Conseil du médicament Québec

Capsules CdM

Février 2009

Table des matières

APTIVUSMC (Bo. Ing.), tipranavir, **INTELENCE**MC (J.O.I.), étravirine, **ISENTRESS**MC (Merck), raltégravir 3
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

APIDRAMC et **APIDRA SOLOSTAR**MC (SanofiAventis), insuline glulisine 7
Ajout aux listes de médicaments

AVAMYSMC (GSK), fluticasone (furoate de) 9
Ajout aux listes de médicaments

BARACLUDEMC (B.M.S.), entécavir et **HEPSERA**MC (Gilead), adéfovir 11
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

BD SALINE SP NACL 0,9 %MC (B-D), sodium (chlorure de) 15
Ajout aux listes de médicaments

CLIMARA PROMC (Bayer), estradiol-17ß / lévonorgestrel 17
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

CLINDESSEMC (Ferring), clindamycine 19
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

CONCERTAMC (J.O.I), méthylphénidate 21
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DOVOBETMC (Leo), calcipotriol / bétaméthasone (dipropionate de) 23
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

FOSRENOLMC (Shire), lanthane hydraté 25
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

HUMIRAMC (Abbott), adalimumab 27
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

METADOLMC (Phmscience), méthadone 31
Ajout aux listes de médicaments

ORENCIAMC (B.M.S.), abatacept 33
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

PRADAXMC (Bo. Ing.), dabigatran 37
Avis de refus - Valeur thérapeutique

PREZISTAMC (J.O.I.), darunavir 39
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

RASILEZMC (Novartis), aliskirène 43
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

RELISTORMC (Wyeth), méthylnaltrexone 45
Avis de refus — Aspects économique et pharmacoéconomique

RITUXANMC (Roche), rituximab 47
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

XYREMMC (Valeant), oxybate de sodium 49
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE DE FÉVRIER 2009 53

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

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

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

Pour tout renseignement supplémentaire :

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

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.

Aptivus, Intelence et Isentress
Février 2009 – Infection par le VIH

Marque de commerce : Aptivus
Dénomination commune : Tipranavir
Fabricant : Bo. Ing.

Marque de commerce : Intelence
Dénomination commune : Étravirine
Fabricant : J.O.I.

Marque de commerce : Isentress
Dénomination commune : Raltégravir
Fabricant : Merck

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

Description du médicament

Le tipranavir, l'étravirine et le raltégravir sont des antirétroviraux actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception. Les indications reconnues par le Conseil pour ces molécules portent sur leur utilisation chez des personnes infectées par le VIH qui ont reçu préalablement plusieurs antirétroviraux ou chez celles qui n'ont jamais été traitées antérieurement et dont la souche du VIH présente des résistances acquises.

Valeur thérapeutique

Le Conseil a procédé à une révision des indications reconnues du tipranavir, de l'étravirine et du raltégravir afin de s'assurer que les personnes pouvant bénéficier d'un tel traitement pourront s'en prévaloir.

Il est constaté que l'application des indications reconnues du tipranavir, de l'étravirine et du raltégravir rend difficile l'accès à ces produits aux personnes présentant des intolérances sérieuses aux antirétroviraux. En effet, pour avoir accès à ces médicaments, les traitements antérieurs doivent s'être soldés par un échec virologique. Ainsi, certains individus qui ont fait l'essai de plusieurs antirétroviraux, en raison d'une intolérance à ces produits, seront contraints de cesser leur thérapie antirétrovirale par manque d'options thérapeutiques. Le Conseil juge que ces personnes auraient un avantage à recevoir le tipranavir, l'étravirine ou le raltégravir, selon certaines conditions. Une modification de l'indication reconnue de ces produits est donc nécessaire afin d'ajouter la notion d'intolérance sérieuse aux antirétroviraux.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Au point de vue pharmacoéconomique, les changements apportés aux indications reconnues entraînent des modifications mineures aux modèles pharmacoéconomiques déjà évalués. Ainsi, le Conseil juge que l'étravirine, le raltégravir et le tipranavir rencontrent toujours les critères économique et pharmacoéconomique.

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

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de modifier les indications reconnues d'Aptivus[MC], d'Intelence[MC] et d'Isentress[MC]. Celles-ci deviennent :

Tipranavir (Aptivus[MC]) :

- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :

  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral;

    et
  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un autre inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral, à au moins trois inhibiteurs de la protéase.

Dans le cas où une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ne peut être utilisée en raison d'une résistance à la delavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine, l'essai de deux thérapies incluant un inhibiteur de la protéase est nécessaire et doit se solder selon les mêmes conditions énumérées précédemment.

- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une absence de sensibilité aux autres inhibiteurs de la protéase, jumelée à une résistance pour l'une ou l'autre des classes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou aux deux et :
  - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;

    et
  - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/µL;

    et
  - pour qui l'utilisation du tipranavir est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace.

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

Étravirine (Intelence[MC]) :

- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :

  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral;

    et
  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral, à au moins trois inhibiteurs de la protéase.

Dans le cas où une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ne peut être utilisée en raison d'une résistance à la delavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine, l'essai de deux thérapies incluant un inhibiteur de la protéase est nécessaire et doit se solder selon les mêmes conditions énumérées précédemment.

- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une résistance à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, et :
  - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;

    et
  - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/µL;

    et
  - pour qui l'utilisation de l'étravirine est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace.

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

Raltégravir (Isentress[MC]) :

- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :

  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral;

    et
  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral, à au moins trois inhibiteurs de la protéase.

Dans le cas où une thérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ne peut être utilisée en raison d'une résistance à la delavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine, l'essai de deux thérapies incluant un inhibiteur de la protéase est nécessaire et doit se solder selon les mêmes conditions énumérées précédemment.

- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une résistance à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, et :
  - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;

    et
  - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/µL;

    et
  - pour qui l'utilisation du raltégravir est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace.

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

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

Apidra et Apidra SoloStar
Février 2009 – Diabète de type 1 ou de type 2

Marques de commerce : Apidra et Apidra SoloStar
Dénomination commune : Insuline glulisine
Fabricant : Sanofi Aventis
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 U/mL

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

L'insuline glulisine est un nouvel analogue de l'insuline humaine à action rapide produit par la technologie de l'ADN recombinant. Apidra[MC] est indiqué pour le traitement des adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline. Apidra SoloStar[MC] correspond à la formulation en stylo injectable prérempli. Les insulines lispro (Humalog[MC]) et aspart (Novorapid[MC]), également des analogues de l'insuline humaine à action rapide, sont inscrites sur les listes de médicaments.

Valeur thérapeutique

Diabète de type 1

Deux essais cliniques randomisés ont été réalisés chez des adultes atteints de diabète de type 1. Il s'agit d'études de non-infériorité ayant pour but de comparer l'insuline glulisine à l'insuline lispro (Dreyer 2005) ou à l'insuline humaine régulière (Garg 2005) en ajout à l'insuline glargine, et ce, dans les deux études. Les résultats des études sont les suivants :

- l'insuline glulisine s'est révélée non inférieure à l'insuline lispro quant au contrôle glycémique global, mesuré par l'hémoglobine glyquée;
- l'insuline glulisine administrée avant les repas s'est révélée statistiquement meilleure que l'insuline humaine régulière pour la réduction des glycémies deux heures après les repas du déjeuner et du souper ainsi que pour la réduction de l'hémoglobine glyquée, (0,26 % c. 0,13 %, p = 0,02). L'impact de cette différence de 0,13 % est toutefois cliniquement négligeable;
- l'incidence des épisodes d'hypoglycémie est similaire d'un groupe à l'autre dans les deux études.

Diabète de type 2

Deux essais cliniques randomisés ont été évalués (Daily 2004, Rayman 2007). Ces études ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glulisine à celles de l'insuline humaine régulière lorsqu'elles sont ajoutées à l'insuline humaine NPH. Les résultats sont les suivants :

- l'insuline glulisine s'est avérée non inférieure à l'insuline humaine régulière quant à la réduction de l'hémoglobine glyquée (Rayman 2007);
- l'insuline glulisine s'est révélée supérieure à l'insuline humaine régulière quant au contrôle glycémique global mesuré par la réduction de l'hémoglobine glyquée (0,46 % c. 0,30 %, p = 0,003). De nouveau, cette différence de 0,16 % n'est pas jugée cliniquement significative (Daily 2004);
- les glycémies deux heures après le déjeuner et le souper sont réduites davantage avec l'insuline glulisine;

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

- l'insuline glulisine est semblable à l'insuline humaine régulière pour l'incidence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie ainsi que pour l'innocuité en général. Cependant, dans l'étude de Rayman, les épisodes d'hypoglycémie nocturne sont moins fréquents avec l'insuline glulisine.

En somme, chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2, l'insuline glulisine contrôle efficacement les glycémies, et ce, mieux que l'insuline humaine et de façon semblable à l'insuline lispro. De plus, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie est similaire entre l'insuline glulisine et l'insuline lispro. Tout comme les autres analogues à courte action, l'insuline glulisine s'administre immédiatement avant ou après le repas, permettant plus de flexibilité aux personnes diabétiques. En conséquence, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'insuline glulisine.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de l'insulinothérapie varie selon la dose administrée et selon que l'on utilise la fiole ou le stylo prérempli. Chez une personne nécessitant 30 unités d'insuline à action rapide quotidiennement, le coût d'un traitement mensuel avec l'insuline glulisine varie de 21 $ à 28 $. Ce coût est semblable à celui d'un traitement avec l'insuline lispro ou l'insuline aspart.

Au point de vue pharmacoéconomique, considérant que l'ensemble des données disponibles montre que l'insuline glulisine présente un bénéfice clinique d'ampleur similaire à celui des autres insulines analogues à courte action, les coûts de traitement ont été comparés. L'insuline glulisine présente un coût équivalent ou moindre que celui de ses comparateurs. Par conséquent, il s'agit d'une option coût-efficace pour le traitement du diabète de type 1 ou de type 2. Le Conseil est d'avis que l'insuline glulisine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

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

Principales références utilisées

- **Dailey G, Moses RG, Rosenstock J et al.** Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(10): 2363-8.
- **Dreyer M, Prager R, Robinson A et al.** Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. Horm Metab Res 2005; 37: 702-07.
- **Garg SK, Rosenstock J, Ways K.** Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. Endocr Prac. 2005; 11: 11-7.
- **McGill J, Raskin P, Kilo C, et al.** Human insulin analog, insulin aspart, is a mealtime insulin comparable to human insulin in type 2 diabetes. Diabetologia 1999; 42: A234.
- **Rayman G, Profozic V et Middle M.** Insuline glulisine impacts effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 304-12.

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

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

Avamys
Février 2009 - rhinite allergique

Marque de commerce : Avamys
Dénomination commune : Furoate de fluticasone
Fabricant : GSK
Forme : Vaporisateur nasal
Teneur : 27,5 MCg

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde pour vaporisation intranasale présenté sous forme de suspension aqueuse. Avamys^{MC} est indiqué pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière chez les personnes de 2 ans ou plus, ainsi que de la rhinite allergique apériodique chez les personnes de 12 ans ou plus.

Valeur thérapeutique

L'efficacité d'Avamys^{MC}, pour le traitement de la rhinite saisonnière chez les personnes de 12 ans ou plus, a déjà fait l'objet de deux évaluations. Le Conseil n'avait alors pu en reconnaître la valeur thérapeutique, notamment en raison de l'absence d'analyse comparative avec un autre agent de la même classe.

Traitement de la rhinite saisonnière

Le Conseil dispose désormais d'une étude de non-infériorité (Okubo 2009) d'une durée de deux semaines, qui compare l'efficacité d'Avamys^{MC} à celle du propionate de fluticasone. Il ressort de cette étude qu'Avamys^{MC} procure une réduction cliniquement significative des symptômes d'allergie, similaire à celle du propionate de fluticasone. La non-infériorité d'Avamys^{MC} par rapport à ce dernier est démontrée. De plus, Avamys^{MC} étant maintenant indiqué pour le traitement de la rhinite saisonnière chez les enfants de 2 ans à 12 ans, un nouvel essai clinique contrôlé avec placebo (Meltzer 2008) appuie cette indication. Ainsi, les résultats révèlent qu'Avamys^{MC}, à une dose de 110 MCg par jour, est plus efficace que le placebo. Finalement, le profil d'effets indésirables chez l'enfant n'a pas suscité d'inquiétude particulière.

Traitement de la rhinite apériodique

Les études de Nathan (2008) et de Vasar (2008) viennent documenter l'efficacité d'Avamys^{MC} pour le traitement de la rhinite apériodique chez les personnes de 12 ans ou plus. Ce sont des essais contrôlés avec placebo, d'une durée respective de quatre semaines et de six semaines. Les résultats démontrent qu'Avamys^{MC} est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de la rhinite apériodique.

Ainsi, le Conseil dispose désormais d'une étude démontrant que l'efficacité d'Avamys^{MC} est semblable à celle d'un autre corticostéroïde pour vaporisation intranasale déjà inscrit sur les listes de médicaments, le propionate de fluticasone. De plus, les résultats de trois autres essais cliniques répondent aux questions soulevées par le Conseil et confirment l'efficacité clinique d'Avamys^{MC} pour

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

le traitement de la rhinite saisonnière et de la rhinite apériodique. Les données obtenues auprès d'enfants rassurent quant à son efficacité et à son innocuité. En conséquence, le Conseil considère qu'il est maintenant en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Avamys[MC].

Aspects économique et pharmacoéconomique

Avamys[MC] est offert dans un dispositif contenant 120 doses, au prix de 20,30 $. Son coût de traitement annuel se situe entre 170 $ et 340 $, selon les doses utilisées.

Du point de vue pharmacoéconomique, considérant une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres corticostéroïdes pour vaporisation intranasale déjà inscrits sur les listes, le coût annuel d'Avamys[MC] est légèrement inférieur au coût annuel pondéré actuel des produits de cette classe. Ainsi, le Conseil considère qu'Avamys[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

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

Principales références utilisées

- **Meltzer EO, Lee J, Tripathy I et al.** Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Pediatr Allergy Immunol 2008, DOI 10.1111/j.1399-3038.200800773.x.
- **Nathan RA, Berger W, Yang W et al.** Effect of once-daily fluticasone furoate nasal spray on nasal symptoms in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100(5): 497-505.
- **Okubo K, Nakashima M, Miyake N et al.** Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. Allergy Asthma Proc 29:1–00, 2009; DOI: 10.2500/aap.2009.30.3182.
- **Vasar M, Houle PA, Douglass JA et al.** Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents. Allergy Asthma Proc 2008; 29: 313-21.

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

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

Baraclude et Hepsera
Février 2009 – Hépatite B chronique

Marque de commerce : Baraclude
Dénomination commune : Entécavir
Fabricant : B.M.S.
Formes : Comprimé et solution orale
Teneurs : 0,5 mg et 0,05 mg/mL

Marque de commerce : Hepsera
Dénomination commune : Adéfovir
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

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

Description du médicament

L'adéfovir et l'entécavir sont des antiviraux indiqués pour le traitement des adultes atteints d'une hépatite B chronique. Ils sont inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. D'autres antiviraux oraux également indiqués pour le traitement de l'hépatite B chronique sont inscrits dans la section régulière des listes de médicaments : la lamivudine (Heptovir[MC]) et le ténofovir (Viread[MC]). Mentionnons que le ténofovir a été inscrit sur les listes à la suite de son évaluation pour le traitement de l'infection par le VIH et qu'il a récemment reçu un avis de conformité pour le traitement de l'hépatite B chronique.

Valeur thérapeutique

Adéfovir et entécavir

Dans l'indication reconnue de l'adéfovir et de l'entécavir, la résistance à la lamivudine est actuellement définie par une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement avec la lamivudine, combinée à une virémie supérieure à 20 000 UI/mL. Or, depuis janvier 2008, le Laboratoire de santé publique du Québec offre le service de détermination de la résistance aux antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite B. Le Conseil souhaite donc ajouter aux indications reconnues de l'adéfovir et de l'entécavir que la résistance à la lamivudine peut être démontrée également par une épreuve de laboratoire.

De plus, plusieurs associations définissent dans leurs recommandations la résistance à la lamivudine par une augmentation de la charge virale de 1 $\log_{10}$ UI/mL, confirmée sur un deuxième échantillon prélevé un mois plus tard. Cela renforce le souhait du Conseil d'actualiser la définition de la résistance à la lamivudine conformément aux recommandations.

Entécavir

L'indication reconnue de l'entécavir pour les personnes présentant une résistance à la lamivudine inclut présentement l'essai préalable de l'adéfovir. Comme le ténofovir constitue une option thérapeutique recommandée pour le traitement de l'hépatite B chronique et qu'il est inscrit sans restriction sur les

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

listes de médicaments, le Conseil considère que l'essai préalable du ténofovir pourrait constituer une option, au même titre que l'essai de l'adéfovir. De plus, l'exigence d'un essai avec l'adéfovir chez les personnes ayant déjà été traitées avec le ténofovir n'est pas opportune.

De plus, certaines personnes ne peuvent faire l'essai de l'adéfovir ou du ténofovir en raison d'une contre-indication. C'est le cas notamment des individus ayant une atteinte rénale significative. Le Conseil est d'avis que ces personnes devraient avoir accès à l'entécavir sans faire l'essai préalable de l'adéfovir ou du ténofovir. C'est pourquoi il a recommandé que la présence d'une contre-indication à l'adéfovir et au ténofovir soit ajoutée à l'indication reconnue.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Au point de vue pharmacoéconomique, les modifications apportées aux indications reconnues entraînent des modifications mineures aux modèles pharmacoéconomiques déjà évalués. Ainsi, le Conseil juge que l'adéfovir et l'entécavir satisfont toujours aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

Le Conseil a recommandé la modification des indications reconnues pour Hepsera[MC] et Baraclude[MC], comme suit :

Adéfovir :

- pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les personnes :
  - ayant une résistance à la lamivudine définie par l'un des éléments suivants :
    - une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement à la lamivudine, confirmée par un deuxième test un mois plus tard;
    - une épreuve de laboratoire démontrant la résistance à la lamivudine;
    - une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement à la lamivudine, avec une virémie supérieure à 20 000 UI/mL;
  - avec une cirrhose décompensée ou à risque de décompensation, avec un score de Child-Pugh > 6;
  - après une transplantation hépatique ou lors d'une infection du greffon par le virus de l'hépatite B;
  - infectées par le VIH, mais qui ne sont pas traitées avec des antirétroviraux pour cette condition;
  - qui ne présentent pas de résistance à la lamivudine et qui ont une charge virale supérieure à 20 000 UI/mL (HBeAg-positif) ou 2 000 UI/mL (HBeAg-négatif), avant le début du traitement.

Entécavir :

- pour le traitement de l'hépatite B chronique, à raison de 0,5 mg par jour, chez les personnes qui ne présentent pas de résistance à la lamivudine et qui ont une charge virale supérieure à 20 000 UI/mL (HBeAg-positif) ou 2 000 UI/mL (HBeAg-négatif), avant le début du traitement;
- pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les personnes :
  - ayant une résistance à la lamivudine définie par l'un des éléments suivants :

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

- une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement à la lamivudine, confirmée par un deuxième test un mois plus tard;
- une épreuve de laboratoire démontrant la résistance à la lamivudine;
- une augmentation de 1 log du VHB-ADN sous traitement à la lamivudine, avec une virémie supérieure à 20 000 UI/mL;

et

- en présence d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à l'adéfovir ou au ténofovir.

Principales références utilisées

- **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical guidelines: Management of chronic hepatits B. J Hepatol 50 (2009), DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.001.
- **Lok ASF et McMahon BG.** AASLD Practice guidelines: Chronic hepatits B. Hepatology 2007; 45(2): 507-39.
- **Sherman M, Shafran S, Burak K, et al.** Management of chronic hepatits B: Consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007; 21: 5C-24C.

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

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

BD Saline SP NaCl 0,9 %
Février 2009 – Rinçage des dispositifs d'accès vasculaire

Marque de commerce : BD Saline SP NaCl 0,9 %
Dénomination commune : Sodium (chlorure de)
Fabricant : B-D
Forme : Solution de rinçage
Teneur : 0,9 %

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

Les seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC contiennent une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Elles sont commercialisées pour le rinçage des dispositifs d'accès vasculaire. Jusqu'à maintenant, seules les fioles de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % et sa mise en seringue faite sous la hotte par les pharmaciens sont couvertes par le Régime général d'assurance médicaments.

Valeur thérapeutique

Le chlorure de sodium en solution injectable à 0,9 % est utilisé depuis longtemps comme solution de rinçage des dispositifs d'accès vasculaire. Son emploi est fort répandu dans les hôpitaux et il s'est considérablement accru en milieu communautaire après le virage ambulatoire. Le Conseil a reconnu, il y a plusieurs années, la valeur thérapeutique de cette solution et de cet usage. Il estime que l'utilisation de seringues commercialisées de ce produit constitue un excellent choix compte tenu que les fabricants sont soumis à des normes élevées de qualité de fabrication. En effet, ils doivent respecter les dispositions législatives fédérales en matière de fabrication commerciale de médicaments. En définitive, le Conseil reconnaît une valeur thérapeutique aux seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Les seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC sont disponibles en trois formats (3 mL, 5 mL et 10 mL). Leur prix varie entre 0,90 $ et 1,00 $ l'unité. En comparaison, le coût moyen des seringues de formats comparables préparées sous la hotte varie de 3,16 $ à 4,53 $. Ainsi, les seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

Les recommandations de l'Ordre des pharmaciens du Québec à l'égard des préparations magistrales ou des produits stériles découlent notamment d'une politique émanant de Santé Canada. On y indique que les pharmaciens ne devraient pas préparer des produits disponibles commercialement, qui ont reçu un avis de conformité par Santé Canada. En conséquence, l'inscription des seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC sera utile pour favoriser l'application des normes de bonne pratique de la pharmacie.

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

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription des seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC sur la Liste de médicaments—établissements et dans la section des solvants, véhicules et adjuvants de la Liste de médicaments du régime général.

De plus, le Conseil est d'avis que les déboursés effectués dans le cadre du régime général pour la fourniture de seringues de chlorure de sodium 0,9 % pour le rinçage des dispositifs d'accès vasculaire ne devraient pas dépasser le coût des seringues BD Saline SP NaCl 0,9 %MC, sauf en cas de circonstances exceptionnelles. Par analogie, ce principe devrait également s'appliquer pour la mise en seringues de médicaments déjà commercialisés sous la forme de seringues préremplies. Ainsi, le Conseil a recommandé de modifier les renseignements généraux de la Liste de médicaments en juin 2009.

Principale référence utilisée

- **Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments** (Santé Canada). Cadre stratégique. Juin 2000. (Consulté le 17 novembre 2008 aux adresses suivantes : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/man_comp-fab_prep_tc-tm-fra.php http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_0051_tc-tm-fra.php)

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

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

Climara Pro
Février 2009 – Soulagement des symptômes ménopausiques

Marque de commerce : Climara Pro
Dénomination commune : Estradiol-17ß / lévonorgestrel
Fabricant : Bayer
Forme : Timbre cutané
Teneur : 0,045 mg – 0,015 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

Climara Pro[MC] est un timbre cutané contenant une association d'estradiol-17ß et de lévonorgestrel à doses fixes. Il est conçu pour assurer une libération contrôlée et continue de ces hormones sur une période de sept jours. Climara Pro[MC] est indiqué au Canada comme traitement des symptômes ménopausiques et postménopausiques. Il est le premier système transdermique contenant du lévonorgestrel. Parmi les estrogènes et les progestatifs disponibles sur les listes, l'estradiol-17ß / noréthindrone (Estalis[MC]) est le seul timbre transdermique offrant une hormonothérapie combinée continue. Ce timbre est inscrit dans la section des médicaments d'exception.

Valeur thérapeutique

L'efficacité de Climara Pro[MC] est documentée par deux essais cliniques randomisés et contrôlés, dont les résultats sont publiés ensemble (Shulman 2002). Le premier essai a pour but d'évaluer l'efficacité des timbres combinant l'estradiol-17ß et le lévonorgestrel sur les symptômes vasomoteurs. L'application hebdomadaire d'un timbre à libération continue de 0,045 mg d'estradiol-17ß et de 0,03 mg ou à 0,04 mg de lévonorgestrel par jour est comparée à celle d'un placebo. Les résultats démontrent qu'une association de 0,045 mg d'estradiol-17ß et du lévonorgestrel est efficace pour diminuer le nombre et la sévérité des bouffées de chaleur. Bien que le dosage exact du lévonorgestrel dans Climara Pro[MC] n'ait pas été évalué dans cette étude, le Conseil estime que l'effet sur les symptômes vasomoteurs est principalement attribuable à son contenu en estradiol-17ß.

Le deuxième essai a pour objectif principal de comparer l'innocuité sur l'endomètre d'une hormonothérapie combinant l'estradiol-17ß et le lévonorgestrel (0,015 mg/jour, 0,030 mg/jour ou 0,040 mg/jour) avec une autre utilisant l'estradiol-17ß seul. À la fin des 13 cycles de 28 jours, il est démontré que le régime sans progestatif est associé à une hyperplasie de l'endomètre chez 12,8 % des femmes alors que pour celles recevant une des trois combinaisons, aucun cas n'a été observé. Ces résultats permettent donc de conclure que l'utilisation du lévonorgestrel en timbre, à des doses variant entre 0,015 mg par jour et 0,040 mg par jour, prévient l'hyperplasie de l'endomètre reliée à l'estrogénothérapie de remplacement. Par ailleurs, les timbres Climara Pro[MC] provoquent une aménorrhée complète chez 41 % à 53 % des participantes après 12 mois d'utilisation.

En résumé, les résultats montrent que le timbre combinant l'estradiol-17ß et le lévonorgestrel est efficace pour soulager les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. Par ailleurs, cette combinaison permet de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Climara Pro[MC].

Aspects économique et pharmacoéconomique

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

Le coût mensuel d'utilisation des timbres cutanés Climara Pro[MC] est similaire à celui des autres timbres cutanés combinant un estrogène et un progestatif administrés de façon continue ou séquentielle. Par contre, ce coût est supérieur à celui d'un traitement hormonal par voie orale. Le Conseil a jugé par le passé que ce coût supplémentaire, comparativement à ceux des traitements oraux, était justifié pour les personnes ne pouvant recevoir d'estrogènes ou de progestatifs par la voie orale. Il existe actuellement peu d'options thérapeutiques pour les femmes nécessitant un traitement par voie topique.

Du point de vue pharmacoéconomique, étant donné que le coût de Climara Pro[MC] est équivalent à celui d'Estalis[MC] et selon l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de ces deux produits sont similaires, Climara Pro[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

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

- chez les personnes ne pouvant recevoir d'estrogènes ou de progestatifs par la voie orale en raison d'intolérance ou lorsque des facteurs médicaux favorisent la voie transdermique.

Principale référence utilisée

- **Shulman LP, Yankov V, Uhl K**. Safety and efficacy of continuous once-a-week 17ß-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. Menopause 2002; 9(3): 195-207.

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

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

Clindesse
Février 2009 – Vaginose bactérienne

Marque de commerce : Clindesse
Dénomination commune : Clindamycine
Fabricant : Ferring
Forme : Crème vaginale
Teneur : 2 %

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

Clindesse[MC] est une crème vaginale de clindamycine dosée à 2 %, dont la formulation rend possible le traitement avec une seule application. Clindesse[MC] est indiquée au Canada pour le traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes non enceintes. La clindamycine est généralement utilisée en second choix après le métronidazole, en raison principalement du taux de guérison plus élevé de ce dernier. La clindamycine dosée à 2 % sous forme de crème vaginale en traitement de sept jours (Dalacin C[MC]) est inscrite à la section des médicaments d'exception.

Valeur thérapeutique

Les bénéfices cliniques de Clindesse[MC] reposent sur les résultats de l'étude de non-infériorité de Faro (2005). Le but de cette étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité de Clindesse[MC] avec celles de la clindamycine en administration intravaginale pendant sept jours en traitement de la vaginose bactérienne chez la femme non enceinte. Plusieurs indicateurs d'efficacité sont utilisés, notamment la guérison selon l'évaluateur, les critères d'Amsel ou les critères de Nugent. Les résultats démontrent que Clindesse[MC] n'est pas inférieur à son comparateur pour l'ensemble des paramètres d'efficacité. Le Conseil a questionné la pertinence de la marge de non-infériorité de 20 % choisie dans cette étude. Cette balise est jugée trop généreuse, et une marge plus conservatrice aurait été plus appropriée. Néanmoins, les résultats en lien avec le paramètre d'efficacité primaire, qui sont de l'ordre de 12 %, satisfont le Conseil.

Bien qu'aucune étude ne démontre précisément que l'observance au traitement soit améliorée avec Clindesse[MC], une administration unique apparaît avantageuse, puisque ce type de traitement local n'est pas dénué de désagréments.

Les données cliniques analysées par le Conseil démontrent que l'efficacité de Clindesse[MC] est semblable à celle obtenue par l'emploi de sept jours de clindamycine à 2 % pour traiter la vaginose bactérienne chez la femme non enceinte. De plus, l'administration unidose constitue un avantage. En conséquence, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Clindesse[MC] pour le traitement de la vaginose bactérienne.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement avec Clindesse[MC] est de 21 $. Ce coût est inférieur à celui de la crème vaginale à base de clindamycine 2 % pour sept jours (Dalacin C[MC]), qui est de 25 $.

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

D'un point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité équivalentes, Clindesse[MC] présente des coûts moindres par rapport à Dalacin C[MC] en crème vaginale. De plus, Clindesse[MC] pourrait représenter un avantage pour la patiente car le traitement n'exige qu'une seule application.

Conclusion

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

- lorsque le métronidazole intravaginal est inefficace, contre-indiqué ou mal toléré.

Principale référence utilisée

- **Faro S et Skokos CK.** The efficacy and safety of a single dose of Clindesse[MC] vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin[MC] vaginal cream in patients with bacterial vaginosis: Infect Dis Obstet Gynecol 2005; 13(3): 155-60.

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

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

Concerta
Février 2009 - Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Marque de commerce : Concerta
Dénomination commune : Méthylphénidate
Fabricant : J.O.I.
Forme : Comprimé à longue action
Teneurs : 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Il est inscrit dans la section régulière des listes de médicaments depuis de nombreuses années, sous forme de comprimé à libération immédiate (Ritalin[MC]) et de comprimé à longue action (Ritalin SR[MC]). Pour sa part, Concerta[MC] est une formulation à longue action de méthylphénidate composée d'une couche extérieure à libération immédiate et d'un noyau qui libère ensuite progressivement le reste de la dose pendant 12 heures. Concerta[MC] est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants, les adolescents et, plus récemment, chez les adultes. Actuellement, Concerta[MC] est remboursé pour le traitement des enfants et des adolescents.

Valeur thérapeutique

L'efficacité et l'innocuité de Concerta[MC] pour le traitement des adultes avec un TDAH sont documentées par trois essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo (Medori 2008, Biederman 2006, Reimherr 2007). Une autre étude (Biederman 2007) analyse les résultats de deux essais cliniques afin de comparer l'efficacité de Concerta[MC] et de Ritalin[MC]. L'efficacité est mesurée à l'aide d'échelles reconnues et validées, qui mesurent notamment :

- les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité;
- les troubles de l'humeur, la labilité émotive et l'hyperréactivité émotionnelle;
- le fonctionnement professionnel, social et familial;
- l'adaptation sociale sur les plans du travail, de la socialisation, des loisirs, des aspects maritaux et parentaux, de la famille élargie et des finances.

Les résultats obtenus pour ces échelles d'efficacité démontrent que Concerta[MC], comparativement au placebo, atténue les symptômes du TDAH (Medori, Biederman 2006, Reimherr). De plus, à des doses équipotentes, Concerta[MC] une fois par jour et Ritalin[MC] trois fois par jour ont une efficacité similaire (Bierderman 2007). Finalement, un essai clinique contrôlé avec placebo (Cox 2005) évalue l'impact de Concerta[MC] sur les performances de conduite automobile d'adolescents de 16 ans à 19 ans. Les résultats révèlent que Concerta[MC] améliore la performance de conduite des individus de façon significative. L'efficacité de Concerta[MC] persiste en soirée, 15 heures après l'administration du médicament.

Ainsi, les résultats de plusieurs essais cliniques démontrent que Concerta[MC] atténue les symptômes du TDAH de façon significative. En fait, Concerta[MC] a un effet favorable sur les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, mais aussi sur des aspects fonctionnels tels que le travail, la vie

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

familiale, la socialisation et la conduite automobile. Ainsi, le Conseil juge qu'il dispose de suffisamment d'information pour conclure à la valeur thérapeutique de Concerta[MC] pour la population adulte.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement mensuel avec Concerta[MC] varie de 143 $ à 171 $, selon la dose utilisée. Ce coût est plus élevé que celui des autres formulations de méthylphénidate disponibles sur les listes : de 28 $ à 38 $ pour Ritalin[MC] et ses versions génériques, puis de 26 $ à 44 $ pour Ritalin SR[MC].

Au point de vue pharmacoéconomique, l'étude disponible compare le coût et l'efficacité de Concerta[MC] à l'absence de traitement, chez des adultes souffrant de TDAH. Cette analyse n'intègre pas certains éléments jugés importants par le Conseil. En effet, le Conseil juge qu'il est pertinent de considérer les coûts engendrés par les problèmes fonctionnels et sociaux liés au TDAH chez l'adulte. En l'absence d'une modélisation de ces données, le Conseil considère que les données pharmacoéconomiques disponibles sont insuffisantes pour statuer sur le rendement coût-efficacité de Concerta[MC] chez l'adulte. Ainsi, il juge que Concerta[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication reconnue pour Concerta[MC], car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Principales références utilisées

- **Biederman J, Mick E, Surman C et al.** A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006; 59: 829-35.
- **Biederman J, Mick EO, Surman C et al.** Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. BMC Psychiatry 2007; 7: 49.
- **Cox DJ, Merkel RL, Moore M, et al.** Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2006; 118: e704-10.
- **Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M et al.** A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2008; 63: 981-9.
- **Reimherr FW, Williams ED, Strong RE et al.** A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. J Clin Psychiatry 2007; 68: 93-101.

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

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

Dovobet
Février 2009 – Psoriasis

Marque de commerce : Dovobet
Dénomination commune : Calcipotriol / bétaméthasone (dipropionate de)
Fabricant : Leo
Forme : Pommade topique
Teneur : 50 MCg/g – 0,5 mg/g

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

Dovobet[MC] est une association médicamenteuse de calcipotriol, dérivé synthétique de la vitamine D, et d'un corticostéroïde topique à puissance élevée. Il est indiqué pour le traitement local du psoriasis vulgaire. L'application simultanée d'une pommade de calcipotriol et d'une pommade de corticostéroïde n'est généralement pas recommandée en raison de leur incompatibilité physico-chimique. Dovobet[MC] offre toutefois l'avantage d'une seule application quotidienne en raison d'un excipient qui stabilise le calcipotriol dans cette association. Le calcipotriol (Dovonex[MC]) ainsi que plusieurs corticostéroïdes topiques sont inscrits sur les listes de médicaments.

Valeur thérapeutique

L'analyse d'Anstey (2006) regroupe les résultats de six études cliniques randomisées et contrôlées. Le but de cette analyse est d'évaluer l'effet de la pommade Dovobet[MC] sur l'échelle *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Les résultats sont les suivants, et ce, indépendamment de la sévérité de la maladie :

- atteinte du score PASI 50 chez 80 % des sujets à l'étude;
- atteinte du score PASI 75 chez 50 % des sujets à l'étude.

Les résultats obtenus sont supérieurs à ceux obtenus avec la bétaméthasone seule ou avec le calcipotriol seul quant à la rapidité de la réponse et à la diminution du score PASI. Cette étude confirme l'efficacité de Dovobet[MC] pour le traitement du psoriasis par rapport à chacun de ses composants pris séparément. Cependant, aucune étude ne compare Dovobet[MC] au traitement associant ses deux composants appliqués individuellement à des moments différents de la journée.

Par ailleurs, l'étude de Guenther (2002) a confirmé qu'il n'y a aucune différence sur le plan de l'efficacité entre l'application de Dovobet[MC] une fois par jour ou deux fois par jour. Enfin, un traitement à long terme avec Dovobet[MC] est sécuritaire (Kragballe 2006), et ce dernier est plus facile à tolérer, car il est moins irritant que le calcipotriol seul (Kaufmann 2002).

En résumé, l'efficacité de Dovobet[MC] est supérieure à celle du calcipotriol seul ou de la bétaméthasone seule, deux produits reconnus comme traitement de première intention du psoriasis. De plus, Dovobet[MC] nécessite une application unique par jour et il est plus facile à tolérer que le calcipotriol seul. Pour ces raisons, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Dovobet[MC] pour le traitement du psoriasis.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le prix pour un tube de 60 g de Dovobet[MC] est de 82,80 $ et il est de 165 $ pour celui de 120 g. Le coût d'un traitement mensuel avec Dovobet[MC] est plus élevé que celui de la somme de ses deux composantes appliquées séparément.

Le Conseil est d'avis que Dovobet[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du psoriasis vulgaire. En effet, considérant particulièrement son application uniquotidienne ainsi qu'une meilleure tolérabilité, Dovobet[MC] présente un bénéfice supérieur à celui du traitement combiné de calcipotriol et de bétaméthasone. Ce bénéfice justifie un coût supérieur à celui de ses composants appliqués séparément, notamment lorsque les deux médicaments sont nécessaires chez les personnes pour qui le calcipotriol est inefficace ou mal toléré.

Conclusion

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

- pour le traitement du psoriasis lorsque le calcipotriol est inefficace ou mal toléré.

Principales références utilisées

- **Anstey A, Kragballe K.** Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/bétaméthasone dipropionate ointment. Int J Dermatol 2006; 45: 970-5.
- **Augustin M, Peeters P, Radtke M, et al.** Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. Dermatology 2007; 215: 219-228.
- **Bottomley J M, Auland M E, Morais J, et al.** Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. Curr Med Res Opin 2007; 23 (8): 1887-1901.
- **Guenther L, Cambazard F, Van de Kerkhof PCM et al.** Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and bétaméthasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Br J Dermatol 2002; 147: 316-23.
- **Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R et al.** A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet[tm]) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. Dermatology 2002; 205: 389-93.
- **Kragballe K, Austad J, Barnes L et al.** A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/bétaméthasone dipropionate two-compound product (Dovobet[r]/Daivobet[r]/Taclonex[r]) in the treatment of psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2006; 154: 1155-60.

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

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

Fosrenol
Février 2009 - Hyperphosphorémie lors d'insuffisance rénale chronique

Marque de commerce : Fosrenol
Dénomination commune : Lanthane hydraté
Fabricant : Shire
Forme : Comprimé croquable
Teneurs : 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 000 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

Le lanthane est un chélateur du phosphore ne contenant pas de calcium ni d'aluminium, indiqué pour traiter l'hyperphosphorémie chez des individus dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. D'autres chélateurs du phosphore sont déjà inscrits sur les listes de médicaments : le carbonate de calcium, l'hydroxyde d'aluminium et les médicaments d'exception sévélamer (Renagel[MC]) et gluconate/glucoheptonate de calcium.

Valeur thérapeutique

En juin 2007, les résultats d'études comparant le pouvoir chélateur du lanthane à celui du carbonate de calcium (Hutchison 2005, Hutchison 2006) ont permis au Conseil de conclure à la valeur thérapeutique du lanthane. Cependant, considérant l'accumulation du lanthane dans les os, le Conseil était préoccupé par l'innocuité à long terme. De plus, il jugeait que l'usage concomitant du lanthane utilisé comme traitement d'appoint au carbonate de calcium devait être documenté. Par ailleurs, le Conseil déplorait l'absence de données comparant le lanthane avec un autre médicament qui se positionne également en deuxième intention, tel que le sévélamer.

Dans le cadre de cette réévaluation, le Conseil a analysé deux nouvelles études. La première (Hutchison 2008) est un essai clinique ouvert qui fait état du maintien de l'efficacité du lanthane à long terme, la période d'évaluation couvrant jusqu'à six ans de traitement sans apparition de nouveaux effets indésirables. La seconde (Bronner 2008) présente notamment les résultats de biopsies osseuses prélevées sur des individus ayant été exposés au lanthane dans le cadre d'études d'une durée maximale de cinq ans. Ces nouvelles données d'innocuité à long terme sont rassurantes, mais des incertitudes persistent quant à l'effet du lanthane sur les os. Le Conseil a également eu accès à des données non publiées satisfaisantes, qui comparent le pouvoir chélateur du lanthane à celui d'un autre traitement chélateur non calcique utilisé en deuxième intention.

Les données comparatives avec un chélateur non calcique ont permis au Conseil de mieux apprécier l'efficacité du lanthane, et de nouvelles données à long terme rassurent quant à son innocuité. Ces éléments additionnels s'ajoutent aux résultats qui avaient permis au Conseil de conclure positivement à la valeur thérapeutique du lanthane. Toutefois, le Conseil déplore l'absence de données documentant l'association du lanthane avec tout autre chélateur, calcique ou non calcique. Néanmoins, au regard de l'impact clinique du traitement au lanthane, bien que ce constat provienne d'une étude d'observation et non pas d'intervention, le Conseil reconnaît que les niveaux de phosphore et le produit phosphocalcique sont de bons marqueurs intermédiaires du risque de mortalité en présence d'insuffisance rénale chronique terminale (Block 2004). Pour toutes ces raisons, le Conseil maintient

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

sa décision et reconnaît la valeur thérapeutique du lanthane pour le traitement de l'hyperphosphorémie chez des individus dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de traitement mensuel du lanthane se situe entre 93 $ et 370 $, selon la dose utilisée. Pour le carbonate de calcium, il est de l'ordre de 4 $ à 8 $ et pour le sévélamer, de 128 $ à 397 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, considérant que l'ensemble des données disponibles suggère que le lanthane présente un bénéfice d'ampleur similaire à celui du sévélamer, les coûts de traitement ont été comparés. Aux doses nécessaires pour obtenir un effet semblable, le lanthane présente un coût légèrement inférieur à celui du sévélamer. Par conséquent, il s'agit d'une option coût-efficace pour le traitement de l'hyperphosphorémie, au même titre que le sévélamer. De plus, le lanthane présente un avantage quant au nombre de comprimés nécessaires à chaque prise, qui est moindre qu'avec le sévélamer. Le Conseil est d'avis que le lanthane satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour une clientèle chez laquelle l'usage des sels de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie. Toutefois, il ne dispose pas de données pour conclure au point de vue pharmacoéconomique sur l'usage en concomitance de lanthane et de sévélamer.

Conclusion

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

- comme chélateur du phosphore chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie.

  Il est à noter que le lanthane hydraté ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le sévélamer.

Principales références utilisées

- **Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al.** Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2208-18.
- **Bronner F, Slepchenko B, Pennick M et al.** A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate. Clin Pharmacokinet 2008; 47(8): 543-52.
- **Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al.** Efficacy, Tolerability, and Safety of Lanthanum Carbonate in Hyperphosphatemia: A 6-Month, Randomized, Comparative Trial versus Calcium Carbonate. Nephron Clin Pract 2005; 100: c8-19.
- **Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al.** Long-Term Efficacy and Tolerability of Lanthanum Carbonate: Results from a 3-Year Study. Nephron Clin Pract 2006; 102: c61-71.
- **Hutchison AJ, Barnett E, Krause R et al.** Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. Nephron Clin Pract 2008; 110: c15-23.

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

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

Humira
Février 2009 – Psoriasis en plaques

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

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

Description du médicament

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est actuellement inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de plusieurs pathologies à certaines conditions. Plus récemment, Humira[MC] a obtenu un avis de conformité pour le traitement des adultes atteints d'une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques, candidats à un traitement à action générale. Dans le cas des patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré, l'adalimumab devrait être administré seulement lorsque la photothérapie s'est révélée inefficace ou inappropriée. Deux autres agents biologiques sont couverts, à certaines conditions, pour traiter le psoriasis, à savoir l'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]).

Valeur thérapeutique

L'efficacité de l'adalimumab a été mesurée à l'aide de l'échelle PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), conçue pour évaluer l'ampleur du psoriasis et le degré d'érythème, de desquamation et d'épaisseur des lésions. Dans l'essai REVEAL (Menter 2007), environ 70 % des sujets ont obtenu une réduction de 75 % du score PASI après 16 semaines de traitement avec l'adalimumab contre 7 % avec le placebo. De plus, l'état du psoriasis s'est détérioré chez seulement 5 % d'entre eux après 52 semaines, confirmant ainsi le maintien de l'efficacité à plus long terme. Par ailleurs, les résultats de l'étude de Revecki (2007) portant sur la même cohorte que l'étude REVEAL démontrent une amélioration significative de la qualité de vie mesurée notamment avec le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Ce questionnaire a été conçu pour mesurer l'impact d'une maladie dermatologique sur la qualité de vie et le fonctionnement des personnes atteintes.

Une analyse non publiée de deux sous-groupes de l'étude REVEAL a été examinée. Elle porte sur les personnes ayant déjà utilisé des traitements systémiques et chez celles plus gravement atteintes, c'est-à-dire avec un score PASI ≥ 15. Les résultats confirment que l'adalimumab procure les mêmes avantages sur les plans de l'efficacité et de la qualité de vie chez ces catégories d'individus que chez la population globale de l'étude REVEAL.

À la lumière de ces données, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement du psoriasis en plaques chronique de forme modérée ou grave.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

La posologie de l'adalimumab approuvée pour le psoriasis consiste en l'administration d'une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à raison de 40 mg aux deux semaines. Le coût annuel d'un traitement avec ce produit s'élève à environ 18 000 $. Il dépasse largement celui des traitements systémiques conventionnels, comme avec le méthotrexate. Par ailleurs, il est inférieur à celui de l'étanercept pour la plupart des posologies recommandées et à celui de l'infliximab.

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil juge pertinent de considérer la perte de productivité des personnes atteintes de psoriasis. Par conséquent, il a privilégié une analyse pharmacoéconomique réalisée dans une perspective sociétale, qui concerne des sujets dont la gravité de la maladie est caractérisée par un score PASI ≥ 15 et un résultat au questionnaire DLQI ≥ 15. Parmi les différents scénarios modélisés, le Conseil a retenu, avec certains ajustements, ceux qui correspondent le mieux au contexte québécois. Ainsi, chez la population ciblée, comparativement aux deux agents biologiques inscrits pour cette indication, l'utilisation de l'adalimumab entraîne des coûts additionnels en soins de santé qui sont justifiés par un gain en année de vie pondérée par la qualité (QALY). Notons que ces individus sont plus gravement atteints que l'ensemble des sujets qui ont participé aux études cliniques évaluant l'efficacité du médicament. Par conséquent, le Conseil conclut que, pour cette population, l'adalimumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une nouvelle indication reconnue pour Humira[MC] dans les listes de médicaments, soit :

- pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :

  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale
    et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
    et
  - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
    et
  - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indications sérieuses, ces 2 agents doivent être :
    - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;

    ou

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

- la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;

ou

- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Principales références utilisées

- **Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al.** Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 598-606.
- **Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al.** Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 106-15. (Étude REVEAL)
- **Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al.** Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat 2007; 18(6): 341-50.
- **Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al.** Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158: 549-57.
- **Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al.** Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (Étude CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 558-66.

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

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

Metadol
Février 2009 – Dépendance aux opioïdes et douleur

Marque de commerce : Metadol
Dénomination commune : Méthadone
Fabricant : Phmscience
Forme : Solution orale
Teneurs : 1 mg/mL et 10 mg/mL

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

La méthadone est un analgésique opioïde synthétique. Elle est indiquée pour le traitement de la douleur et pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. Actuellement, la méthadone est inscrite sur les listes de médicaments sous la forme de comprimés (Metadol[MC]). Elle est également inscrite, en poudre, dans la section des produits pour médicament magistral.

Valeur thérapeutique

Au cours d'évaluations antérieures, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de la méthadone, que ce soit pour le traitement de la douleur ou pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. L'inscription des solutions commercialisées offre aux pharmaciens un choix supplémentaire de produits. D'une part, les solutions commercialisées pourraient réduire le risque d'erreurs liées aux manipulations et à l'étiquetage de la solution magistrale. D'autre part, elles permettent d'offrir une option aux personnes ayant de la difficulté à avaler des comprimés.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Pour le traitement de la douleur, le coût varie selon la dose. Le coût du traitement mensuel pour une dose de 15 mg aux 8 heures est de 60 $ avec la solution orale de 10 mg/mL et de 138 $ avec celle de 1 mg/mL. Ce coût inclut celui des services professionnels des pharmaciens. Le coût du traitement avec la solution orale de méthadone est ainsi inférieur ou similaire à celui des comprimés avec lesquels le coût du traitement mensuel est de 131 $.

Pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, le coût du traitement varie également selon la dose nécessaire. À la dose de 90 mg par jour, le coût du traitement hebdomadaire avec les solutions orales de 10 mg/mL et de 1 mg/mL est respectivement de 77 $ et de 116 $ tandis que le coût du traitement avec le médicament magistral est d'environ 90 $. Ces coûts de traitements incluent les services professionnels quotidiens des pharmaciens.

Ainsi, les deux solutions de Metadol[MC] satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

Les recommandations de l'Ordre des pharmaciens du Québec à l'égard des préparations magistrales découlent notamment d'une politique de Santé Canada. On y indique que les pharmaciens ne devraient pas préparer des produits disponibles commercialement, qui ont reçu un avis de conformité par Santé Canada. L'inscription des solutions commercialisées permettra aux pharmaciens d'agir en conformité avec la politique de Santé Canada.

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

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'inscription des solutions orales de Metadol[MC] aux teneurs de 1 mg/mL et de 10 mg/mL sur les listes de médicaments.

Principales références utilisées

- **Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments** (Santé Canada). Cadre stratégique. Juin 2000. (Consulté le 17 novembre 2008 à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/man_comp-fab_prep_tc-tm-fra.php)
- Modification aux lignes directrices : Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés (Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec). Mars 2004. (Consulté le 12 décembre 2008 à l'adresse : http://www.opq.org/fr/publications/guides_normes#category2)
- Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés (Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec). Octobre 1999. (Consulté le 12 décembre 2008 à l'adresse : http://www.opq.org/fr/publications/guides_normes#category2)

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

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

Orencia
Février 2009 - Polyarthrite juvénile

Marque de commerce : Orencia
Dénomination commune : Abatacept
Fabricant : B.M.S.
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 250 mg

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

Description du médicament

L'abatacept est un agent de la classe des modulateurs sélectifs de la costimulation. Il est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile / polyarthrite juvénile polyarticulaire évolutive, modérée ou grave, chez les enfants de 6 ans ou plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismaux à action lente comme le méthotrexate. L'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]) sont inscrits comme médicaments d'exception pour cette condition. Actuellement, l'abatacept est remboursé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Valeur thérapeutique

L'efficacité et l'innocuité de l'abatacept sont évaluées dans un essai clinique de retrait (Ruperto 2008) qui regroupe des enfants atteints de polyarthrite juvénile et pour qui au moins un traitement avec un agent de rémission de la maladie n'a pas procuré de réponse adéquate ou n'a pas été toléré. L'étude débute avec une phase ouverte au cours de laquelle les enfants sont traités avec l'abatacept pendant quatre mois. Ceux qui présentent une amélioration de 30 % de leurs symptômes, telle que définie par les critères pédiatriques de l'*American College of Rheumatology* (ACR), peuvent ensuite participer à la deuxième phase de l'étude. Ils sont alors randomisés pour recevoir l'abatacept ou le placebo pour une période maximale de six mois.

La majorité des sujets ont atteint l'ACR 30 et ont pris part à la phase de retrait aléatoire. Après six mois de suivi, le temps médian avant l'exacerbation de la maladie n'est pas atteint pour le groupe d'individus recevant l'abatacept, en raison de la faible incidence de rechute. Dans le cas des personnes sans traitement, l'état de la moitié d'entre elles s'est détérioré et le temps médian avant la rechute est de six mois. Par ailleurs, le traitement avec l'abatacept procure un soulagement significatif des symptômes de la polyarthrite. La fréquence des effets indésirables est la même dans les deux groupes.

Le Conseil juge que le devis de cette étude rend difficile l'interprétation des données d'efficacité et d'innocuité. Toutefois, en dépit des incertitudes liées au devis et d'une probable surestimation de la réponse, le Conseil est d'avis que les résultats témoignent de l'efficacité de l'abatacept pour le traitement des enfants atteints de polyarthrite juvénile. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'abatacept pour le traitement de la polyarthrite juvénile.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel d'un traitement par l'abatacept varie en fonction du poids de l'enfant et se situe entre 11 440 $ et 18 480 $. Ce coût est du même ordre que celui d'autres agents biologiques tels que l'étanercept et l'infliximab.

Au point de vue pharmacoéconomique, des comparaisons de coûts et de conséquences ont été réalisées entre l'abatacept et les autres agents biologiques utilisés pour le traitement de l'arthrite juvénile. Cette analyse repose sur l'hypothèse que, chez une population juvénile, l'efficacité contre le placebo de l'abatacept, de l'étanercept et de l'infliximab serait semblable. Toutefois, le profil des effets indésirables diffère d'un produit à l'autre. En comparant les coûts de traitement incluant le coût du suivi des effets indésirables, il s'avère que l'abatacept est plus coûteux que l'étanercept et moins cher que l'infliximab au dosage le plus fréquemment utilisé chez la clientèle assurée auprès de la RAMQ. Le Conseil est d'avis que, globalement, le coût de l'abatacept se situe généralement dans l'intervalle de celui de ses comparateurs. Ainsi, le Conseil juge que l'abatacept satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez une population atteinte d'arthrite juvénile semblable à celle visée par l'indication reconnue des autres agents biologiques.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour Orencia[MC] sur les listes de médicaments. L'indication reconnue est la suivante :

- pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire ou systémique.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation,

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/M^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

  - une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants :
    - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;

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

- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
- une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
- une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
- une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

Les autorisations pour l'abatacept sont données à raison de 10 mg/kg aux 2 semaines pour 3 doses, puis à 10 mg/kg toutes les 4 semaines.

Principales références utilisées

- **Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al.** Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 342(11): 763-9.
- **Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al.** A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 3096-106.
- **Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al.** Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372(9636): 383-91.

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

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

Pradax
Février 2009 - Prévention de la thromboembolie veineuse

Marque de commerce : Pradax
Dénomination commune : Dabigatran
Fabricant : Bo. Ing.
Forme : Capsule
Teneurs : 75 mg et 110 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Pradax[MC] est le premier médicament de la classe des inhibiteurs directs de la thrombine. Il s'administre par voie orale. Le dabigatran inhibe de façon spécifique et réversible l'enzyme finale participant à la cascade de la coagulation. Cet agent est indiqué pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez des patients ayant subi, de façon élective, une arthroplastie totale de la hanche ou du genou. Les anticoagulants utilisés pour la prophylaxie orthopédique et inscrits sur les listes de médicaments sont la daltéparine (Fragmin[MC]), l'énoxaparine (Lovenox[MC]), le fondaparinux (Arixtra[MC]) et la tinzaparine (Innohep[MC]), qui s'administrent par voie sous-cutanée, ainsi que la warfarine (Coumadin[MC]).

Valeur thérapeutique

Deux études cliniques randomisées et contrôlées avec devis de non-infériorité sont disponibles pour l'analyse de l'efficacité du dabigatran. Ces essais évaluent l'efficacité du dabigatran pour la prévention des thromboembolies veineuses après une chirurgie de remplacement du genou (étude RE-MODEL) et de la hanche (étude RE-NOVATE). Le comparateur est l'énoxaparine 40 mg, administrée la veille de la chirurgie puis une fois par jour par la suite, alors que le dabigatran est débuté en moyenne 3,5 heures après la chirurgie et est poursuivi une fois par jour. Le critère d'évaluation primaire est défini par une combinaison de thromboembolie veineuse totale (thrombose veineuse profonde symptomatique ou au phlébogramme, ou encore une embolie pulmonaire) et de la mortalité, quelle qu'en soit la cause. Les résultats démontrent que le dabigatran satisfait au critère de la non-infériorité lorsqu'il est comparé à l'énoxaparine 40 mg, et ce, dans les deux essais.

Par ailleurs, une troisième étude, RE-MOBILIZE, a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dabigatran comparativement à l'énoxaparine à la posologie recommandée par Santé Canada, soit 30 mg deux fois par jour. Elle porte sur la thromboprophylaxie postopératoire à la suite d'une arthroplastie du genou. Le critère d'évaluation primaire est le même que dans les études mentionnées ci-dessus. Le délai d'administration de la première dose de dabigatran en postopératoire est de 9,5 heures. Les résultats démontrent que :

- la combinaison de thromboembolie veineuse totale et de mortalité est rapportée chez 31,1 % des sujets traités au dabigatran 220 mg, chez 33,7 % de ceux recevant le dabigatran 150 mg et chez 25,3 % des sujets recevant l'énoxaparine;
- on observe davantage de risques d'événements thromboemboliques, soit 5,8 % pour la dose de 220 mg et 8,4 % pour la dose de 150 mg par rapport au comparateur;
- le dabigatran ne satisfait pas au critère de la non-infériorité, après une chirurgie orthopédique du genou, comparé à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour.

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

Dans toutes ces études, aucune différence n'est observée entre le dabigatran et l'énoxaparine en ce qui concerne la fréquence des hémorragies graves et des troubles hépatiques. L'incidence des saignements majeurs, principal paramètre d'innocuité, est aussi semblable pour les deux médicaments. Cependant, le Conseil est préoccupé par la sécurité relative au dabigatran, particulièrement lorsque son effet doit être renversé à la suite d'une hémorragie grave ou lorsque la situation clinique l'exige.

En conclusion, pour la prévention de la maladie thromboembolique suivant une arthroplastie, le dabigatran possède un effet similaire à celui de l'énoxaparine 40 mg une fois par jour. Néanmoins, lorsque le dabigatran est comparé à la dose d'énoxaparine recommandée par Santé Canada, soit 30 mg deux fois par jour commençant le jour de l'opération, on constate que le critère de non-infériorité n'est pas satisfait. Dans ce contexte, le Conseil reconnaît une certaine efficacité au dabigatran. Cependant, il ne peut reconnaître la valeur thérapeutique du dabigatran pour les indications reconnues.

Aspect économique

Le coût pour un traitement de dix jours dans le cas d'une arthroplastie élective du genou avec Pradax[MC] est de 79 $. Celui d'un traitement de 35 jours dans le cas d'une arthroplastie élective de la hanche est de 275 $. Ces coûts sont légèrement inférieurs à celui d'un traitement avec une héparine de bas poids moléculaire, mais supérieurs à celui d'un traitement constitué d'une combinaison séquentielle d'héparine de bas poids moléculaire et de warfarine.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Pradax[MC] sur les listes de médicaments puisque la valeur thérapeutique de ce dernier n'est pas satisfaisante.

Principales références utilisées

- **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.** Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–85.
- **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.** Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RE-NOVATE).The Lancet 2007; 370: 949-56.
- **The RE-MOBILIZE Writing Committee.** The Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs the North American Enoxaparin Regimen for the Prevention of Venous Thromboembolism after Knee Arthroplasty Surgery. J Arthroplasty 2008; 00(0). DOI :10.1016/J.arth.2008.01.132.

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

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

Prezista
Février 2009 – Infection par le VIH

Marque de commerce : Prezista
Dénomination commune : Darunavir
Fabricant : J.O.I.
Forme : Comprimé
Teneur : 300 mg

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

Description du médicament

Le darunavir est un antirétroviral qui inhibe spécifiquement la protéase du VIH pour lequel un avis de conformité avec condition a été émis par Santé Canada en juillet 2006. Il est indiqué, en coadministration avec 100 mg de ritonavir et d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH chez des adultes qui ont déjà été traités et qui n'ont pas répondu à un traitement antirétroviral antérieur.

Valeur thérapeutique

L'étude TITAN (Madruga 2007), d'une durée prévue de 96 semaines, a pour but d'évaluer l'utilisation du darunavir chez des sujets qui ont fait l'essai d'un nombre moins important de thérapies que ceux ayant participé aux études jusqu'à maintenant. Une thérapie antirétrovirale optimisée à base de darunavir est comparée à une autre à base de lopinavir. Les résultats préliminaires à 48 semaines montrent qu'une plus grande proportion d'individus recevant le darunavir présentent une charge virale < 400 copies/mL comparativement à ceux traités avec le lopinavir ($p < 0,0001$). Les résultats obtenus au regard des paramètres d'efficacité secondaires sont également meilleurs lorsque le darunavir est utilisé. De l'avis du Conseil, cette étude permet de conclure que le darunavir procure les mêmes bénéfices que le lopinavir en présence d'une souche virale sensible aux inhibiteurs de la protéase, mais qu'il est plus efficace lorsque la souche est résistante au lopinavir.

Par ailleurs, la révision des indications reconnues des antirétroviraux a mené à l'identification de certaines problématiques d'application. Entre autres, il est constaté que l'application de l'indication du darunavir rend difficile l'utilisation de ce dernier par les personnes présentant des intolérances sérieuses aux antirétroviraux. En effet, pour avoir accès au darunavir, le traitement antérieur doit s'être soldé par un échec virologique. Ainsi, certains individus qui ont fait l'essai de plusieurs antirétroviraux, en raison d'une intolérance à ces produits, seront contraints de cesser leur thérapie antirétrovirale par manque d'options thérapeutiques. Le Conseil juge que ces personnes pourraient bénéficier d'un traitement avec le darunavir, selon certaines conditions.

En conclusion, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du darunavir lorsqu'il est utilisé chez des sujets qui ont fait l'expérience d'au moins une thérapie antirétrovirale et pour qui plusieurs options de traitement sont encore disponibles. Par ailleurs, une révision des indications reconnues des antirétroviraux mène à des modifications pour le darunavir, notamment l'ajout de la notion d'intolérance sérieuse aux antirétroviraux.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

À noter que le coût de traitement avec les inhibiteurs de la protéase, associés ou non au ritonavir, s'ajoute à celui des autres antirétroviraux utilisés pour constituer une thérapie antirétrovirale efficace. Le coût mensuel relié à l'utilisation du darunavir est de 934 $. Ce coût est supérieur à celui de tous les autres inhibiteurs de la protéase à l'exception de celui du tipranavir.

Du point de vue pharmacoéconomique, le darunavir a été comparé au lopinavir chez des adultes infectés par le VIH et qui n'ont pas répondu à une thérapie antirétrovirale antérieure. Afin d'établir le rendement coût-efficacité du darunavir, une modélisation de l'évolution du VIH a été réalisée en fonction des niveaux de charge virale et de la numération des cellules CD4 chez un sous-groupe de sujets de l'étude de Madruga. Chez la population ciblée, comparativement au traitement contenant divers inhibiteurs de la protéase, l'utilisation du darunavir entraîne des coûts additionnels en soins de santé, qui sont justifiés par un gain en année de vie pondérée par la qualité (QALY). Ainsi, comparativement aux autres inhibiteurs de la protéase inscrits aux listes sans restriction, le darunavir est une thérapie coût-efficace chez une population de personnes infectées au VIH présentant au moins une résistance à un inhibiteur de la protéase. Chez cette population, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

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

- pour le traitement, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH :
  - qui ont fait l'essai, depuis le début de leur thérapie antirétrovirale, d'au moins une thérapie incluant un autre inhibiteur de la protéase qui s'est soldée :
    - par un échec virologique documenté, après au moins trois mois de traitement associant plusieurs agents antirétroviraux;

    ou
    - par une intolérance sérieuse, au point de remettre en question la poursuite du traitement antirétroviral, à au moins trois inhibiteurs de la protéase.

- pour le traitement en première intention, en association avec d'autres antirétroviraux, des personnes infectées par le VIH pour lesquelles une épreuve de laboratoire démontre une absence de sensibilité aux autres inhibiteurs de la protéase, jumelée à une résistance pour l'une ou l'autre des classes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou aux deux et :
  - dont la charge virale actuelle et une autre d'il y a au moins un mois sont supérieures ou égales à 500 copies/mL;
    et
  - dont le décompte de lymphocytes CD4 actuel et un autre d'il y a au moins un mois sont inférieurs ou égaux à 350/µL;
    et
  - pour qui l'utilisation du darunavir est nécessaire à la constitution d'un régime thérapeutique efficace.

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

Principale référence utilisée

- **Madruga JV, Berger D, McMurchi M et coll.** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007; 370: 49-58.

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

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

Rasilez
Février 2009 – Hypertension artérielle (HTA)

Marque de commerce : Rasilez
Dénomination commune : Aliskirène
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 150 mg et 300 mg

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

Description du médicament

L'aliskirène est le premier antihypertenseur de la classe des inhibiteurs directs de la rénine. Il est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle légère ou modérée. Il peut être administré seul ou en concomitance avec un diurétique thiazidique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un bloqueur des canaux calciques (BCC) de type dihydropyridine. Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception. Plusieurs antihypertenseurs de différentes classes sont également inscrits sur les listes de médicaments.

Valeur thérapeutique

La revue systématique de Matchar (2008) a notamment pour objectif de comparer l'efficacité à réduire la tension artérielle de divers IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). L'analyse inclut 50 études dont 47 essais cliniques randomisés comparant directement un IECA à un ARA. Les résultats de la revue systématique montrent que les IECA et les ARA ont globalement un effet similaire sur la tension artérielle.

Pour sa part, une étude clinique randomisée effectuée en chassé-croisé (Sever 2001) compare les réponses intra-individuelles sur la tension artérielle du candésartan et du lisinopril chez 76 patients hypertendus. Les résultats démontrent que 50 % des individus à l'étude obtiennent une baisse de la tension artérielle diastolique avec l'un et l'autre des deux médicaments et que 35 % des sujets répondent à un seul (20 % répondent à l'IECA et 15 % à l'ARA). Toutefois, cette étude n'inclut qu'un petit nombre de sujets.

En conclusion, le Conseil considère que les IECA et les ARA entraînent généralement une réduction similaire de la tension artérielle bien que chez certains individus, il soit possible d'obtenir une réponse avec un agent et non avec l'autre. Par ailleurs, il n'est pas usuel dans la pratique médicale actuelle, en cas de non-réponse thérapeutique, de cesser un traitement avec l'IECA pour débuter un ARA, et *vice versa*. C'est pourquoi, dans le cas d'un échec du traitement avec un IECA ou un ARA, le Conseil est d'avis de ne plus exiger un essai supplémentaire avant d'autoriser le remboursement de l'aliskirène.

Mentionnons que l'association d'un IECA et d'un ARA n'est pas requise pour obtenir une autorisation de remboursement. Toutefois, l'essai d'un médicament de chaque classe est toujours de mise en présence d'une intolérance ou d'une contre-indication à l'un ou à l'autre.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement quotidien avec l'aliskirène est de 1,11 $. Du point de vue pharmacoéconomique, la nouvelle indication reconnue représente encore une situation pour laquelle le Conseil juge l'aliskirène coût-efficace. Cette appréciation tient compte des coûts quotidiens pondérés actuels des classes d'antihypertenseurs retenues dans le critère. Ces coûts sont moindres ou équivalents à celui de l'aliskirène, chez des personnes ayant reçu un diagnostic d'hypertension artérielle.

Conclusion

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

- pour le traitement de l'hypertension artérielle, en association avec au moins un agent antihypertenseur, si échec **thérapeutique**, intolérance ou contre-indication à :
  - un diurétique thiazidique;
    et
  - un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
    et
  - un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA).

Toutefois, à la suite d'un échec thérapeutique à un IECA, l'essai d'un ARA n'est pas exigé et *vice versa*.

Principales références utilisées

- **Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al.** Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med 2008; 148: 16-29.
- **Sever PS et Chang CL.** Discordant responses to two classes of drugs acting on the renin-angiotensin system. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2001; 2(1): 25-30.

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

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

Relistor
Février 2009 - Traitement de la constipation due aux opioïdes

Marque de commerce : Relistor
Dénomination commune : Méthylnaltrexone
Fabricant : Wyeth
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 20 mg/mL

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

Relistor[MC] est un antagoniste sélectif de la liaison des opioïdes à leurs récepteurs μ. Son action est périphérique et non centrale. Il est indiqué pour le traitement de la constipation due aux opioïdes chez les personnes atteintes d'une maladie avancée, qui reçoivent des soins palliatifs. Quand la réponse aux laxatifs est insuffisante, Relistor[MC] devrait être utilisé comme traitement d'appoint pour déclencher rapidement la défécation. Plusieurs laxatifs sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la constipation liée à une condition médicale.

Valeur thérapeutique

L'étude de Thomas (2008) est un essai clinique randomisé avec groupe contrôle placebo. Cet essai a pour but d'évaluer, durant une période de deux semaines, l'efficacité et l'innocuité du méthylnaltrexone administré aux deux jours pour le traitement de la constipation chez 134 adultes atteints d'une maladie avancée et recevant des opioïdes dans le cadre de soins palliatifs. Les résultats de cette étude démontrent :

- que le pourcentage de personnes ayant une défécation sans traitement de secours dans les quatre heures suivant la première dose est supérieur avec le méthylnaltrexone (48 % contre 15 % pour le placebo);
- que le méthylnaltrexone entraîne une défécation sans traitement de secours dans les quatre heures après au moins deux des quatre premières doses chez une plus grande proportion de personnes que le placebo (52 % contre 8 %);
- que le temps médian de réponse est de 6,3 heures avec le méthylnaltrexone comparativement à plus de 48 heures avec le placebo;
- qu'après chacune des quatre premières doses, la proportion de personnes ayant une défécation sans traitement de secours dans les 24 heures est supérieure avec le méthylnaltrexone, ce qui n'est pas le cas pour les trois doses subséquentes;
- qu'aucune différence n'est notée entre les deux groupes concernant le maintien de l'effet analgésique par les opioïdes et l'apparition de symptômes de sevrage.

Le Conseil aurait souhaité disposer d'une description détaillée des doses et des associations de laxatifs administrés, car le devis n'assure pas que les personnes souffrant de constipation ont reçues un traitement laxatif optimal avant et pendant l'étude. Le Conseil déplore également l'absence de données comparatives avec le traitement de secours usuel (suppositoire de glycérine ou lavement). Néanmoins, l'ampleur des bénéfices observés permet de confirmer l'efficacité du méthylnaltrexone lors d'un traitement continu à court terme.

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

En résumé, le méthylnaltrexone est bien toléré et il est plus efficace à court terme qu'un placebo pour induire une défécation rapidement sans réduire les effets analgésiques des opioïdes et sans occasionner des symptômes de sevrage. Cependant, le Conseil n'a pas l'assurance qu'un traitement laxatif optimal a été d'abord administré. Malgré cette limite, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du méthylnaltrexone à court terme pour le traitement de la constipation due aux opioïdes, et ce, en association avec un traitement laxatif de base.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de traitement avec le méthylnaltrexone est de 152 $ par semaine. Ce coût est nettement supérieur à celui des laxatifs conventionnels, qui varie de 0,28 $ à 53 $.

Sur la base de l'information disponible, le Conseil a analysé des données pharmacoéconomiques basées sur le pourcentage de personnes ayant une défécation sans traitement de secours dans les quatre heures suivant la première dose de méthylnaltrexone. Le ratio coût-efficacité ainsi obtenu ne permet pas au Conseil d'apprécier adéquatement l'efficience de ce produit. Ainsi, afin de statuer sur le rendement coût-efficacité du méthylnaltrexone, il a comparé uniquement les coûts de traitement de différents protocoles reflétant la pratique clinique actuelle au Québec pour le traitement de la constipation due aux opioïdes. Celui du méthylnaltrexone est significativement plus élevé que celui pour les traitements de secours couramment utilisés et ce, même si une procédure manuelle est considérée. Le Conseil considère ces coûts comme étant trop élevés par rapport aux traitements conventionnels optimisés pour justifier l'usage du méthylnaltrexone aux deux jours à court terme pour le traitement de la constipation due aux opioïdes. Ainsi, il juge que le méthylnaltrexone ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

Le méthylnaltrexone, dont l'administration est sous-cutanée, pourrait apporter un avantage particulier aux personnes atteintes d'une maladie avancée qui reçoivent des soins palliatifs et qui ne peuvent utiliser un laxatif par la voie orale ou la voie rectale.

Conclusion

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des considérations, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Relistor[MC] sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Principales références utilisées

- **Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.** Constipation et fécalome. Guide pratique des soins palliatifs. 4e édition. Montréal; 2008: 133-41.
- **Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al.** Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008; 358(22): 2332-43.

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

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

Rituxan
Février 2009 – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

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

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

Description du médicament

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

Valeur thérapeutique

La présence d'au moins une érosion visible à la radiographie constitue une condition préalable au remboursement du rituximab. Cette exigence avait été ajoutée dans l'indication en raison des critères d'inclusion de l'étude REFLEX (Cohen 2006). Étant donné qu'un des objectifs du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'éviter les lésions érosives, le Conseil est d'avis que l'érosion apparente à la radiographie pourrait être l'un des éléments démontrant la gravité de la maladie, plutôt qu'une exigence.

Par ailleurs, l'indication reconnue précise que la réponse au traitement doit être constatée trois mois après la dernière injection. Cette exigence est également basée sur les résultats de l'étude REFLEX dans laquelle il est démontré que les individus qui répondent favorablement au rituximab le font généralement quatre semaines après l'injection. Or, chez certaines personnes, un délai supérieur à trois mois est nécessaire pour observer la réponse au traitement. En conséquence, le Conseil a recommandé de prolonger le délai à six mois pour permettre la continuation du traitement chez les personnes qui répondent plus tardivement.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de chaque traitement de rituximab est de 9 060 $. Au point de vue pharmacoéconomique, les changements apportés aux indications reconnues ne nécessitent pas de modifications à l'analyse pharmacoéconomique déjà évaluée antérieurement par le Conseil. Ainsi, le Conseil juge que le rituximab satisfait toujours aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de modifier l'indication reconnue de Rituxan[MC] pour la polyarthrite rhumatoïde comme suit :

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

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

  Lors de la demande initiale :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active~~, une articulation ou plus avec érosion au plan radiologique~~ et l'un des ~~4 éléments~~ **5 éléments** suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - **des érosions au plan radiologique;**
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

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

  L'autorisation initiale est donnée pour un traitement composé de 2 perfusions de rituximab de 1 000 mg chacune.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement **constatée au cours des premiers 6 mois** suivant la dernière injection, suivie d'une perte de son efficacité. La réponse au traitement est définie par :

  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
    - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
    - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
    - un retour au travail.

Chaque traitement subséquent est autorisé après un intervalle d'au moins 6 mois depuis la dernière perfusion de rituximab. Chaque autorisation est donnée pour un traitement composé de 2 perfusions de rituximab de 1 000 mg chacune.

Principale référence utilisée

- **Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.** Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2793-806.

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

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

Xyrem
Février 2009 - Traitement de la cataplexie associée à la narcolepsie

Marque de commerce : Xyrem
Dénomination commune : Oxybate de sodium
Fabricant : Valeant
Forme : Solution orale
Teneur : 500 mg/mL

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

Xyrem[MC] est un dépresseur du système nerveux central contenant de l'oxybate de sodium, le sel sodique de la gamma-hydroxybutyrate (GHB), substance surtout connue pour son usage illicite. Il est le premier agent approuvé par Santé Canada pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie. Le mécanisme par lequel il agit n'est pas complètement élucidé. Depuis plusieurs années, certains antidépresseurs sont utilisés pour contrôler la cataplexie, dont la clomipramine (Anafranil[MC]), la fluoxétine (Prozac[MC]) ainsi que la venlafaxine (Effexor[MC]), et ce, sans indication officielle. Une revue systématique récente a démontré que leur efficacité est modeste pour le traitement de la cataplexie.

Valeur thérapeutique

Les essais publiés par deux groupes de chercheurs en 2002 et en 2005 sont ceux qui documentent principalement l'efficacité de l'oxybate de sodium comme traitement de la cataplexie associée à la narcolepsie. Dans ces essais, les sujets qui prenaient des antidépresseurs ont été sevrés avant la randomisation, mais les stimulants ont été poursuivis selon la même posologie chez la majorité des participants.

Les deux études ont pour but de comparer l'efficacité et la sécurité de l'oxybate de sodium chez des patients narcoleptiques souffrant de cataplexie modérée ou sévère. Les sujets sont répartis aléatoirement pour recevoir l'un des différents dosages d'oxybate de sodium ou un placebo, l'utilisation du placebo étant acceptable considérant qu'aucun autre médicament n'est reconnu officiellement pour le traitement de cette affection. Les principaux constats sont les suivants :

- concernant l'objectif primaire de ces études, on observe une diminution significative de la fréquence hebdomadaire des crises;
- l'efficacité des doses de 6 g et 9 g est principalement démontrée, bien qu'il soit difficile d'apprécier l'effet de l'oxybate de sodium sur la sévérité de la cataplexie;
- les effets indésirables les plus fréquents avec l'oxybate de sodium sont les nausées, les vomissements et les étourdissements. La dose de 9 g est celle qui provoque le plus d'effets indésirables. L'énurésie est rapportée, bien que la fréquence de sa survenue ne soit pas significative au regard du placebo. Finalement, on note des problèmes de sommeil comme le somnambulisme et la paralysie du sommeil.

Les résultats d'efficacité des études présentées sont difficiles à interpréter sur le plan clinique, pour deux raisons. D'une part, les résultats portent sur l'ensemble des crises totales et partielles,

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

crises dont l'impact fonctionnel pour le patient atteint est différent quant à la sévérité. D'autre part, les résultats sont présentés en termes de fréquence médiane de crises de cataplexie et, lorsqu'on regarde l'incidence au moment de la randomisation, on constate que celle-ci varie grandement d'un patient à l'autre.

À la lumière des résultats, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'oxybate de sodium pour la cataplexie associée à la narcolepsie. Xyrem[MC] constitue une nouvelle option pour traiter cette maladie, et ce, en combinaison avec les psychostimulants. L'utilisation de doses de 6 g à 9 g présente un avantage significatif quant à la réduction des crises de cataplexie.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le traitement de la cataplexie associée à la narcolepsie avec l'oxybate de sodium coûte entre 900 $ et 1 350 $ par mois. Le coût est au moins 30 fois supérieur au coût d'un traitement avec la venlafaxine.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le Conseil juge trop élevés les ratios coût-utilité différentiels de l'oxybate de sodium en comparaison avec un traitement composé de psychostimulants, dont le modafinil, et d'antidépresseurs. Ces ratios comportent un niveau d'incertitude important, notamment en lien avec les données d'efficacité et de qualité de vie disponibles, puisque les comparateurs du modèle pharmacoéconomique analysé sont différents de ceux des études cliniques. Par conséquent, la validité des ratios est questionnable puisqu'on ne peut attribuer la différence d'efficacité de l'oxybate de sodium par rapport au placebo à la différence d'efficacité qui serait obtenue avec l'oxybate de sodium par rapport à un groupe de comparaison différent. Sur la base des données disponibles, le Conseil ne reconnaît pas l'oxybate de sodium comme une option de traitement coût-efficace, et il est d'avis que ce médicament ne satisfait pas les critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

La cataplexie peut être un lourd fardeau pour les individus qui en sont atteints, et cela entraîne des répercussions sur leur fonctionnement ainsi que sur la qualité de vie. Jusqu'à maintenant, il n'existait pas de traitement reconnu pour cette maladie.

Bien que la valeur thérapeutique de l'oxybate de sodium soit reconnue, certaines données demeurent à confirmer, notamment son impact sur la dépendance et l'utilisation illicite, les effets indésirables, dont ceux sur la fonction endocrinienne, les effets sur le sommeil ainsi que la sécurité à long terme.

Conclusion

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Xyrem[MC] sur les listes de médicaments puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Principales références utilisées

- **U.S. Xyrem® Multicenter Study Group.** A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. Sleep 2002; 25(1): 42-9.
- **U.S. Xyrem® Multicenter Study Group.** Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. Sleep Med 2004; 5(2): 119-23.

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

- **Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L.** Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003724. DOI: 10.1002/14651858. CD003724.pub3.
- **Weaver TE, Cuellar N.** A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. Sleep 2006; 29(9): 1189-94.
- **Xyrem® International Study group.** Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. Sleep Med 2005; 6(5): 415-21.

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 2009

Membres du Conseil du médicament

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

Régis Blais, Ph. D.
Nathalie Champoux, M.D.
Julie A. Couture, M.D., FRCP(C), M. Sc., gériatre, pharmacologue clinique
Hubert Doucet, Ph. D.
Bernard Keating, Ph. D.
Diane Lamarre, B. Pharm., M. Sc.
Lise Lamothe, Ph. D.
Claudine Laurier, B. Pharm,. Ph. D.
Lise Matte, B. Pharm.,M. Sc.
Réginald Nadeau, M.D., FRCP(C), 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)

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

Stéphane P. Ahern, M.D., FRCP(C), CSPQ, Ph. D.C. interniste intensiviste
Michel Cauchon, M.D., CMFC (F), médecin de famille
André Comeau, B. Pharm., directeur de l'inscription
Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc.
Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.
Richard Lalonde, M.D., FRCP(C), CSPQ, interniste-infectiologue
Jacques Morin, M.D., FRCP(C), M. Sc., gériatre
Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Danielle Pilon, M.D., FRCP(C), M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Sylvie Robert, M. Sc., Pharm. D., BCPS
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.

Autres experts consultés

Gastroentérologues, hémato-oncologue, infectiologues, interniste, microbiologiste, néphrologue, pharmacien, rhumatologues.

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

André Comeau, B. Pharm., directeur (jusqu'au 19 décembre 2008)

Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc.
Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
Dan Cooper, B. Pharm., Ph. D.
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., coordonnatrice scientifique
Sylvie Desgagné, B. Pharm., M. Sc.
Julie Garon, M. Sc.
Kasandra Gauthier, B. Pharm.
Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
Andrée Hurtubise, B. Pharm.
Johanne Lachance, B. Pharm.
Benoît Lyrette, M. Sc. (sciences économiques)
Phu Vinh On, M. Sc.
Catherine St-Laurent Thibault, M. Sc.
Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

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