Conseil du médicament Québec

Capsules CdM

Février 2010

Table des matières

AVASTINMC (Roche), bevacizumab 3
Avis de refus – Valeur thérapeutique

CIMZIAMC (UCB), certolizumab 5
Avis de refus – Valeur thérapeutique

COPAXONEMC (Teva), glatiramère 7
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

CYMBALTAMC (Lilly), duloxétine 9
Avis de refus – Valeur thérapeutique

INVEGAMC (J.O.I.), palipéridone 11
Maintien de la décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

LUCENTISMC (Novartis), ranibizumab 13
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

MULTAQMC (SanofiAven), dronédarone 17
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

NEXAVARMC (Bayer), sorafenib 19
Avis de refus – Valeur thérapeutique

PLAVIXMC (SanofiAven), clopidogrel 21
Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

REVLIMIDMC (Celgene), lénalidomide 23
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

SIMPONIMC (Schering), golimumab (arthrite psoriasique) 27
Avis de refus – Valeur thérapeutique

SIMPONIMC (Schering), golimumab (polyarthrite rhumatoïde) 29
Avis de refus – Valeur thérapeutique

SIMPONIMC (Schering), golimumab (spondylite ankylosante) 33
Avis de refus – Valeur thérapeutique

THYROGENMC (Genzyme), thyrotropine alfa 35
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception – Liste établissements

TYKERBMC (GSK), lapatinib 39
Avis de refus – Valeur thérapeutique

TYSABRIMC (Biogen), natalizumab 41
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

VYVANSEMC (Shire), lisdexamfétamine 45
Avis de refus – Valeur thérapeutique

XEOMINMC (Merz), toxine botulinique de type A sans protéines complexantes 47
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2010 49

Les *Capsules CdM* sont accessibles sur le site Web 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 Web 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

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

Révision linguistique effectuée par les Publications du Québec.

Avastin

Février 2010 – Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Marques de commerce : Avastin
Dénomination commune : Bevacizumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 25 mg/ml

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur l'angiogenèse et bloque la croissance tumorale. Il est actuellement inscrit à la Liste de médicaments — Établissements pour le traitement du cancer colorectal métastatique. En mars 2009, Santé Canada a reconnu à Avastin[MC] une nouvelle indication : en combinaison avec un régime de chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel, chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde, avancé, métastatique ou récurrent, et non résécable. Actuellement, le traitement de cette pathologie est principalement constitué d'une chimiothérapie à base de sels de platine comme le cisplatine (Platinol-AQ[MC] et autres), associée à la gemcitabine (Gemzar[MC] et autres).

Valeur thérapeutique

Un essai randomisé et contrôlé (Sandler 2006) a été réalisé chez des personnes atteintes d'un CPNPC de type non épidermoïde, avancé, métastatique ou récurrent, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le but de cet essai est de déterminer si l'ajout du bevacizumab au traitement associant le paclitaxel et la carboplatine prolonge la survie. Les résultats sont les suivants :

- la survie globale est prolongée de 2 mois dans le groupe recevant le bevacizumab (12,3 mois contre 10,3 mois) pour un rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*) (RRI) de 0,79 (IC 95 % : 0,67 à 0,92) ;
- la survie sans progression est prolongée de 1,7 mois dans le groupe recevant le bevacizumab (6,2 mois contre 4,5 mois) pour un RRI de 0,66 (IC 95 % : 0,57 à 0,77) ;
- davantage d'effets indésirables de stade 3 ou plus ont été observés chez les personnes recevant le bevacizumab (hypertension, hémorragies, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, céphalée et rash). Les décès causés par le traitement sont aussi plus fréquents (15 décès contre 2 décès, p = 0,001). Ils sont principalement causés par les hémorragies et la neutropénie fébrile ;
- aucune donnée concernant la qualité de vie n'est rapportée.

Dans cette étude, la combinaison du paclitaxel et de la carboplatine est employée. Toutefois, au Québec, en première intention de traitement du CPNPC avancé ou métastatique, cette association est très peu utilisée, contrairement à la combinaison cisplatine et gemcitabine. Ainsi, le Conseil se questionne sur la validité externe de cette étude dans le contexte québécois.

Un essai randomisé et contrôlé par placebo (Reck 2009) a été réalisé chez 1 043 personnes atteintes d'un CPNPC de type non épidermoïde, avancé, métastatique ou récurrent. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de bevacizumab (7,5 mg/kg et 15 mg/kg) à

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

celles du placebo. Le bevacizumab et le placebo ont été associés au cisplatine et à la gemcitabine. Les résultats démontrent que le traitement comprenant le bevacizumab prolonge la survie sans progression d'un peu moins de trois semaines. Il n'y a pas de données sur la survie ni sur la qualité de vie.

En somme, le Conseil ne reconnaît pas la valeur thérapeutique du bevacizumab en association chez les personnes atteintes d'un CPNPC non épidermoïde, avancé, métastatique ou récurrent en première intention de traitement pour l'ensemble des raisons suivantes :

- le Conseil reconnaît un gain de survie modeste de deux mois lorsque le bevacizumab est associé au paclitaxel et à la carboplatine. Cependant, aucunes données de qualité de vie ne nous informent sur l'état de santé des personnes qui survivent ces deux mois de plus. Par ailleurs, lorsqu'il est associé au cisplatine et à la gemcitabine, seul un gain de survie sans progression de trois semaines est observé ;
- le Conseil est préoccupé par le nombre de décès causés par le bevacizumab dans l'étude principale bien que dans l'étude de Reck la mortalité liée au traitement ait été semblable dans les deux groupes. Des données complémentaires sur l'innocuité rassureraient le Conseil sur cet élément ;
- lorsque le bevacizumab est associé au traitement couramment utilisé au Québec, soit le cisplatine et la gemcitabine, les bénéfices sont décevants et de surcroît, il n'y a pas d'avis de conformité pour cet usage.

Conclusion

Le Conseil a recommandé de ne pas ajouter, pour Avastin[MC], une indication reconnue concernant le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, car le critère de la valeur thérapeutique n'est pas satisfait.

Principales références utilisées

- **Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al.** Outcomes for elderly, advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trial 4599. J Clin Oncol 2008; 26 (1): 60-5.
- **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.** Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol 2009; 27: 1227-1234.
- **Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.

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

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

Cimzia

Février 2010 – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Marques de commerce : Cimzia
Dénomination commune : Certolizumab
Fabricant : UCB
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 200 mg/ml

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le certozilumab est un fragment d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui inhibe le facteur de nécrose tumorale auquel il se lie spécifiquement. En association avec le méthotrexate, il est indiqué pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active (PAR) modérée ou sévère afin d'en diminuer les signes et les symptômes, d'induire une réponse clinique majeure et d'atténuer la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie. Il est aussi recommandé en monothérapie chez les personnes qui ne tolèrent pas le méthotrexate. Actuellement, cinq agents biologiques pour le traitement de la PAR figurent déjà sur les listes de médicaments avec des indications reconnues : l'abatacept (Orencia[MC]), l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le rituximab (Rituxan[MC]).

Valeur thérapeutique

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du certolizumab pour le traitement de la PAR repose sur trois études contrôlées avec placebo, randomisées, à double insu : RAPID 1 (Keystone 2008), RAPID 2 (Smolen 2009) et FAST4WARD (Fleischmann 2009). Dans les deux premières études, le certolizumab et le placebo sont administrés en combinaison avec le méthotrexate, alors que dans la dernière, il est donné en monothérapie. Un effet favorable significatif de cette molécule par rapport au placebo a été noté dans toutes les études sur plusieurs échelles de mesures spécifiques et validées, en l'occurrence :

- Meilleure réponse aux critères ACR20, ACR50 et ACR70 à la semaine 24, reflétant une réduction des signes et des symptômes selon le système de cotation de l'American College of Rheumatology. Le pourcentage de réponse en monothérapie est cependant inférieur à celui obtenu en combinaison avec le méthotrexate.
- Amélioration cliniquement significative des capacités fonctionnelles des individus à la semaine 24, évaluées à l'aide du HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*).
- Ralentissement de la progression visible à la radiographie aux semaines 24 et 52, mesurée à l'aide du score Sharp modifié qui permet d'évaluer les dommages structuraux causés par la maladie.
- Maintien de la réponse au traitement à 52 semaines.

Contrairement aux autres agents biologiques déjà inscrits, aucune donnée portant sur le maintien de la réponse, à deux ans ou plus, n'est disponible pour le certolizumab.

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

À première vue, l'efficacité du certolizumab en monothérapie ou combiné au méthotrexate semble comparable à celle de la majorité des autres agents biologiques. Or, il importe de rappeler que ceux-ci sont maintenant administrés plus précocement dans le cours de la maladie. Il appert que la population des essais plus récents est généralement moins atteinte que celle d'autrefois. En sachant que les personnes plus malades répondent souvent moins bien à ces agents, il est difficile de conclure avec certitude que l'efficacité du certolizumab est de même ampleur que celle des agents biologiques déjà inscrits aux listes. Par conséquent, il est maintenant nécessaire d'avoir des études comparant les agents biologiques entre eux. Le Conseil aurait également souhaité une étude pour documenter l'efficacité du certolizumab après un échec à un autre agent biologique, puisque cela représente une utilisation potentielle de ce médicament.

Enfin, la proportion de personnes présentant des anticorps est d'environ 5 % dans les études RAPID 1 et RAPID 2, mais cela n'a entraîné aucune conséquence clinique notable. Dans l'étude FAST4WARD, la proportion augmente pour atteindre 8 %, de surcroît, les anticorps sont de type neutralisants, car ils ont entraîné une réduction de l'efficacité de 5 % chez les porteurs.

Bien que le Conseil reconnaisse l'efficacité du certolizumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde à court terme, il n'est pas en mesure actuellement de pouvoir statuer sur sa valeur thérapeutique par manque de documentation pour répondre aux interrogations soulevées précédemment.

Conclusion

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

Principales références utilisées

- **Fleischmann R, Vencovsky J, Vollenhoven RF et al.** Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 805-11.
- **Keystone E, van der Heijde D, Mason D et al.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-29 (RAPID 1).
- **Smolen J, Landewé RB, Mease P et al.** Efficacity and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68: 797-804.

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

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

Copaxone

Février 2010 – Première poussée aiguë de démyélinisation

Marque de commerce : Copaxone
Dénomination commune : Glatiramère
Fabricant : Teva
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneurs : 20 mg/ml

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

Description du médicament

Le glatiramère est un agent immunomodulateur indiqué pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente figurant déjà sur les listes de médicaments. Récemment, Santé Canada a approuvé une nouvelle indication pour ce produit, soit le traitement des personnes qui ont subi un événement démyélinisant unique, accompagné d'examens à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anormaux et qui sont considérées comme étant à risque d'être atteintes d'une SEP cliniquement certaine. Actuellement, l'interféron bêta-1a (Avonex[MC] et Rebif[MC]) et l'interféron bêta-1b (Betaseron[MC]) sont inscrits sur les listes pour cette indication thérapeutique.

Valeur thérapeutique

L'étude PreCISE (Comi 2009) a permis d'évaluer l'efficacité du glatiramère à retarder l'apparition d'une SEP cliniquement certaine. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, réalisé à double insu et portant sur des personnes ayant éprouvé un premier événement démyélinisant. Au moment de l'entrée dans l'étude, on a observé à l'IRM environ une trentaine de lésions en T2 en moyenne par sujet. Les effets bénéfiques observés pour le glatiramère sont les suivants :

- Prolongement du délai d'apparition d'une SEP cliniquement certaine de 386 jours comparativement au placebo.
- Diminution plus grande du volume total des lésions en T2 et du nombre de nouvelles dans le groupe traité.
- Proportion moindre de personnes ayant présenté un deuxième épisode de démyélinisation : 25 % par rapport à 43 % dans le groupe placebo.
- Aucune différence sur la progression de la maladie évaluée à l'aide de l'échelle EDSS n'a été détectée entre les deux groupes. Toutefois, la courte durée de l'étude contribue à rendre difficile l'objectivation d'un ralentissement de la progression, car généralement, la diminution de la capacité fonctionnelle s'observe à plus long terme.

Actuellement, aucune étude comparative n'est disponible pour évaluer l'efficacité relative des médicaments approuvés pour traiter les personnes qui ont subi un premier épisode de démyélinisation. La réduction du risque d'être atteint d'une SEP confirmée avec le glatiramère semble toutefois du même ordre de grandeur que celles obtenues dans les principales études réalisées avec les autres médicaments utilisés aux mêmes fins. De plus, des données comparatives pour le traitement de la SEP de forme rémittente ont démontré que le glatiramère était aussi efficace que les interférons dans cette indication.

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

Par ailleurs, le glatiramère possède certains avantages par rapport aux interférons. D'abord, il ne provoque pas la formation d'anticorps neutralisants. De plus, aucun suivi de la fonction hépatique n'est requis. Enfin, il constitue un choix de traitement approprié pour les personnes souffrant de migraines, car il n'en accentue pas les symptômes. Cependant, la posologie du glatiramère (une injection sous-cutanée par jour) peut constituer un désagrément pour l'utilisateur si on la compare à celle des interférons dont la fréquence d'administration est moindre.

À la lumière de ce qui précède, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du glatiramère comme traitement chez les personnes ayant subi une première poussée aiguë de démyélinisation.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a analysé une étude non publiée. Cette dernière compare le glatiramère aux interférons inscrits sur les listes et utilisés après une première poussée aiguë de démyélinisation. Selon le Conseil, l'efficacité de ces médicaments paraît d'un même ordre de grandeur, mais les données lui semblent insuffisantes pour conclure à leur équivalence. Par ailleurs, le profil d'effets indésirables du glatiramère s'avère avantageux, alors que son coût de traitement est inférieur à celui des interférons prescrits au Québec après un premier événement de démyélinisation. En se basant sur l'ensemble de ces éléments, le Conseil juge que Copaxone[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

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 Copaxone[MC] aux listes de médicaments, soit :

- pour le traitement des personnes ayant présenté une première poussée clinique aiguë de démyélinisation documentée ;

  Le médecin doit fournir, au début du traitement, les résultats d'une résonance magnétique démontrant :
  - la présence de 4 lésions ou plus de la substance blanche dont une lésion localisée dans le cervelet, le corps calleux ou dans la région périventriculaire, et
  - le diamètre d'une de ces lésions est de 6 mm ou plus.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 12 mois. Lors de demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique par l'absence de nouvelle poussée clinique.

Principale référence utilisée

- **Comi G, Martinelli MR, Mojola L et al.** Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (Accessed Vol 374 October 31, 2009, at http://www.thelancet.com)

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

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

Cymbalta

Février 2010 – Fibromyalgie

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

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

La duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline possédant des propriétés analgésique et antidépressive. Cymbalta[MC] est indiqué notamment pour le contrôle de la douleur associée à la fibromyalgie. Plusieurs médicaments utilisés pour diminuer la douleur associée à cette condition sont inscrits sur les listes de médicaments, mais seule la prégabaline (Lyrica[MC]) a reçu un avis de conformité pour la fibromyalgie. Les autres médicaments sont, entre autres, les antidépresseurs tricycliques et certains anticonvulsivants. Cymbalta[MC] est inscrit sur les listes de médicaments avec une indication reconnue, pour le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique.

Valeur thérapeutique

Les deux études principales (Arnold 2005 et Russell 2008) comportent respectivement 354 et 520 sujets. Ceux-ci sont randomisés dans un des trois groupes suivants : duloxétine 60 mg une fois par jour, duloxétine 60 mg deux fois par jour ou un placebo. Elles ont comme objectif primaire d'évaluer l'effet de la duloxétine sur des paramètres connus dans la fibromyalgie, particulièrement la douleur, évalué selon des échelles validées, notamment le *Brief Pain Inventory* (BPI) à l'aide duquel on peut estimer la réduction de la douleur de 30 % et de 50 %.

Les résultats de l'étude d'Arnold démontrent :

- une diminution statistiquement significative du score au BPI de 1,23 point en faveur de la duloxétine par rapport au groupe placebo après 12 semaines de traitement. Cette différence atteint tout juste le seuil de signification clinique reconnu pour cette échelle, soit une réduction de 1,2 point ;
- une réduction de la douleur d'au moins 30 % au BPI atteinte pour 55 % des sujets recevant la duloxétine et pour 33 % des sujets sous placebo. Ce résultat, bien que statistiquement significatif, est cliniquement modeste avec une différence d'environ 22 % ;
- que les résultats variables sur les paramètres d'évaluation secondaires ne permettent pas de confirmer un bénéfice sur la diminution de la douleur.

Les résultats de l'étude de Russell sont que :

- la valeur au BPI, au moment de l'évaluation à 15 semaines, est inférieure dans le groupe recevant la duloxétine pour les doses de 60 mg et de 120 mg comparativement au groupe placebo. Cette différence, de 0,6 et de 0,92 respectivement, est statistiquement significative, mais ne l'est pas sur le plan clinique ;
- une réduction de la douleur d'au moins 50 % a été atteinte chez 51 %, 52 % et 36 %, et ce, respectivement pour les sujets recevant la duloxétine 60 mg, la duloxétine 120 mg et le placebo. Cela représente une diminution en valeur absolue d'environ 15 % par rapport au placebo ;

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

- l'amélioration du sujet selon l'échelle PGI-I (*Patient Global Impression of Improvement*) est de 0,35 et de 0,50 pour les doses de 60 mg et de 120 mg ($p < 0,05$). Le seuil de signification clinique pour cette échelle est de 0,68 point. Cette différence n'est pas atteinte dans l'étude.

Finalement, l'étude de Chappell (2008) comporte 330 sujets randomisés pour recevoir la duloxétine 60 mg, la duloxétine 120 mg ou un placebo. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de la duloxétine à six mois chez des sujets atteints de fibromyalgie, avec ou sans dépression. Les résultats sont que :

- la différence au score du BPI est de seulement 0,49 entre la duloxétine et le placebo, ce qui n'est pas cliniquement significatif ;
- la réduction d'au moins 30 % de l'intensité de la douleur est atteinte pour 38 % des sujets recevant l'une ou l'autre des doses de duloxétine, alors qu'elle l'est pour 33 % des individus prenant le placebo. Cela représente une diminution en valeur absolue de 5 % ;
- la réduction de l'intensité de la douleur au seuil de 50 % est similaire, soit une diminution absolue de 4 % ;
- le score du PGI-I démontre une différence avec le placebo de seulement 0,30 point, alors que le seuil reconnu cliniquement significatif par les investigateurs est de 0,69 point.

Ainsi, pour cette étude, qui a une durée reflétant davantage la réalité chronique de la fibromyalgie, il apparaît que ni le seuil de signification statistique ni le seuil clinique ne sont atteints chez les personnes recevant la duloxétine.

Le Conseil considère que toutes ces études comportent des limites méthodologiques. Le nombre de patients perdus de vue en cours d'étude est important et les abandons liés aux effets indésirables sont fréquents. Les résultats des publications suggèrent une efficacité modeste de la duloxétine par rapport au placebo pour les études à court terme. Cependant, l'effet sur la diminution de la douleur est non significatif selon l'étude de six mois. Ainsi, l'ensemble des études évaluées ne permet pas au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de la duloxétine pour le soulagement de la douleur associée à la fibromyalgie à moyen terme et à long terme.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication reconnue pour Cymbalta[MC] pour le soulagement de la douleur associée à la fibromyalgie, puisque la valeur thérapeutique n'est pas reconnue à sa satisfaction.

Principales références utilisées

- **Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al.** A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004; 50: 2974-84.
- **Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder, Pain 2005; 119: 5-15.
- **Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, et al.** A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia, Int J Gen Med 2008; 1: 91-102.
- **Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK.** A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia, Clin J Pain 2009; 25: 365-75.
- **Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al.** Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008; 136: 432-44.

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

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

Invega

Février 2010 - Schizophrénie

Marque de commerce : Invega
Dénomination commune : Palipéridone
Fabricant : J.O.I.
Forme : Comprimé longue action
Teneur : 3 mg, 6 mg et 9 mg

Maintien de la décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

La palipéridone est un antipsychotique atypique indiqué pour le traitement de la schizophrénie. Il s'agit du métabolite actif de la rispéridone obtenu suivant l'hydroxylation de la rispéridone par le cytochrome P-450. Ainsi, la palipéridone entraîne moins d'interactions médicamenteuses que la molécule mère. La palipéridone bloque principalement les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques centraux. D'autres antipsychotiques atypiques sont inscrits sur les listes de médicaments, notamment l'olanzapine (Zyprexa[MC] et autres), la rispéridone (Risperdal[MC] et autres) et la quétiapine (Seroquel[MC] et autres).

Valeur thérapeutique

À l'occasion d'une évaluation précédente, le Conseil avait déploré l'absence de comparaison appropriée de la palipéridone avec un traitement actif. Ces données sont jugées essentielles pour apprécier adéquatement l'efficacité et l'innocuité de la palipéridone.

Ainsi, l'étude de Canuso (2009) s'avère particulièrement à propos, puisqu'elle est la première à documenter l'efficacité de la palipéridone comparativement à celle d'un autre antipsychotique. Il s'agit d'un essai randomisé, à double insu, comptant 399 sujets. Les sujets inclus sont des schizophrènes en période d'exacerbation aiguë, considérés comme sévèrement atteints sur l'échelle *Clinical Global Impression* (CGI) et qui requièrent une hospitalisation. Ils sont randomisés pour recevoir la palipéridone, la quétiapine ou un placebo. L'essai comporte deux phases, soit une première de 14 jours suivie d'une période allant jusqu'à 42 jours, pendant laquelle les investigateurs peuvent combiner divers traitements à ceux commencés au début de l'étude. L'objectif primaire est la réduction à 14 jours du score total à l'échelle *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), une échelle validée qui tient compte de 30 critères explorant plusieurs sphères de la schizophrénie.

Les résultats sont présentés selon deux méthodes d'analyse qui tiennent compte des abandons : l'analyse fondée sur le report en aval de la dernière observation (LOCF) ainsi qu'un modèle mixte moins susceptible de biais d'information. Selon l'analyse du modèle mixte, les résultats démontrent que :

- le score à l'échelle PANSS au jour 14 est réduit de façon statistiquement et cliniquement significative par la palipéridone et par la quétiapine. La différence entre les deux traitements actifs n'est pas significative ;
- le score à l'échelle PANSS au jour 42 est diminué tant par la prise de la palipéridone que par celle de la quétiapine. Les traitements actifs ne se distinguent toutefois pas statistiquement du groupe placebo ;

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

- du jour 14 au jour 42, 53 % des sujets sous palipéridone, 55 % sous quétiapine et 67 % sous placebo ont reçu une comédication psychotrope. La différence n'est significative qu'entre la palipéridone et le placebo quant à l'usage concomitant d'un antipsychotique additif ;
- l'usage d'agents anticholinergiques pour corriger les réactions extrapyramidales est plus fréquent avec la palipéridone, tant dans la première phase de l'essai (jour 0 à jour 14) que dans la phase suivante.

Selon le Conseil, seule la première phase de l'étude est pertinente, la seconde étant compromise par l'ajout d'autres antipsychotiques. Dans cette première partie, une différence favorisant la palipéridone est observée entre les deux groupes. Or, le Conseil constate que plusieurs aspects peuvent expliquer la différence au score PANSS, notamment le mode de titrage des doses de chacun des agents. Pour la palipéridone, la dose de départ est de 6 mg (dose usuelle recommandée) et une augmentation à 9 mg est permise dès le jour 4. Pour la quétiapine, la dose utilisée au départ est de 50 mg et la dose recommandée de 600 mg est atteinte au jour 5 tandis que la dose de 800 mg est permise au jour 8. Ainsi, l'intensité du traitement apparaît différente pour les deux agents et cela est suffisant pour expliquer les résultats observés. De plus, la palipéridone possède un pouvoir incisif plus grand que celui de la quétiapine. Ainsi, plusieurs éléments de l'échelle PANSS tendent à diminuer plus rapidement, notamment les symptômes positifs et les pensées désorganisées observés dans la schizophrénie. Cela est observé notamment pour ces paramètres, pour lesquels la différence est statistiquement significative en faveur de la palipéridone au jour 14, mais ne l'est plus au jour 42. Par ailleurs, le Conseil déplore que les abandons n'aient pas été mieux documentés, puisqu'on ne peut déterminer le nombre de sujets contribuant à l'efficacité des traitements en fin d'étude.

Finalement, le Conseil considère que l'efficacité de la palipéridone ne peut être jugée sur la base de l'étude de Canuso, puisque celle-ci comporte des biais importants et emploie un devis qui ne permet pas de juger sa valeur thérapeutique au-delà du jour 14. Le Conseil déplore l'absence de données d'efficacité à long terme. Il réitère qu'il voudrait voir une comparaison avec la rispéridone ou avec un autre antipsychotique dans un devis qui permettrait de situer la palipéridone sur le plan de l'efficacité antipsychotique à plus long terme, puisque la schizophrénie est une maladie chronique.

Conclusion

Le Conseil considère qu'Invega[MC] ne satisfait toujours pas au critère de la valeur thérapeutique. Il a donc recommandé de ne pas l'inscrire sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Canuso, CM, Dirks, B, Carothers, J et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166(6): 691-701.
- **Nussbaum AM, Stroup TS.** Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858. CD006369.pub2.

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

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

Lucentis

Février 2010 - Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Marque de commerce : Lucentis
Dénomination commune : Ranibizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable
Teneur : 10 mg/ml

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

Description du médicament

Le ranibizumab est un inhibiteur du facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), une cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Sa liaison avec le VEGF-A bloque le processus de vascularisation au niveau de la choroïde. Lucentis[MC] est indiqué pour le traitement de la forme néovascularisée, dite humide, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Actuellement, deux médicaments sont inscrits pour cette indication sur les listes de médicaments selon certaines conditions : le pegaptanib (Macugen[MC]) et la vertéporfine (Visudyne[MC]). Lucentis[MC] est actuellement remboursé pour la DMLA avec lésions de type classique, ce qui exclut le traitement des lésions de type occulte.

Valeur thérapeutique

Les études ANCHOR (Brown 2006) et MARINA (Rosenfeld 2006) ont permis au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique du ranibizumab pour le traitement des personnes atteintes de la forme humide de la DMLA. Les résultats démontrent, pour l'ensemble des types de lésions, que le ranibizumab stabilise l'acuité visuelle chez la majorité des patients et entraîne une amélioration de la vision chez un tiers des sujets. Dans ces deux études, les sujets devaient satisfaire notamment aux critères d'inclusion suivants : une acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96, une dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque et une progression récente de la maladie.

Des sous-analyses rétrospectives des études principales ont été réalisées (Boyer 2007 et Kaiser 2007). Elles ont pour objectif de déterminer les caractéristiques des sujets et de la maladie qui influencent la réponse au traitement par le ranibizumab. Les résultats des deux sous-analyses concordent. Ils révèlent la présence d'une corrélation positive entre l'acuité visuelle et la réponse au traitement. La grandeur de la lésion est un autre facteur prédictif de réponse.

En somme, le Conseil est toujours d'avis que le ranibizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la forme humide de la DMLA, quel que soit le type de lésion à traiter. En se basant sur les critères d'inclusion des études principales et les résultats des sous-analyses rétrospectives, il considère que l'acuité visuelle, la grandeur de la lésion ainsi qu'une évolution récente sont des paramètres qui influencent la réponse au traitement.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Une fiole de 2,3 mg de Lucentis[MC] coûte 1 575 $. Une fiole permet l'administration d'une seule dose de 0,5 mg en raison de l'importante perte de médicament au moment de la mise en seringue à l'aide d'une aiguille filtrante fournie par le fabricant. Le coût du traitement annuel pour un œil est de 9 450 $ pour six doses. Ces coûts sont plus élevés que ceux du pegaptanib ou de la vertéporfine, qui sont cependant délaissés en clinique.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil avait reconnu que le ranibizumab constitue une option coût-efficace pour les lésions de type classique. Concernant les lésions de type occulte, les soins de soutien constituent maintenant le comparateur de choix. De plus, il s'avère que le nombre annuel de doses de ranibizumab est moindre que celui retenu précédemment. En effet, d'après les statistiques de facturation de la RAMQ, en moyenne 5,3 injections par individu sont administrées au cours de la première année d'utilisation. Le Conseil a donc considéré ces changements et des hypothèses jugées plus réalistes. Le ratio coût-utilité du ranibizumab comparativement aux soins de soutien, pour les lésions de type occulte, pourrait ainsi atteindre 30 000 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité. Ce résultat repose sur une analyse effectuée pour le traitement du meilleur œil affecté et n'inclut pas les coûts liés aux traitements des lésions bilatérales. Notons que le modèle suppose que le traitement au ranibizumab est cessé après deux ans d'utilisation. En pratique, les personnes atteintes continuent leur traitement selon le besoin. En dépit de ces considérations, le Conseil est d'avis que le ranibizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour l'ensemble des lésions.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé

La majorité des personnes atteintes de la DMLA sont âgées de 50 ans ou plus. Sans traitement efficace, 76 % des personnes qui en sont atteintes peuvent progresser jusqu'à la cécité légale en trois ans. Les personnes qui en sont touchées voient leur qualité de vie grandement affectée. La diminution de la vision peut s'accompagner de la perte du permis de conduire, d'une diminution de l'autonomie et d'un risque accru de chute. Ces conséquences sont majeures pour la personne atteinte et sa famille. Elles ont également des répercussions importantes sur la population et les autres composantes du système de santé.

Considérations particulières

Selon un recensement des écrits scientifiques, les personnes interrogées considèrent que la vue occupe une place prépondérante dans leur vie. Le Conseil accorde également une valeur importante au maintien de la vision. Il est d'avis que la modification de l'indication reconnue envisagée est équitable et raisonnable.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification de l'indication reconnue de Lucentis[MC] comme suit :

- pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne ~~avec lésions de type classique (que ce soit à prédominance classique ou minimalement classique).~~ **L'œil à traiter doit également satisfaire aux quatre critères suivants :**
  - **acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96 ;**
  - **dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque ;**
  - **absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant ;**
  - **évolution de la maladie au cours des trois derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.**

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

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de quatre mois. Au moment des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose par mois et par œil. Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec la vertéporfine pour traiter le même œil.

Toutefois, le ranibizumab demeure couvert par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le 1er février 2010 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

Principales références utilisées

- **Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al.** The burden of age-related macular degeneration for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. Trans Am Ophtalmol Soc 2005; 103: 173-86.
- **Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al.** Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J med 2006; 355 (14): 1432-44.
- **Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al.** Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophtalmology 2007; 114 (2): 246-52.
- **Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al.** Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. Am J Ophtalmol 2007; 144: 850-7.
- **Knauer C et Pfeiffer N.** The value of vision. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 477-82.
- **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1419-31.

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

Multaq

Février 2010 – Fibrillation auriculaire (FA)

Marque de commerce : Multaq
Dénomination commune : Dronédarone
Fabricant : SanofiAven
Forme : Comprimé
Teneurs : 400 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

La dronédarone est un antiarythmique de classe III, analogue de l'amiodarone. Comme ce dernier, il bloque les canaux sodiques, potassiques et calciques, et il possède des propriétés alpha et bêta bloquantes. Il est indiqué pour le traitement des sujets qui présentent ou qui ont déjà présenté une fibrillation auriculaire (FA), afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la FA. Multaq[MC] est le deuxième médicament approuvé pour la prévention des épisodes de FA après la flécaïnide, un antiarythmique de la classe 1C. La majorité des médicaments employés lors de FA ne sont pas officiellement reconnus par Santé Canada pour cette indication. C'est le cas de l'amiodarone pour lequel l'efficacité a toutefois été démontrée dans de nombreuses études.

Valeur thérapeutique

L'étude ATHENA (Hohnloser 2009) est un essai randomisé, à double insu, qui compare la dronédarone au placebo, en plus d'un traitement usuel, chez 4 628 sujets ayant déjà présenté ou présentant une FA ou un flutter auriculaire. L'objectif principal est d'évaluer le risque combiné d'hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire et de mortalité de toutes causes. La durée du suivi a été d'environ 21 mois. Les résultats démontrent que :

- le risque combiné est de 32 % pour la dronédarone par rapport à 39 % pour le placebo, pour un rapport de cote (RC) de 0,76 (IC 95 % : 0,69 à 0,84) ;
- le risque d'hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire est plus faible dans le groupe traité par la dronédarone (29 %) par rapport au placebo (37 %), pour un RC de 0,74 (IC 95 % : 0,67 à 0,82) ;
- une diminution non significative de la mortalité de toutes causes dans le groupe traité par la dronédarone de 5 % contre 6 % dans le groupe placebo, pour un RC de 0,84 (IC 95 % : 0,66 à 1,08) ;
- une légère augmentation des effets indésirables dans le groupe traité, en particulier pour les problèmes gastro-intestinaux (26 % contre 22 %).

Les études ADONIS et EURIDIS (Singh 2007), deux essais randomisés, à double insu, partageant un devis identique, comparent la dronédarone au placebo chez 1 237 sujets ayant des antécédents de FA. Cet essai évalue la capacité de la dronédarone à maintenir un rythme sinusal normal en mesurant le temps écoulé avant la première réapparition de FA. Les résultats de cet essai démontrent que :

- le délai avant la première récidive de FA est plus long avec la dronédarone (116 jours) qu'avec le placebo (53 jours) pour un RC de 0,84 (IC 95 % : 0,65 à 0,87).

La méta-analyse de Piccini (2009) a recensé neuf études randomisées et contrôlées avec placebo évaluant la prévention des récidives de FA avec l'amiodarone ou la dronédarone. Les résultats de la méta-analyse démontrent :

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

- une diminution significative des récidives de FA avec l'amiodarone comparativement à la dronédarone pour un RC de 0,49 (IC 95 % : 0,37 à 0,63) ;
- une différence non significative de la mortalité lorsque ces deux produits sont comparés pour un RC de 1,61 (IC 95 % : 0,97 à 2,68) ;
- une augmentation significative des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement lorsque l'amiodarone est utilisée pour un RC de 1,81 (IC 95 % : 1,33 à 2,46).

L'ensemble de ces données démontre que la dronédarone est plus efficace qu'un placebo pour prévenir les récidives de FA, ainsi que pour réduire les hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire. Cependant, le Conseil déplore l'absence de données comparant l'amiodarone à la dronédarone pour les hospitalisations reliées à des événements cardio-vasculaires, d'autant plus que l'amiodarone apparaît plus efficace à prévenir les récidives de FA. En effet, il juge que ce paramètre, plutôt que la récidive de FA, serait un meilleur indicateur de la morbidité cardiovasculaire. Considérant la démonstration des bénéfices de la dronédarone sur la réduction des hospitalisations, le Conseil reconnaît une valeur thérapeutique pour ce médicament.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement avec la dronédarone est plus élevé que le coût mensuel avec l'amiodarone, qui varie de 31 $ à 62 $ selon la dose utilisée.

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a évalué deux études non publiées. La première estime les ratios coût-utilité de la dronédarone comparativement à l'amiodarone, la flécaïnide, le sotalol et un groupe de traitement composé de plusieurs antiarythmiques. Le Conseil ne retient pas cette étude. Il considère que les données cliniques des divers comparateurs actifs incluses dans le modèle économique ne sont pas valides étant dérivées de multiples comparaisons indirectes, ce qui ajoute une grande incertitude quant aux ratios obtenus. En effet, selon les experts consultés, les risques relatifs estimés pour plusieurs des paramètres cliniques ne sont pas soutenus par la réalité clinique et semblent surestimés. On trouve d'ailleurs des risques relatifs inférieurs pour ces mêmes paramètres dans d'autres publications, notamment dans Piccini (2009).

La deuxième étude évalue l'efficience de la dronédarone comparativement au placebo. Le Conseil est d'avis que le placebo n'est pas un comparateur adéquat. Il juge que l'amiodarone est le comparateur à retenir dans l'étude pharmacoéconomique.

Ainsi, le Conseil considère que les études économiques présentées ne permettent pas d'apprécier l'efficience de la dronédarone comparativement à l'amiodarone. Pour cette raison, il juge que la dronédarone est une option thérapeutique qui ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la FA.

Conclusion

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Multaq[MC] sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Holnloser SH, Harry J, Crijns GM et al.** Effect of Dronedarone on cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2009; 360(7): 668-78.
- **Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED et al.** Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54(12): 1089-95.
- **Singh, BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et al.** Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Eng J Med 2007; 357(10): 987-99.

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

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

Nexavar

Février 2010 – Adénocarcinome rénal métastatique (ARM) - traitement de 2e intention après le sunitinib

Marque de commerce : Nexavar
Dénomination commune : Sorafenib
Fabricant : Bayer
Forme : Comprimé
Teneur : 200 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le sorafenib est un inhibiteur de plusieurs protéines kinases qui s'administre oralement. Son double mode d'action permet l'inhibition de l'angiogenèse et de la prolifération des cellules tumorales. En juillet 2006, un avis de conformité conditionnel pour Nexavar[MC] a été publié par Santé Canada pour traiter l'hypernéphrome (à cellules claires), localement avancé ou métastatique, quand un traitement par une cytokine a échoué ou ne convient pas. Plus récemment, l'avis de conformité sans condition a été publié et le sorafenib est maintenant indiqué chez les personnes atteintes d'un hypernéphrome (à cellules claires), localement avancé ou métastatique, quand un traitement systémique échoue ou n'est pas toléré.

Valeur thérapeutique

La présente évaluation porte particulièrement sur l'utilisation du sorafenib en deuxième intention, après un échec avec le sunitinib. Cette utilisation est documentée par trois études rétrospectives (Dudek 2009, Sablin 2009 et Tamaskar 2008) et une étude observationnelle (Di Lorenzo 2009). À la suite de son analyse, le Conseil a retenu les résultats de l'essai de Di Lorenzo pour apprécier la valeur thérapeutique du sorafenib lorsqu'il est utilisé après le sunitinib, puisque cet essai est de meilleure qualité et d'un niveau de preuve supérieur à celui des autres études.

L'étude de Di Lorenzo (2009) est un essai non comparatif portant sur 52 sujets atteints majoritairement d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires et qui n'ont pas répondu favorablement à une thérapie de première intention par le sunitinib. Après deux cycles de traitement au sorafenib, il est constaté que :

- aucune personne ne présente une réponse complète ;
- une réponse partielle est observée chez 9,6 % des sujets ;
- une maladie en progression est observée chez 80 % des sujets ;
- la survie médiane globale est de 32 semaines ;
- le délai sans progression est de 16 semaines.

Selon l'ensemble des données, l'ampleur des bénéfices attribuables au sorafenib est difficilement quantifiable, puisqu'on ne connaît pas l'évolution clinique de ces personnes en l'absence de traitement.

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

À la lumière de ces résultats, le Conseil ne peut reconnaître la valeur thérapeutique du sorafenib comme traitement de deuxième intention après l'usage du sunitinib. Rappelons qu'en juin 2007, la valeur thérapeutique du sorafenib a été reconnue en deuxième intention après une thérapie à base d'une cytokine ; toutefois, le Conseil a recommandé de ne pas l'inscrire pour des motifs pharmacoéconomiques.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Nexavar[MC] sur les listes de médicaments, puisque la valeur thérapeutique de ce produit n'est pas reconnue comme traitement de deuxième intention après l'usage du sunitinib.

Principales références utilisées

- **Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R et al.** Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2009; 27(27): 4469-74.
- **Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A et al.** Sequential Therapy With Sorafenib and Sunitinib in Renal Cell Carcinoma. Cancer 2009; 115: 61-7.
- **Sablin MP, Negrier S, Ravaud A et al. S**equential Sorafenib and Sunitinib for Renal Cell Carcinoma. J Urol. 2009; 182: 29-34.
- **Tamaskar I, Garcia JA, Elson P et al.** Antitumor Effects of Sunitinib or Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Received Prior Antiangiogenic Therapy. J Urol. 2008; 179: 81-6.

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

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

Plavix

Février 2010 - Syndrome coronarien aigu

Marque de commerce : Plavix
Dénomination commune : Clopidogrel
Fabricant : SanofiAven
Forme : Comprimé
Teneur : 300 mg

Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

Description du médicament

Le clopidogrel est un agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est indiqué pour la prévention des événements liés à l'athérothrombose (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et autres problèmes respiratoires) chez les personnes présentant un syndrome coronarien aigu. Actuellement, les comprimés de 75 mg de clopidogrel sont inscrits sur les listes de médicaments comme médicament d'exception.

Valeur thérapeutique

La valeur thérapeutique du clopidogrel pour le traitement du syndrome coronarien aigu a été reconnue antérieurement par le Conseil. La démonstration de l'efficacité repose sur les résultats de l'étude CURE (Yuzuf 2001).

L'étude CURE est une étude randomisée à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg une fois par jour) en association avec l'aspirine (75 mg à 325 mg une fois par jour) à celles du traitement associant le placebo et l'aspirine chez 12 562 sujets présentant de l'angine instable ou un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST. Les résultats démontrent notamment que le traitement associant le clopidogrel réduit les événements vasculaires ischémiques (9,3 % contre 11,4 %) pour un rapport de cotes (RC) de 0,80 (IC 95 % : 0,72 à 0,90).

En somme, la démonstration de la valeur thérapeutique a été réalisée avec une dose de charge de 300 mg, suivie d'une dose quotidienne de 75 mg. La nouvelle formulation de 300 mg est pertinente en milieu hospitalier pour la dose de charge seulement.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de la dose de charge de 300 mg est de 10,15 $, que ce soit avec un comprimé de 300 mg ou avec quatre comprimés de 75 mg. La valeur pharmacoéconomique du clopidogrel à la teneur de 75 mg a déjà été acceptée antérieurement par le Conseil pour les indications reconnues aux listes de médicaments. Puisque le coût du traitement avec la nouvelle teneur est le même qu'avec celle de 75 mg, le comprimé de 300 mg de clopidogrel satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique dans la situation où cette dose est nécessaire.

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

Conclusion

Le Conseil a recommandé l'inscription du comprimé de 300 mg de Plavix[MC] sur la Liste de médicaments — Établissements pour la dose initiale du traitement du syndrome coronarien aigu. L'indication reconnue est la suivante :

- pour la dose de charge du traitement du syndrome coronarien aigu.

Principale référence utilisée

- **The CURE trial investigators.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345 (7): 494-502.

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

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

Revlimid

Février 2010 - Myélome multiple

Marque de commerce : Revlimid
Dénomination commune : Lénalidomide
Fabricant : Celgene
Forme : Capsule
Teneur : 5 mg, 10 mg, 15 mg et 25 mg

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

Description du médicament

Le lénalidomide est un immunomodulateur, analogue de la thalidomide. Il entraîne une diminution de la sécrétion des cytokines proinflammatoires, inhibe l'angiogenèse et augmente l'activité des lymphocytes T. Il est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les personnes ayant déjà reçu un traitement. D'autres médicaments utilisés pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant sont inscrits sur l'une ou l'autre des listes de médicaments, notamment le melphalan (Alkeran[MC]), la dexaméthasone (Dexasone[MC] et autres) et le bortézomib (Velcade[MC]). La thalidomide (Thalid[MC]) est également utilisée pour cette indication. Cependant, elle n'est pas commercialisée au Canada ; elle peut être obtenue par l'intermédiaire d'un programme d'accès spécial.

Valeur thérapeutique

Deux essais randomisés et contrôlés avec placebo (Dimopoulos 2007, Weber 2007) ont été réalisés chez des personnes souffrant d'un myélome multiple réfractaire ou récidivant. Au moins 60 % des sujets ont reçu deux thérapies ou plus antérieurement. Le but de ces essais est de comparer l'efficacité et l'innocuité du lénalidomide en association avec la dexaméthasone à celles du placebo et de la dexaméthasone. Les principaux résultats des deux essais démontrent que :

- le délai médian avant la progression de la maladie est plus long avec le lénalidomide : 11,3 mois contre 4,7 mois ainsi que 11,1 mois contre 4,7 mois, respectivement, pour les études de Dimopoulos et de Weber ;
- l'effet du lénalidomide sur le délai avant la progression de la maladie se vérifie aussi chez les personnes ayant reçu un traitement antérieur à base de thalidomide ;
- la survie globale médiane est prolongée avec le lénalidomide : 29,6 mois contre 20,2 mois avec le placebo (étude de Weber). Au moment de la dernière analyse de l'étude de Dimopoulos, la survie globale médiane n'était pas atteinte pour le groupe lénalidomide et elle était de 20,6 mois pour le groupe placebo ;
- le lénalidomide cause plus d'effets indésirables de grade 3 ou de grade 4 que le placebo (25 % contre 2,3 %). Il s'agit principalement de désordres hématologiques, de troubles gastro-intestinaux, d'infections et de thromboembolies. Toutefois, les neuropathies périphériques sont peu fréquentes ;
- au total, 20 % des personnes du groupe lénalidomide ont cessé le traitement en raison des effets indésirables comparativement à 10 % pour celles du groupe placebo.

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

Les résultats démontrent que le lénalidomide associé à la dexaméthasone est plus efficace que le traitement associant le placebo et la dexaméthasone, et ce, même chez les personnes ayant reçu un traitement antérieur à base de thalidomide. Dans ce contexte, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du lénalidomide.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le lénalidomide s'administre par la voie orale une fois par jour durant 21 jours par cycle de 28 jours, pour un coût de 8 904 $ par cycle. Ce coût est plus élevé que celui d'un cycle avec le bortézomib (4 541 $) et que celui d'un traitement de 28 jours à base de thalidomide à la dose de 200 mg par jour (environ 4 000 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a analysé une étude coût-utilité non publiée comparant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone à cette dernière utilisée seule. Le modèle est basé sur les études cliniques principales pour un usage en deuxième intention de traitement ou plus. Les résultats révèlent que les bénéfices attribuables au lénalidomide, quant au nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité, sont obtenus à un coût de traitement très élevé. Par ailleurs, deux hypothèses importantes du modèle génèrent de l'incertitude relativement à l'ampleur de ces bénéfices. Premièrement, l'avantage de survie globale prédit par le modèle apparaît surestimé. Le scénario devrait aussi considérer une plus faible qualité de vie, jugée plus réaliste à ce stade de la maladie. Considérant ces deux éléments, le ratio coût-utilité du lénalidomide serait encore plus élevé que celui estimé dans le modèle. Sur cette base, le Conseil est d'avis que le lénalidomide ne représente pas une option de traitement coût-efficace pour un usage en deuxième intention de traitement ou plus.

Une analyse positionnant le lénalidomide en troisième intention de traitement ou plus est jugée pertinente. Dans ce cas, le ratio coût-utilité semble indiquer un meilleur rendement pharmacoéconomique. Cependant, le médicament ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Par ailleurs, le Conseil aurait souhaité disposer d'une comparaison avec le bortézomib.

En conclusion, le Conseil est d'avis que les résultats pharmacoéconomiques du lénalidomide doivent être mis en balance avec les conséquences sur la santé, sur les autres composantes du système de santé et avec les considérations éthiques concernées.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé

Le Conseil est d'avis qu'étant donné son mode d'administration orale, le lénalidomide procure des avantages pour le patient en réduisant ses déplacements et le temps passé en clinique d'hémato-oncologie. Les bénéfices sont aussi importants pour certaines composantes du système de santé, car l'usage de ce produit contribue à réduire l'achalandage à la clinique externe et permet une meilleure utilisation des ressources humaines et hospitalières particulièrement lorsque celui-ci est comparé au bortézomib.

Considérations particulières

Le Conseil est d'avis qu'il est raisonnable et équitable d'autoriser le remboursement du lénalidomide aux personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire à deux thérapies antérieures. Les avantages pour la personne malade et ses aidants, et ceux pour les composantes du système de santé sont suffisamment significatifs pour contrebalancer un ratio coût-utilité moins favorable.

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

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour Revlimid[MC] pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant. L'indication reconnue est :

- en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant chez les personnes :
  - qui ont reçu au moins deux thérapies pour le traitement du myélome multiple ;

    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 2.

  La durée maximale de l'autorisation initiale est de quatre cycles de 28 jours.

  Au moment des demandes subséquentes, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie documentée par chacun des trois éléments suivants :

  La maladie est en progression dès qu'un des éléments est satisfait. La progression de la maladie se définit pour chacun d'eux de la façon suivante :
  - une augmentation ≥ 25 % (par rapport au résultat observé au début du traitement) de :
    - la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g/l) ;
    - la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 heures) ;
    - la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg/l) ;
    - des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être ≥ 10 %) ;

    Parmi les quatre dosages ci-dessus, le médecin devra fournir le résultat du test qu'il juge le plus approprié pour la personne traitée ;
  - une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes ;
  - l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée > 2,8 mmol/l sans autre cause apparente.

  La durée maximale des autorisations subséquentes est de six cycles de 28 jours.

  Il est à noter que le lénalidomide ne sera pas autorisé en association avec le bortézomib.

Principales références utilisées

- **Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 357(21): 10-9.
- **Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al.** Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with ist use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Heamatol [Published Online 2009 Mar 9], DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01257.x
- **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357(21): 20-9.

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

Simponi

Février 2010 - Arthrite psoriasique

Marque de commerce : Simponi
Dénomination commune : Golimumab
Fabricant : Schering
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1κ humain de la classe des anti-TNF indiqué notamment pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite psoriasique chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées ou graves de rhumatisme psoriasique évolutif, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Actuellement, trois autres agents biologiques sont inscrits à titre de médicaments d'exception pour le traitement de cette maladie, en l'occurrence l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]). Notons que le golimumab s'en distingue par une posologie mensuelle. Contrairement aux autres molécules apparentées, il n'est pas approuvé par Santé Canada pour améliorer l'état fonctionnel des personnes atteintes, ni pour inhiber la progression des érosions visibles à la radiographie causées par la maladie.

Valeur thérapeutique

Les données d'efficacité et d'innocuité reposent sur les résultats d'une seule étude, GO-REVEAL (Kavanaugh 2008). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé avec placebo d'une durée de 24 semaines et mené à double insu chez des personnes présentant une réponse incomplète à un agent de rémission oral ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le golimumab est associé au méthotrexate chez environ 50 % de la population. Les résultats dans cette publication témoignent de l'efficacité cliniquement et statistiquement supérieure du golimumab par rapport au placebo selon plusieurs échelles de mesures spécifiques et validées :

- Réduction des signes et des symptômes de la maladie mesurée selon les critères ACR20, ACR50 et ACR70, à court terme.
- Réduction de l'incapacité physique liée à la maladie évaluée à l'aide du HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*).
- Amélioration de la qualité de vie des sujets démontrée dans les deux composantes du SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*).

Par ailleurs, aucun résultat n'est disponible sur l'effet du traitement sur la progression des érosions visibles à la radiographie, même s'il constitue un des points d'aboutissement primaires.

Bien que le golimumab procure des bénéfices cliniques bien documentés pour le traitement de l'arthrite psoriasique, le Conseil n'est pas en mesure actuellement de statuer favorablement sur sa valeur thérapeutique en l'absence de résultats publiés portant sur le ralentissement de la progression des dommages structuraux.

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

Conclusion

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Simponi[MC] sur les listes de médicaments pour cette indication, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Principale référence utilisée

- **Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al.** Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(4): 976-86.

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

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

Simponi

Février 2010 - Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Marque de commerce : Simponi
Dénomination commune : Golimumab
Fabricant : Schering
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le golimumab est un anticorps monoclonal (anti-TNF) humain indiqué notamment pour la réduction des signes et des symptômes chez les adultes présentant des poussées évolutives des formes modérées ou graves de polyarthrite rhumatoïde (PAR), et ce, en association avec le méthotrexate. Actuellement, cinq agents biologiques pour le traitement de cette pathologie figurent déjà sur les listes de médicaments avec des indications reconnues : l'abatacept (Orencia[MC]), l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le rituximab (Rituxan[MC]). Le golimumab s'en distingue par une posologie mensuelle à la dose reconnue de 50 mg. Contrairement à ces produits, Santé Canada n'a pas encore approuvé l'utilisation du golimumab pour inhiber la progression des dommages structuraux ni pour améliorer la capacité fonctionnelle des personnes.

Valeur thérapeutique

Les données d'efficacité du golimumab reposent principalement sur trois essais cliniques de phase III, randomisés et contrôlés avec placebo. Chacune des études cible des populations différentes.

Traitement de la PAR au stade précoce

L'étude GO-BEFORE (Emery 2009) concerne des personnes souffrant de PAR active, diagnostiquée, pour la majorité, depuis trois ans ou moins, et n'ayant jamais pris de méthotrexate. La population a été divisée en plusieurs groupes selon différents régimes médicamenteux dont les plus pertinents sont : placebo avec méthotrexate (groupe contrôle) et golimumab 50 mg avec méthotrexate. Il est à souligner que la dose de 100 mg de golimumab a aussi été considérée. Les critères d'efficacité étaient mesurés à 24 semaines. Les principaux constats sont les suivants :

- le pourcentage de réponse aux critères ACR20 et ACR50 statistiquement supérieurs dans le groupe recevant le golimumab 50 mg avec le méthotrexate par rapport à ceux du groupe contrôle (ACR50 : 40 % contre 29 % [premier point d'aboutissement primaire], ACR20 : 62 % contre 49 %) ;
- aucune différence dans l'amélioration de l'état fonctionnel, mesuré à l'aide du HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), entre les sujets du groupe recevant le golimumab 50 mg avec le méthotrexate et ceux du groupe contrôle (44 % contre 37 %).

L'étude GO-BEFORE avait aussi comme objectif principal d'observer l'effet sur les dommages structuraux à 52 semaines. La publication ne fait aucune mention de ces résultats. Considérant l'importance de ces derniers pour apprécier les bénéfices cliniques du golimumab sur la morbidité, le Conseil juge nécessaire d'avoir des données publiées.

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

À la lumière de l'ensemble des résultats, le Conseil reconnaît une certaine efficacité au golimumab à réduire les signes et les symptômes à court terme de la PAR au stade précoce. Toutefois, il ne peut se prononcer sur son effet sur l'état fonctionnel des personnes ni sur ses bénéfices sur le plan des érosions.

Traitement de la PAR réfractaire au méthotrexate

L'efficacité du golimumab chez des personnes ayant une maladie active malgré l'administration du méthotrexate est documentée dans l'essai GO-FORWARD (Keystone 2008). Les sujets ont été répartis de la même façon que dans l'étude précédente. Les principaux résultats observés dans les 24 premières semaines de l'étude sont les suivants :

- meilleure efficacité du golimumab combiné au méthotrexate par rapport au groupe contrôle, observée d'après les critères ACR20, ACR50, ACR70 et les différents paramètres DAS28 (*28-joint Disease Activity Score*, critère de l'European League Against Rheumatism), aux semaines 14 et 24 ;
- amélioration de l'état fonctionnel à la semaine 24 dans les groupes prenant le golimumab et le méthotrexate, confirmée par une réduction cliniquement significative du HAQ-DI, variant de 0,38 à 0,50 selon la dose.

Le Conseil a eu accès à des données sur la prolongation de l'étude jusqu'à deux ans. Toutefois, concernant l'effet du golimumab sur les dommages structuraux, aucunes données publiées ne sont disponibles.

Par ailleurs, il n'existe actuellement aucun essai comparant directement le golimumab à un autre anti-TNF pour le traitement de la PAR réfractaire au méthotrexate. L'hétérogénéité entre les populations étudiées jusqu'à maintenant pour cet usage et pour cette catégorie d'agents biologiques rend les comparaisons indirectes plus difficiles d'interprétation. C'est pourquoi le Conseil estime qu'une étude comparant le golimumab à un autre anti-TNF permettrait d'en apprécier plus adéquatement son efficacité relative.

Traitement de la PAR après l'utilisation d'un ou plusieurs anti-TNF

L'étude GO-AFTER (Smolen 2009) a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du golimumab chez des personnes souffrant de PAR active qui ont déjà pris au moins une dose d'adalimumab, d'étanercept ou d'infliximab, et qui pouvaient poursuivre les agents de rémission oraux commencés avant. La plupart des mesures d'efficacité sont basées sur les mêmes indices que dans l'étude précédente. Les résultats principaux relatifs au golimumab sont les suivants :

- meilleure réponse selon les critères ACR20, ACR50, ACR70 et selon la majorité des différents paramètres de réponse DAS28, aux semaines 14 et 24 ;
- meilleure réponse s'il est associé à un agent de rémission oral ou encore si le nombre d'anti-TNF déjà essayés est inférieur à trois ;
- amélioration cliniquement significative du HAQ-DI observée à la semaine 24 ;
- meilleure qualité de vie mesurée à l'aide du score FACIT-F (*Assessment of chronic illness therapy-fatigue*) ;
- aucunes données ne sont disponibles sur le maintien de la réponse symptomatique à plus long terme ni sur le ralentissement de la progression des érosions.

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

À la lumière de l'ensemble des données qu'il a revues, le Conseil reconnaît que le golimumab est efficace, en association avec le méthotrexate, pour améliorer les signes, les symptômes et la capacité fonctionnelle des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, les publications ne font pas mention des résultats sur les dommages structuraux. De plus, aucune étude comparative avec d'autres anti-TNF n'est disponible. Le Conseil croit donc nécessaire d'obtenir davantage de données sur ces derniers éléments avant de pouvoir statuer favorablement sur la valeur thérapeutique du golimumab.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Simponi[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Principales références utilisées

- **Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al.** Golimumab, a anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-83 (Étude GO-BEFORE).
- **Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al.** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet [Published Online 2009 June 29], DOI : 10.1016/s0140-6736(09)60506-7.
- **Kay J, Metteson EL, Dasgupta B, et al.** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. Arthritis Rheum 2008; 58(4): 964-75.
- **Keystone E, Genovese MC, Klaresbog, et al.** Golimumab, a human antibody to TNF-α given by monthly subcutaneously injections, in active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: The GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 789-96.

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

Simponi

Février 2010 - Spondylite ankylosante

Marque de commerce : Simponi
Dénomination commune : Golimumab
Fabricant : Schering
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1κ humain de la classe des anti-TNF indiqué notamment pour atténuer les signes et les symptômes de la spondylite ankylosante chez les adultes dont la réponse au traitement standard n'est pas satisfaisante. Actuellement, trois autres agents biologiques sont inscrits à titre de médicaments d'exception pour le traitement de cette maladie, en l'occurrence l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]). Notons que le golimumab s'en distingue par sa posologie mensuelle.

Valeur thérapeutique

Les données d'efficacité reposent sur les résultats de l'étude GO-RAISE (Inman 2008). Il s'agit d'un essai randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo d'une durée de 24 semaines. Les résultats témoignent de l'efficacité du golimumab à diminuer les signes et les symptômes de la spondylite ankylosante. Une amélioration significative par rapport au placebo a été notée aux semaines 14 et 24 sur plusieurs échelles de mesures spécifiques et validées, en l'occurrence :

- les critères ASAS (*Assessment in Ankylosis Spondylitis*), soit l'ASAS20, l'ASAS40, l'ASAS5/6, ainsi que la rémission partielle, désignant tous une amélioration des symptômes selon le système de cotation de l'American College of Rheumatology ;
- le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) qui évalue globalement l'activité de la maladie ;
- le BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) qui évalue les capacités fonctionnelles des patients.

Par comparaison indirecte, le golimumab semble entraîner une réduction des symptômes de la spondylite ankylosante comparable à celle des autres agents modulateurs de la réponse biologique déjà inscrits pour cette indication. Toutefois, contrairement à ceux-ci, aucun résultat obtenu par imagerie médicale n'a été fourni pour apprécier l'effet anti-inflammatoire du golimumab au niveau des articulations. La réduction de l'inflammation peut être un élément prédictif de l'effet protecteur du médicament sur la destruction des articulations. Par ailleurs, seulement de l'information très fragmentaire sous la forme d'un abrégé portant sur la poursuite de l'étude GO-RAISE en phase ouverte est disponible pour documenter le maintien de la réponse à plus long terme, alors qu'elle est bien démontrée pour les autres agents. Bien que le Conseil reconnaisse l'efficacité du golimumab pour le traitement de la spondylite ankylosante, il n'est pas en mesure actuellement de statuer favorablement sur sa valeur thérapeutique sur la base des raisons précitées.

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

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Simponi[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Principale référence utilisée

- **Inman RD, Davis JC, van der Heijde D et al.** Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2008; 50(11):3402-12

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

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

Thyrogen

Février 2010 – Cancer de la thyroïde

Marque de commerce : Thyrogen
Dénomination commune : Thyrotropine alfa
Fabricant : Genzyme
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneur : 0,9 mg/ml

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

Description du médicament

La thyrotropine alfa est une forme recombinante de l'hormone thyréostimuline (TSH, *thyroid stimulating hormone*). Elle est indiquée au Canada comme agent diagnostique d'appoint, pour le suivi de la thyroglobuline sérique, un marqueur tumoral reconnu pour le cancer différencié de la thyroïde. Ce produit a reçu une nouvelle indication de Santé Canada concernant la stimulation préthérapeutique pour l'ablation des reliquats thyroïdiens à l'aide d'iode radioactif, pour les patients euthyroïdiens ayant subi une thyroïdectomie à la suite d'un diagnostic de cancer bien différencié de la thyroïde, et ce, sans preuve de métastases distantes.

La thyroïdectomie est le traitement le plus courant du cancer différencié de la thyroïde. Après celle-ci, le patient subit une ablation à l'iode radioactif pour détruire toute cellule thyroïdienne résiduelle. Cette intervention est traditionnellement effectuée alors que le patient se trouve en état d'hypothyroïdie à la suite d'un sevrage des suppléments thyroïdiens. L'injection de Thyrogen[MC] permet d'obtenir un niveau de TSH exogène élevé, tout en évitant le retrait des hormones thyroïdiennes.

Valeur thérapeutique

Ablation des reliquats thyroïdiens dans le cas d'un cancer différencié de la thyroïde

L'étude de Pacini (2006), randomisée et contrôlée en devis ouvert, a pour objectif de comparer deux modes de préparation des sujets atteints d'un cancer de la thyroïde en vue de l'ablation des reliquats thyroïdiens à l'iode radioactif (I131) suivant une thyroïdectomie. Dans cette étude, 33 sujets ont été assignés au groupe recevant la thyrotropine alfa (groupe euthyroïdie) et 30 sujets ont subi un sevrage des suppléments thyroïdiens (groupe hypothyroïdie). Les résultats de l'étude de Pacini sont les suivants :

- la proportion d'ablation réussie est identique pour les deux groupes quant au paramètre primaire d'évaluation, soit une captation de l'I131 par les reliquats thyroïdiens jugée « invisible ou inférieure à 0,1 % » à la scintigraphie pancorporelle. Ce paramètre est donc atteint pour 100 % des sujets ;
- quant à l'évolution du dosage de la thyroglobuline sérique stimulée à huit mois, 98 % des sujets ayant reçu la thyrotropine alfa et 86 % des sujets ayant subi un sevrage des suppléments thyroïdiens ont démontré une thyroglobuline sérique < 2 ng/ml ;
- concernant la cinétique de l'I131, une diminution de l'irradiation à la moelle pour le groupe ayant reçu la thyrotropine alfa a été démontrée. Cela s'explique par l'élimination rénale plus rapide de l'iode ;

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

- les données de qualité de vie sont obtenues à l'aide du questionnaire SF-36. Par comparaison à un sevrage en hormones thyroïdiennes, les sujets ayant reçu la thyrotropine alfa ont maintenu leur qualité de vie sur un horizon de 17 semaines, tant sur le sommaire des éléments mentaux que physiques.

Ainsi, le Conseil est d'avis que, selon les paramètres les plus utilisés en pratique, la proportion d'ablation réussie des reliquats thyroïdiens est semblable pour les sujets recevant la thyrotropine alfa et pour ceux soumis à un sevrage en hormones thyroïdiennes. D'autres avantages, dont la qualité de vie et la diminution de la durée d'exposition à l'iode radioactif, sont aussi soulignés.

Dosage de la thyroglobuline sérique dans le cas d'un cancer de la thyroïde

Thyrogen^MC peut aussi être utilisé comme une modalité diagnostique pour le dosage de la thyroglobuline sérique, avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif. Le Conseil considère que les données de qualité de vie précédemment décrites peuvent s'appliquer pour cette indication tout autant que pour la précédente. En effet, par comparaison à un sevrage en hormones thyroïdiennes chez des sujets atteints d'un cancer de la thyroïde bénéficiant d'un suivi régulier, l'absence d'hypothyroïdie avec la thyrotropine alfa permet à ceux-ci de maintenir leur qualité de vie et leur productivité.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement par la thyrotropine alfa pour une ablation des reliquats thyroïdiens, post-thyroïdectomie, est de 1 364 $. Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a évalué une étude coût-utilité (Mernagh 2009) dans laquelle la prise de thyrotropine alfa est comparée à l'état d'hypothyroïdie pour cette indication, sur un horizon temporel de 17 semaines et selon une perspective sociétale. Les valeurs d'efficacité et d'utilité ont été tirées de l'étude clinique principale (Pacini 2006). Le ratio coût-utilité incrémental de Thyrogen^MC comparativement au sevrage des hormones thyroïdiennes est de l'ordre de 1 520 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité.

Le Conseil considère que cette étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et traduit bien l'efficience de la thyrotropine alfa au Canada. Les analyses de sensibilité démontrent la robustesse des résultats. Pour ces raisons, le Conseil considère que Thyrogen^MC satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour l'ablation des reliquats thyroïdiens, post-thyroïdectomie.

De plus, le Conseil considère que ces conclusions pharmacoéconomiques sont aussi applicables à l'autre indication, soit pour le dosage de la thyroglobuline sérique. En effet, il considère que le processus médical est similaire pour les deux indications et donc que les bénéfices sur le plan de la qualité de vie et de la productivité des sujets sont maintenus, résultant en un ratio pharmacoéconomique acceptable.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé

Le traitement par l'iode radioactif est couramment utilisé depuis longtemps et est jugé sécuritaire. Néanmoins, les médecins s'efforcent de réduire l'exposition aux radiations de chaque personne traitée et de son entourage. L'usage de Thyrogen^MC permet la réduction du temps de séjour de l'iode radioactif à la fois dans les tissus résiduels thyroïdiens et dans le reste de l'organisme. La signification clinique de cette donnée sur la survenue possible de cancer secondaire n'est pas établie. Néanmoins, pour le Conseil, il apparaît évident que la diminution de la durée d'exposition à l'iode radioactif est un avantage pour cette population.

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 la modification de l'indication reconnue de Thyrogen[MC] sur la Liste de médicaments — Établissements. L'indication reconnue devient :

- pour les personnes atteintes d'un cancer différencié de la thyroïde :
  - pour l'ablation des reliquats thyroïdiens à l'iode radioactif à la suite d'une thyroïdectomie, sans preuves de métastases à distance connue ;

    ou
  - pour le dosage de la thyroglobuline sérique avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif.

Principales références utilisées

- **Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J et al.** Cost-Effectiveness of Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone before Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer: The Canadian Perspective. Value Health 2009; Ahead of print.
- **Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger et al.** Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 926-32.
- **Tuttle RM, Brokhin M, Omry G et al.** Iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 2008; 49: 764-70.

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

Tykerb

Février 2010 – Cancer du sein avancé ou métastatique

Marque de commerce : Tykerb
Dénomination commune : Lapatinib
Fabricant : GSK
Forme : Comprimé
Teneur : 250 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le lapatinib est une antikinase de la classe des 4-anilinoquinazolines. Il inhibe de manière puissante, réversible et sélective l'activité de la tyrosine kinase intracellulaire des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (HER2). Tykerb[MC] est indiqué en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime HER2 chez les personnes présentant un cancer ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab. Les différents traitements utilisés à ce stade de la maladie sont la capécitabine (Xeloda[MC]) ou la vinorelbine (Navelbine[MC] et autres) en association ou non avec le trastuzumab (Herceptin[MC]).

Valeur thérapeutique

Un essai randomisé et contrôlé (Geyer 2006 analyse intérimaire, Cameron 2008 analyse finale) a été réalisé chez 399 femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime HER2 et dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab. Le but de cet essai est de comparer l'efficacité et l'innocuité du lapatinib en association avec la capécitabine à celles d'un traitement avec la capécitabine seule. Une analyse intérimaire était planifiée à l'atteinte de 133 événements définis par la progression de la maladie ou un décès relié au cancer (novembre 2005). Pendant l'analyse intérimaire, le recrutement s'est poursuivi jusqu'en avril 2006. Les sujets ajoutés ont été randomisés. Les principaux résultats de l'analyse finale sont les suivants :

- le délai médian avant la progression de la maladie ou un décès relié au cancer du sein est prolongé de presque 2 mois (6,2 mois contre 4,3 mois), par l'ajout du lapatinib, pour un rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*) (RRI) de 0,57 (IC 95 % : 0,43 à 0,77) ;
- la survie globale médiane entre les deux groupes est similaire (15,6 mois contre 15,3 mois) pour un RRI de 0,78 (IC 95 % : 0,55 à 1,12) ;
- les taux de réponse obtenus sont en faveur du traitement comprenant le lapatinib ;
- le lapatinib cause principalement de la diarrhée, des nausées, des vomissements, le syndrome pieds-mains, de la fatigue et des réactions cutanées. L'incidence d'effets indésirables de grade 4 est faible (6 %). Aucun décès n'a été attribué au traitement d'association. L'arrêt de la thérapie en raison des effets indésirables a été identique dans les deux groupes (14 %).

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer l'effet de l'ajout du lapatinib au traitement comprenant la capécitabine sur la qualité de vie de femmes ayant été lourdement exposées à la chimiothérapie. L'étude de Zhou (2009) utilise le FACT-B (*Functional assessment of cancer therapy-breast*) et l'EuroQoL (EQ-5D). Les résultats sont légèrement en faveur du traitement associant le lapatinib et la

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

capécitabine, mais la différence n'est pas significative. L'étude de Sherrill (2008) évalue la qualité de vie à l'aide du Q-TWiST (*Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment*). Les résultats révèlent que les personnes du groupe lapatinib obtiennent une durée de survie ajustée pour la qualité de vie de 6,1 semaines de plus que celles recevant la capécitabine seule. Le Conseil considère que les résultats des deux études sur la qualité de vie peuvent être biaisés en faveur du traitement à l'étude, car l'étude principale n'a pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Cela peut avoir une grande influence lorsque la qualité de vie est mesurée.

En somme, les résultats démontrent que l'association du lapatinib et de la capécitabine prolonge le délai avant la progression de la maladie de près de deux mois chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique HER2 positif qui ont été exposées à une taxane, à une anthracycline et au trastuzumab. Le Conseil est d'avis que le délai avant progression est modeste et que l'impact sur la survie globale n'est pas démontré. De surcroît, les données sur la qualité de vie ne sont pas concluantes. Or, le Conseil juge que la survie globale et la qualité de vie des personnes à ce stade de la maladie sont deux paramètres déterminants pour évaluer les bénéfices cliniques d'un médicament comme traitement du cancer du sein métastatique. C'est pourquoi le Conseil ne reconnaît pas la valeur thérapeutique du lapatinib pour cette indication.

Conclusion

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Tykerb[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, puisque le critère de la valeur thérapeutique n'est pas satisfait.

Principales références utilisées

- **Cameron D, Casey M, Press M, et al.** A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008;112: 533-43.
- **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.** Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Eng J Med 2006; 355: 2733-43.
- **Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, et al.** Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of breast cancer. Br J Cancer 2008; 99: 711-5.
- **Zhou X, Cella D, Cameron D, et al.** Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat 2009; 117: 577-89.

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

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

Tysabri

Février 2010 – Sclérose en plaques de forme rémittente (SEP)

Marque de commerce : Tysabri
Dénomination commune : Natalizumab
Fabricant : Biogen
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 300 mg/15 ml

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

Description du médicament

Le natalizumab est un anticorps monoclonal. Il diminue l'activité inflammatoire au sein du système nerveux central. Il est indiqué par Santé Canada en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'une sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Tysabri[MC] est généralement recommandé pour les personnes atteintes de SEP qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements de la SEP, ou qui n'ont pu tolérer ces traitements. D'autres médicaments pour le traitement de cette maladie sont inscrits comme médicaments d'exception sur les listes : l'interféron bêta-1a (Avonex[MC] et Rebif[MC]), l'interféron bêta-1b (Betaseron[MC]) et le glatiramère (Copaxone[MC]).

Valeur thérapeutique

L'étude SENTINEL (Rudick 2006) compare le natalizumab au placebo chez des personnes ayant eu un échec sous traitement à l'interféron bêta-1a. Les sujets sont randomisés au traitement comprenant le natalizumab et l'interféron ou au traitement associant un placebo et l'interféron. Les résultats démontrent que :

- l'association comprenant le natalizumab réduit davantage le nombre annuel de poussées ;
- selon l'échelle de mesure *Expended Disability Status Scale* (EDSS), moins de personnes ont progressé dans le groupe recevant le natalizumab.

Cela permet d'affirmer que la combinaison du natalizumab et de l'interféron est plus efficace que celle du placebo et de l'interféron. Cependant, elle ne permet pas d'affirmer que le natalizumab en monothérapie est efficace en deuxième intention de traitement. Toutefois, considérant que les personnes incluses avaient eu un échec sous traitement à l'interféron, il est permis de croire que la différence d'efficacité est principalement attribuable au natalizumab.

Des études d'observation prospectives (Oturai 2009, Putzki mars 2009) ont été réalisées dans le but de documenter l'effet du natalizumab après un échec avec un immunomodulateur. Des analyses rétrospectives (Outteryck 2009, Putzki juillet 2009) ont aussi été réalisées pour documenter l'effet du natalizumab. Celui-ci a été administré en deuxième ou en troisième intention chez plus de 80 % des individus. Le natalizumab n'a pas été comparé à un autre traitement. Toutefois, on a comparé le nombre annuel de poussées avant et pendant le traitement. Le devis de ces études comporte plusieurs limitations méthodologiques ; toutefois, les résultats obtenus sont similaires : le natalizumab réduit le nombre de poussées et il ralentit la progression de la maladie selon l'EDSS.

Au regard de l'innocuité, le natalizumab peut entraîner de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, un effet indésirable très rare, mais potentiellement fatal. Le Conseil est préoccupé par le risque de cet effet indésirable.

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

En conclusion, le Conseil est d'avis que le natalizumab est efficace à la suite d'un échec avec un immunomodulateur, car les résultats des études d'observation viennent compléter les résultats obtenus dans l'étude SENTINEL. C'est pourquoi il considère que le critère de la valeur thérapeutique est satisfait chez les personnes souffrant d'une SEP au stade rémittent après échec à un traitement de première intention.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix d'une fiole de 300 mg de natalizumab est de 2 388 $. Le coût annuel du traitement est de 31 041 $. Ce coût est plus élevé que ceux des interférons bêta (17 545 $ à 21 840 $) ou du glatiramère (15 768 $).

D'un point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée a permis la comparaison entre le natalizumab, l'interféron bêta et les meilleurs soins de soutien. Les données d'efficacité de l'interféron bêta ont été tirées d'une méta-analyse de Cochrane (Rice 2001) et celles du natalizumab de l'étude AFFIRM (Polman 2006). Les analyses ont été produites d'une part pour les patients souffrant d'une SEP rémittente à évolution rapide et, d'autre part, pour les patients atteints d'une SEP sous traitement non optimal. Le modèle élaboré rend bien compte de l'évolution de la maladie. Pour ces derniers recevant un traitement sous-optimal, les données étant obtenues indirectement et par extrapolation, l'incertitude est très grande et les ratios coût-utilité sont élevés. Cependant, en ciblant spécifiquement les personnes qui ont eu un échec avec un immunomodulateur et qui présentent une évolution rapide de la SEP au stade rémittent, le Conseil est d'avis que les bénéfices cliniques procurés par le médicament le sont à un coût de traitement jugé acceptable. Ainsi, le natalizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez cette population.

Conclusion

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification de l'indication reconnue de Tysabri[MC]. L'indication reconnue devient :

- pour le traitement en monothérapie ~~et en première intention~~ des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente avec un score sur l'échelle EDSS ≤ 5 avant le traitement et présentant une évolution rapide de la maladie définie comme suit :
  - survenue de 2 poussées cliniques invalidantes ou plus avec récupération incomplète au cours de la dernière année ;

    ou
  - survenue de 2 poussées cliniques invalidantes ou plus avec récupération complète au cours de la dernière année ; et
    - présence d'au moins une lésion rehaussée par le gadolinium à la résonance magnétique (IRM) ;

      ou
    - augmentation de 2 lésions hyperintenses en T2 ou plus par rapport à une IRM antérieure.

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

La durée maximale des autorisations est d'un an. Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par rapport à l'évaluation faite avant de le commencer, soit :

- une réduction de la fréquence annuelle des poussées invalidantes au cours de la dernière année

  et

- une stabilisation du score sur l'échelle EDSS ou une augmentation de moins de 2 points sans que le score excède 5.

On entend par poussée invalidante une poussée durant laquelle un examen neurologique confirme une névrite optique, un syndrome de la fosse postérieure (tronc cérébral et cervelet) ou des symptômes révélant une atteinte de la moelle épinière (myélite).

Principales références utilisées

- **Oturai AB, Koch-Henriksen NK, Petersen T, et al.** Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. Eur J Neurol 2009; 16 (3): 420-3.
- **Outteryck O, Ongagna JC, Zéphir H, et al.** Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. J Neurol [Published online 2009 august 27], DOI: 10.1007/s00415-009-5294-0.
- **Putzki N, Kollia K, Igwe E, et al.** Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol 2009; 16 (3): 424-6.
- **Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, et al.** Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis : results from multi-center study in German speaking countries. Eur J Neurol [Published online 2009 july 9], DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02728x
- **Rice GP, Incorvaia B, Munari L, et al.** Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Published online 2001 october 23], DOI: 10.1002/14651858.CD002002.
- **Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al.** Natalizumab plus interferon beta-1a for the relapsing multiple sclerosis. N Engl J med 2006; 354: 911-23.

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

Vyvanse

Février 2010 – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant

Marque de commerce : Vyvanse
Dénomination commune : Lisdexamfétamine
Fabricant : Shire
Forme : Capsule
Teneur : 30 mg et 50 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

La lisdexamfétamine est un promédicament de la dextroamphétamine à prise uniquotidienne. Cette association avec la L-lysine permettrait une libération continue sur une période de 12 heures. Vyvanse[MC] est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans. Depuis 2005, deux autres psychostimulants à longue action, le méthylphénidate (Biphentin[MC] et Concerta[MC]) et les sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR[MC]), ont été inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents, selon certaines conditions.

Valeur thérapeutique

L'étude principale (Biederman mars 2007) inclut 290 enfants et vise à comparer trois groupes recevant respectivement une dose de 30 mg, 50 mg et 70 mg de lisdexamfétamine pendant quatre semaines à un groupe recevant un placebo. Les résultats obtenus selon les échelles *Rating Scale* Version IV (ADHD-RS-IV), *Conner's Parent Rating Scale* (CPRS) et *Clinical Global Impression* (CGI) démontrent des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs sur le plan de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social chez les enfants traités par la lisdexamfétamine comparativement à ceux recevant le placebo, et ce, pour les trois doses évaluées. L'amélioration des paramètres cliniques a été significative dans le groupe traité, et ce, jusqu'à la fin de l'après-midi. Le profil d'innocuité est semblable à celui observé pour les autres produits de la classe des psychostimulants. Les effets indésirables les plus fréquents sont une diminution de l'appétit (39 %), de l'insomnie (19 %) et des douleurs abdominales hautes (12 %).

L'étude de phase II (Biederman avril 2007) est un essai en chassé-croisé d'une durée de trois semaines qui inclut 52 enfants fréquentant régulièrement l'école. Les enfants sont répartis en trois groupes recevant séquentiellement une dose uniquotidienne de lisdexamfétamine de 30 mg, 50 mg ou 70 mg, une dose uniquotidienne des sels mixtes d'amphétamine de 10 mg, 20 mg ou 30 mg et un placebo. Les résultats obtenus selon les échelles *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham* (SKAMP), *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP) et *Clinical Global Impression* (CGI) démontrent une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social comparativement au placebo. Bien que ces deux molécules soient efficaces, aucune analyse statistique n'a été réalisée entre les deux molécules actives. De plus, la courte durée de l'étude et le faible nombre de sujets dans chaque groupe ne permettent pas de démontrer une valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine par rapport à un comparateur actif.

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

L'étude observationnelle sans comparateur (Findling 2008) évalue l'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine chez 272 enfants âgés de 6 ans à 12 ans sur une période de 12 mois à l'aide des échelles ADHD-RS et CGI. L'amélioration de l'attention, de l'hyperactivité et du comportement social s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours de la première semaine d'utilisation et leur intensité est légère ou modérée. Aucun changement cliniquement significatif n'a été noté sur la tension artérielle ou à l'électrocardiogramme.

À la lumière des données soumises, le Conseil considère que l'efficacité et l'innocuité de la lisdexamfétamine contre placebo sont démontrées. Cela repose sur les résultats des essais contrôlés avec placebo. Cependant, il juge qu'une comparaison à un autre médicament reconnu pour cette indication est nécessaire étant donné la prévalence du TDAH dans la population des 6 ans à 12 ans et la présence de plusieurs psychostimulants sur les listes de médicaments.

Conclusion

En conséquence, le Conseil recommande de ne pas inscrire Vyvanse[MC] sur les listes de médicaments, car le critère de la valeur thérapeutique n'est pas satisfait.

Principales références utilisées

- **Biederman J, Boellner SW, Childress A, et al.** Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD : a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom Study. Biol Psychiatry 2007; 62: 970-6.
- **Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al.** Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Forced-Dose, Parallel-Group Study. Clin Ther 2007; 29(3): 450-63.
- **Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al.** Long-term Effectiveness and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in School-Aged Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. CNS Spectr 2008; 13(7): 614-20.

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

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

Xeomin

Février 2010 – Blépharospasme, dystonie cervicale et autres conditions graves de spasticité

Marque de commerce : Xeomin
Dénomination commune : Toxine botulinique de type A sans protéines complexantes
Fabricant : Merz
Forme : Poudre injectable intramusculaire
Teneur : 100 unités

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

La toxine botulinique de type A bloque la transmission à la jonction neuromusculaire et provoque une activité paralysante. Xeomin[MC] est une version purifiée de cette neurotoxine. Il est indiqué pour le traitement symptomatique du blépharospasme, de la dystonie cervicale et de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte. Actuellement, une autre toxine botulinique (Botox[MC]) figure sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions.

Valeur thérapeutique

Blépharospasme

L'étude de Roggenkämper (2005) a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Xeomin[MC] par rapport à Botox[MC]. Cette étude de non-infériorité d'une durée de 16 semaines a été effectuée chez 256 personnes souffrant d'un blépharospasme qui avaient déjà répondu à deux séances de traitement par Botox[MC]. La non-infériorité était reconnue si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence ne dépassait pas 10 % (ou 0,8 point) au score de Jankovic. Les principaux résultats démontrent que :

- aucune différence significative n'a été notée au score de Jankovic (0,22 point) entre ces deux toxines après 3 semaines et 16 semaines de traitement ;
- le temps médian du début d'action ainsi que le temps médian de la durée d'action se sont avérés similaires dans les deux groupes ;
- la ptose des paupières est l'effet indésirable le plus souvent observé pour ces deux toxines. La fréquence des effets indésirables est la même dans les deux groupes.

Le Conseil juge acceptable l'utilisation du score de Jankovic ainsi que la balise de 10 % pour cette indication. À la lumière des résultats observés, le Conseil considère que la non-infériorité de Xeomin[MC] comparativement à Botox[MC] est démontrée malgré une importante perte au suivi. Il juge également que le profil d'effets indésirables de Xeomin[MC] est semblable à celui de son comparateur.

Dystonie cervicale

L'étude de Benecke (2005) a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Xeomin[MC] par rapport à Botox[MC]. Cette étude de non-infériorité d'une durée de 16 semaines a été effectuée chez 420 personnes souffrant d'une dystonie cervicale qui avaient déjà répondu à deux séances de traitement par Botox[MC]. La non-infériorité était admise si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence d'une échelle de sévérité validée pour la dystonie cervicale ne dépassait pas une limite fixée à 4 % (1,3 point). Les résultats démontrent que :

- aucune différence significative (0,38 point) n'a été notée entre ces deux toxines sur l'échelle de sévérité pour la dystonie après 28 jours et 16 semaines de traitement ;

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

- le temps médian du début d'action ainsi que le temps médian de la durée d'action se sont avérés similaires dans les deux groupes ;
- la dysphagie est l'effet secondaire le plus souvent observé pour ces deux toxines. La fréquence des effets indésirables est la même dans les deux groupes.

Le Conseil juge acceptable l'utilisation de cette échelle ainsi que la balise de 4 % pour cette indication. À la lumière des résultats observés, le Conseil considère que la non-infériorité de Xeomin^MC^ par rapport à Botox^MC^ est démontrée.

Autres conditions graves de spasticité

Une étude (Wohlfarth 2007) portant sur un petit groupe de sujets sains a évalué l'amplitude et la durée de l'effet paralysant d'une dose identique de Xeomin^MC^ ou de Botox^MC^ injectée dans un muscle du pied. Les résultats ont suggéré l'efficacité de Xeomin^MC^ à induire une paralysie musculaire ciblée semblable à celle provoquée par Botox^MC^. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats à des bénéfices cliniques principalement en raison des caractéristiques de la population étudiée. Le Conseil a également eu accès à une autre étude (Kanovsky 2009) démontrant l'efficacité de Xeomin^MC^ contre placebo pour le traitement d'une condition autre de spasticité. À la lumière de ces données, le Conseil considère qu'il est possible d'extrapoler les résultats des études de Roggenkämper et de Benecke à d'autres conditions graves de spasticité compte tenu de la pathophysiologie similaire de ces conditions, de la parenté pharmacologique des toxines comparées et des résultats de l'étude de Kanovsky.

En résumé, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Xeomin^MC^ pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix d'une fiole de Xeomin^MC^ est de 330 $ alors que le prix d'une fiole de Botox^MC^ est de 357 $. Du point de vue pharmacoéconomique, selon l'hypothèse d'une équivalence au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité entre Xeomin^MC^ et Botox^MC^, le coût de traitement de Xeomin^MC^ est inférieur à celui de Botox^MC^ selon les doses recommandées, et ce, pour l'ensemble des conditions médicales évaluées. Ainsi, Xeomin^MC^ satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

Le Conseil n'a pas inscrit la toxine botulinique à la section régulière afin d'éviter son remboursement à des fins esthétiques.

Conclusion

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

- pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme et d'autres conditions graves de spasticité.

Principales références utilisées

- **Benecke R, Jost W, Kanovsky P, et al.** A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005; 64: 1949-51.
- **Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al.** Efficacity and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacol 2009; 32(5): 259-265.
- **Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, et al.** Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm 2006; 113(3): 303-12.
- **Wohlfarth K, Muller C, Sassin I, et al.** Neurophysiological double blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol 2007; 30: 86-94.

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 FÉVRIER 2010

Membres du Conseil du médicament

Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., président
Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique, vice-présidente

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

Membres du Comité scientifique de l'inscription (CSI)

Stéphane P. Ahern, M.A., M.D., FRCPC, Ph. D., interniste intensiviste, président

Mathieu Bernier, M.D., FRCPC, cardiologue
Michel Cauchon, M.D., FCMF, médecin de famille
Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc.
Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D., pharmacoéconomiste
Richard Lalonde, M.D., FRCPC, CSPQ, interniste-infectiologue
Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription
Jacques Morin, M.D., FRCPC, M. Sc., gériatre
Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.

Spécialités des autres experts consultés

Dermatologie, endocrinologie, hémato-oncologie, infectiologie, médecine familiale, médecine interne, neurologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, pharmacie, psychiatrie, rhumatologie et soins infirmiers.

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

Membres de la Direction scientifique de l'inscription (DSI) et de la Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal (DSSUO)

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription

Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc.
Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
Dan Cooper, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.
Nicole Daoust, B. Pharm., D.P.C.
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., coordonnatrice scientifique
Sylvie Desgagné, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Kasandra Gauthier, B. Pharm., MBA
Line Guénette, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.
Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
Andrée Hurtubise, B. Pharm.
Johanne Lachance, B. Pharm.
Joëlle Mimeault, B. Pharm., M. Sc.
Catherine St-Laurent Thibault, B. Sc., M. Sc.
Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

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