypiques considérés comme ses plus proches comparateurs, la ziprasidone s'avère une option de traitement additionnelle qui 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 Zeldox[MC] sur les listes de médicaments**.**

Principales références utilisées

- **Addington DEN, Pantelis C, Dineen M et coll.** Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder : An 8-week, double-blind, multicenter trial. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1624-33.
- **Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP et coll.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-23.
- **Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ et coll.** Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely Ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2004; 161: 1837-47.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Zytram XL
Juin 2008 – Douleur

Marque de commerce : Zytram XL
Dénomination commune : Tramadol
Fabricant : Purdue
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le tramadol est un analgésique à action centrale doté d'un double mécanisme d'action. Il a une faible activité sur les récepteurs μ des opiacés et il inhibe le recaptage neuronal de la norépinéphrine et de la sérotonine. Les comprimés à longue action sont formulés pour procurer une libération contrôlée du tramadol sur 24 heures. Zytram XL[MC] est indiqué pour la gestion de la douleur d'intensité modérée chez les adultes qui ont besoin d'un traitement pouvant durer plusieurs jours.

Valeur thérapeutique

En juin 2007, le Conseil jugeait que Zytram XL[MC] possédait une efficacité modeste, comparable à celle de ses comparateurs à potentiel analgésique équivalent et un profil d'innocuité moins favorable, le tout avec un coût de traitement mensuel plus élevé.

Depuis, le Conseil a pris connaissance d'une récente étude de cohorte rétrospective (Torring 2008) qui sème un doute quant à l'innocuité digestive du tramadol. Il s'agit d'une analyse de dossiers médicaux et d'ordonnances d'environ 1 300 individus hospitalisés pour un ulcère gastrique perforé. On observe qu'une plus forte proportion de personnes recevant le tramadol décèdent dans les 30 jours suivant leur admission, comparativement aux personnes traitées avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. De plus, un avis des autorités américaines publié en juillet 2004 fait état de nombreux rapports d'abus et de dépendance liés à l'utilisation du tramadol. À cet effet, Santé Canada évalue présentement la possibilité de l'inscrire à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants.

Les résultats d'une méta-analyse de Cochrane (Cepeda 2006) confirment que Zytram XL[MC] peut soulager la douleur modérée pendant quelques semaines, mais que ce bénéfice est faible. En outre, les auteurs jugent que son utilisation est limitée par une forte incidence d'effets indésirables, lesquels peuvent mener à l'abandon du traitement. De plus, la possibilité d'une reclassification du tramadol à l'annexe 1 du Règlement sur les stupéfiants, en raison de son potentiel d'abus, ainsi que les résultats d'une étude de cohorte rétrospective portant sur la mortalité associée à des ulcères gastriques perforés suggèrent que ce produit pourrait présenter des risques qui, jusqu'ici, ont été ignorés. Ainsi, le Conseil juge que la balance des bénéfices et des risques n'est plus favorable et ne permet plus de conclure positivement sur la valeur thérapeutique de Zytram XL[MC].

Conclusion

Par conséquent, le Conseil est d'avis que Zytram XL[MC] ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il maintient sa recommandation de ne pas inscrire ce produit sur les listes de médicaments.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

Principales références utilisées

- **Cepeda MS, Camargo F, Zea C et coll.** Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
- **Torring ML, Riis A, Christensen S et coll.** Perforated peptic ulcer and short-term mortality among tramadol users. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(4): 565-72.

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

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE JUIN 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)

Julie A. Couture, M.D., FRCP(C), M. Sc., gériatre, pharmacologue clinique, Présidente

Stéphane P. Ahern, M.D., FRCP(C), CSPQ, Ph. D.C. interniste intensiviste
Michel Cauchon, M.D.
André Comeau, B. Pharm., Directeur
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
Jacques Morin, M.D., FRCP(C), gériatre
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.

Autres experts consultés

Cardiologue, diététistes, gastro-entérologue, hémato-oncologue, hépatologue, interniste-intensiviste, néphrologue, omnipraticiens, pharmaciens en psychiatrie et en oncologie, pneumologue, psychiatre.

Un avis a aussi été sollicité auprès du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO).

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

André Comeau, B. Pharm., Directeur

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.

Les Capsules CdM sont accessibles au www.cdm.gouv.qc.ca