Conseil du médicament Québec

Capsules CdM

Octobre 2009

Table des matières

ACTOSMC (Takeda et autres), pioglitazone, **AVANDIA**MC (GSK), rosiglitazone et **AVANDAMET**MC (GSK), rosiglitazone/metformine 3
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

ACTONELMC (P&G Pharma), risédronate 7
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

ADDERALL XRMC (Shire), amphétamine (sels mixtes d') 9
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

ALIMTAMC (Lilly), pemetrexed (cancer du poumon non à petites cellules) 11
Maintien d'une décision antérieure

APO-FLAVOXATEMC (Apotex), flavoxate 13
Retrait des listes de médicaments

ARANESPMC (Amgen), darbépoétine alfa et **EPREX**MC (J.O.I.), époétine alfa 15
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

AVASTINMC (Roche), bevacizumab (cancer du sein métastatique) 17
Avis de refus – Valeur thérapeutique

FORTEOMC (Lilly) tériparatide (ostéoporose sévère) 19
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

INSPRAMC (Pfizer), éplérénone 21
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

PANSEMENTS 23
Réévaluation

PREMARINMC (Wyeth), estrogènes conjugués biologiques et **PREMPLUS**MC (Wyeth), estrogènes conjugués biologiques/médroxyprogestérone 27
Retrait des listes de médicaments

PREZISTAMC (J.O.I.), darunavir, 400 mg 29
Ajout aux listes de médicaments

RELENZAMC (GSK), zanamivir 31
Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

SOLIRISMC (Alexion), eculizumab 35
Avis de refus – Autre

STELARAMC (J.O.I.), ustekinumab 39
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

TAMIFLUMC (Roche), oseltamivir 43
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

TRACLEERMC (Actelion), bosentan, **FLOLAN**MC (GSK), époprosténol, **REMODULIN**MC (Northern T), treprostinil 45
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

TYSABRIMC (Biogen), natalizumab 47
Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception

XARELTOMC (Bayer), rivaroxaban 49
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

YAZMC (Bayer), éthinylestradiol/drospirénone 51
Ajout aux listes de médicaments

PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ À LA PRÉPARATION DE LA LISTE D'OCTOBRE 2009 53

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

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

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

Pour tout renseignement supplémentaire :

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

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

Révision linguistique effectuée par les Publications du Québec.

Actos, Avandia, Avandamet

Octobre 2009 – Diabète de type 2

Marques de commerce : Actos et autres
Dénomination commune : Pioglitazone
Fabricant : Takeda et autres

Marque de commerce : Avandia
Dénomination commune : Rosiglitazone
Fabricant : GSK

Marque de commerce : Avandamet
Dénomination commune : Rosiglitazone/metformine
Fabricant : GSK

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

Description du médicament

La pioglitazone et la rosiglitazone sont des antihyperglycémiants oraux de la classe des thiazolidinediones (TZD). Avandamet[MC] est une association de médicaments combinant la rosiglitazone et la metformine. Actuellement, ces trois produits sont inscrits comme médicaments d'exception sur les listes de médicaments. Au cours des dernières années, plusieurs méta-analyses, essais cliniques et études d'observation portant principalement sur l'innocuité des TZD ont été publiés. Le Conseil a amorcé une réévaluation de la classe des TZD à la suite de ces publications récentes.

Valeur thérapeutique

Risque cardiovasculaire
Le Conseil a évalué plusieurs études expérimentales (Dormandy 2005, Goldberg 2005, Home 2009) et méta-analyses (Diamond 2007, Lago 2007, Lincoff 2007, Nissen 2007, Richter 2007, Selvin 2008, Singh 2007). Les résultats discordants des méta-analyses et des essais cliniques contribuent à maintenir un doute relativement à l'innocuité cardiovasculaire de la rosiglitazone. D'une part, les résultats de plusieurs méta-analyses suggèrent une augmentation possible du risque cardiovasculaire lié à l'utilisation de la rosiglitazone et, d'autre part, les résultats de l'étude RECORD et de certaines méta-analyses rapportent un effet neutre de celle-ci. Concernant la pioglitazone, l'ensemble des résultats suggère qu'elle n'est pas associée à un effet délétère du point de vue cardiovasculaire. Il en ressort donc une incertitude sur les effets cardiovasculaires de la rosiglitazone comparativement à la pioglitazone. Toutefois, les résultats demeurent controversés et le Conseil juge ne pas disposer de données suffisantes pour distinguer les deux produits.

Risque d'insuffisance cardiaque congestive (ICC)
Les résultats de plusieurs méta-analyses (Bolen 2007, Lago 2007, Lincoff 2007, Richter 2006, Ritcher 2007, Singh 2007) confirment que la rosiglitazone et la pioglitazone augmentent le risque d'ICC et d'œdème. De surcroît, les résultats de l'essai clinique randomisé RECORD rapportent qu'après un suivi de 5,5 ans la rosiglitazone double le risque d'ICC.

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

Risque de fractures
Les résultats d'une méta-analyse (Loke 2009) démontrent que l'usage à long terme de l'une ou l'autre des TZD augmente le risque de fractures chez les femmes diabétiques de type 2. Ce risque n'est cependant pas présent chez les hommes.

Avis de Santé Canada
En novembre 2007, Santé Canada publiait des renseignements importants en matière d'innocuité cardiovasculaire concernant la rosiglitazone. Il y est mentionné que l'emploi de la rosiglitazone n'a jamais été indiqué en association avec l'insuline, ni en trithérapie, c'est-à-dire en association avec la metformine et une sulfonylurée. Santé Canada n'a pas publié d'avis concernant l'innocuité cardiovasculaire de la pioglitazone. Toutefois, la monographie mentionne que la pioglitazone n'est pas indiquée en association avec la metformine et une sulfonylurée, ni en combinaison avec l'insuline.

En février et en avril 2007, Santé Canada publiait des renseignements importants concernant le risque accru de fractures chez les femmes recevant la rosiglitazone ou la pioglitazone comme traitement à long terme du diabète de type 2.

Conclusion de la valeur thérapeutique
Le Conseil juge que le potentiel d'effets indésirables des TZD justifie leur usage en troisième intention de traitement après la metformine et les sulfonylurées. Il est d'avis que l'association d'une TZD et de l'insuline augmente le risque d'ICC et d'œdème. Cependant, cette association est parfois requise en clinique dans un contexte particulier : les personnes doivent être sélectionnées avec une grande vigilance et le suivi doit être approprié. L'association d'une TZD avec la metformine et une sulfonylurée augmente aussi le risque d'ICC. Le Conseil juge que cette trithérapie doit être utilisée uniquement chez les personnes qui ne sont pas en mesure de recevoir l'insulinothérapie.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement avec la pioglitazone varie de 32 $ à 127 $ selon la teneur utilisée et la marque de commerce. Quant au coût mensuel du traitement avec la rosiglitazone, il fluctue de 59 $ à 85 $.

Parallèlement à l'analyse de l'innocuité de ces produits, plusieurs analyses pharmacoéconomiques, publiées (Tilden 2007, Tunis 2008, Valentine 2007, Valentine 2009) ou non publiées, évaluant l'efficience des TZD en deuxième ligne de traitement ou les comparant entre elles, ont été appréciées par le Conseil. Ces analyses ont recours à une modélisation qui prédit le taux des complications liées au diabète selon des paramètres intermédiaires. Le Conseil juge que les effets à long terme des TZD, en ce qui a trait à la réduction des complications macrovasculaires du diabète, ne peuvent être extrapolés à partir de la variation de l'hémoglobine glyquée, un des paramètres intermédiaires utilisés. Toutefois, une de ces études conclut à un rendement coût-efficacité intéressant pour la pioglitazone en deuxième intention lors d'un traitement à court terme (trois ans). Par contre, le Conseil ne peut retenir cette conclusion puisque l'impact clinique d'un avantage sur le plan lipidique n'a pas été démontré. Ainsi, le Conseil considère que, pour une efficacité similaire sur la réduction de la glycémie, les effets de la rosiglitazone et de la pioglitazone sur d'autres paramètres cliniques ne permettent pas de justifier leurs coûts de traitement plus élevés comparativement à ceux des sulfonylurées et de la metformine. En conclusion, il juge, sur la base des données pharmacoéconomiques disponibles, qu'il ne peut pas positionner les TZD en deuxième intention de traitement du diabète de type 2.

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 les modifications suivantes aux indications reconnues. L'association d'une TZD et de l'insuline est retirée. Comme les indications permettent encore cette association, une note en bas de page est ajoutée. L'usage d'une TZD avec la metformine et une sulfonylurée est permis chez les personnes pour qui l'insulinothérapie n'est pas possible. L'indication reconnue d'Avandamet^MC est ajustée à des fins de concordance. Des clauses dérogatoires sont ajoutées afin qu'aucune personne ne soit privée de son traitement au moment de la mise en application des nouvelles indications. Les indications reconnues d'Actos^MC, d'Avandia^MC et d'Avandamet^MC deviennent donc :

Pioglitazone (Actos^MC et autres) ou rosiglitazone (Avandia^MC) :

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
  - en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace ;
  - en association avec une sulfonylurée lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace ;
  - lorsque la metformine et une sulfonylurée ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication ou d'intolérance à ces agents ;
  - en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué, mais que la personne n'est pas en mesure de la recevoir ;
  - présentant une insuffisance rénale.

  Toutefois, la thiazolidinedione demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 1er octobre 2009 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

À titre informatif, l'association de la pioglitazone et de l'insuline et l'association de la rosiglitazone et de l'insuline augmentent le risque d'insuffisance cardiaque congestive. Les personnes doivent être sélectionnées avec une grande vigilance et le suivi doit être approprié.

Association rosiglitazone et metformine (Avandamet^MC) :

- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et une thiazolidinedione et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins 3 mois ;

  Les personnes doivent répondre également aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement des thiazolidinediones.

  Toutefois, l'association rosiglitazone/metformine demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 1er octobre 2009 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

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

Principales références utilisées

- **Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al.** Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147: 386-99.
- **Diamond GA, Bax L et Kaul S.** Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. Ann Intern Med 2007; 147: 578-81.
- **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. The Lancet 2005; 366: 1279-89.
- **Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.** A comparison of lipid and glycemic effets of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005; 28(7): 1547-54.
- **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet [Published Online 2009 Jun 5], DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
- **Lago RM, Singh PP, Nesto RW.** Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones : a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007; 370: 1129-36.
- **Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al.** Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007; 298(10): 1180-8.
- **Loke YK, Singh S, Furberg CD.** Long-term use of thiazolidinediones in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180 (1): 32-9.
- **Manucci E, Monami M, Lamanna C, et al.** Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analyse of randomized clinicals trials. Diabetes Obes Metab 2008; 6 (12): 1221-38.
- **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
- **Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al.** Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006063. DOI: 10.1002/14651858.CD006063.pub2.
- **Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al.** Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006060. DOI: 10.1002/14651858.CD006060.pub2.
- **Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al.** Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008; 168 (19): 2070-80.
- **Singh S, Loke YK, Furberg CD.** Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007; 298(10): 1189-95.
- **Tilden DP, Mariz S, O'Bryan-Tear G, et al.** A lifetime modelled economic evaluation comparing pioglitazone and rosiglitazone for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. Pharmacoeconomics 2007; 25(1): 39-54.
- **Tunis SL, Minshall ME, St. Charles M, et al.** Pioglitazone versus rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: cost-effectiveness in the US. Curr Med Res Opin 2008; 24(11): 2085-96.
- **Valentine WJ, Bottomley JM, Palmer AJ, et al.** PROactive 06: cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes in the UK. Diabet Med 2007; 24: 982-1002.
- **Valentine WJ, Tucker D, Palmer AJ, et al.** Long-term cost-effectiveness of pioglitazone versus placebo in addition to existing diabetes treatment: a US analysis based on PROactive. Value Health 2009; 12(1): 1-9.

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

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

Actonel

Octobre 2009 – Ostéoporose

Marque de commerce : Actonel
Dénomination commune : Risédronate
Fabricant : P&G Pharma
Forme : Comprimé
Teneur : 150 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Description du médicament

Le risédronate est un régulateur du métabolisme osseux de la classe des bisphosphonates, qui est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Santé Canada a publié un avis de conformité pour la nouvelle teneur de risédronate dosée à 150 mg par comprimé et s'administrant une fois par mois. Plusieurs formulations de bisphosphonates oraux sont inscrites sur les listes de médicaments. On y trouve notamment les formulations pour une administration quotidienne ou hebdomadaire d'alendronate (Fosamax[MC] et autres) et de risédronate (Actonel[MC]).

Valeur thérapeutique

La publication de Delmas (2008) rapporte les résultats préliminaires d'une étude randomisée et contrôlée, d'une durée prévue de deux ans, ayant pour objectif de déterminer la non-infériorité du risédronate 150 mg, administré une fois par mois, comparativement au risédronate à une dose quotidienne de 5 mg. Les résultats préliminaires à 12 mois démontrent que le risédronate 150 mg est non inférieur au risédronate 5 mg. L'effet sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche, l'incidence de fractures et le profil d'effets indésirables sont semblables entre les deux groupes.

L'étude rétrospective d'observation REAL (Silverman 2007) fournit des données comparatives entre un traitement hebdomadaire au risédronate et à l'alendronate. L'objectif principal est de comparer l'effet de ces bisphosphonates sur l'incidence de fractures non vertébrales et de la hanche chez des femmes âgées de 65 ans ou plus. Les résultats montrent que les femmes recevant le risédronate présentent un risque diminué de fractures non vertébrales et de la hanche dans la première année de thérapie comparativement à celles traitées avec l'alendronate. Toutefois, plusieurs paramètres importants n'ont pas été documentés avant la date index, comme la mesure de la densité minérale osseuse, l'histoire familiale en matière de fractures, l'indice de masse corporelle et les habitudes de consommation d'alcool ou de tabac. De plus, aucun renseignement sur la prise de calcium et de vitamine D n'est fourni. Il faut donc interpréter ces résultats avec précaution.

Par ailleurs, trois autres études observationnelles fournissent des renseignements sur l'efficacité comparative de l'alendronate et du risédronate : Watts (2004), Cadarette (2008) et Curtis (2009). Ces études comportent aussi certaines lacunes. Les résultats de la première étude indiquent que le risque de fractures non vertébrales est moindre lorsque le risédronate est utilisé tandis que ceux des deux autres études démontrent que ce risque est globalement similaire avec l'usage des deux bisphosphonates. Ainsi, l'ensemble de ces résultats ne permet pas au Conseil de conclure que le risédronate ou l'alendronate présentent un bénéfice clinique plus important l'un que l'autre.

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

En conclusion, le Conseil est d'avis que la valeur thérapeutique du risédronate 150 mg est adéquatement démontrée. À la lumière des données cliniques revues, le Conseil estime qu'un traitement avec le risédronate procure des bénéfices cliniques similaires à ceux de l'alendronate, toutes formulations confondues.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel d'un traitement avec le risédronate 150 mg est de 583 $, ce qui est moindre que celui des autres formulations de risédronate. Par contre, lorsqu'on le compare avec le coût annuel des versions génériques des différentes teneurs d'alendronate, il est plus élevé.

Du point de vue pharmacoéconomique, le risédronate 150 mg constitue une option coût efficace par rapport à sa teneur de 5 mg, puisqu'il présente une efficacité similaire à un coût moindre (Delmas). Par ailleurs, Grima (2008) a évalué le rendement pharmacoéconomique du risédronate administré hebdomadairement comparativement aux différentes versions d'alendronate. Cette analyse, réalisée chez une population de femmes postménopausées âgées de 65 ans ou plus avec ou sans fracture vertébrale antérieure, utilise comme données d'efficacité les taux de fractures obtenus dans l'étude REAL. Puisque le Conseil ne reconnaît pas la supériorité d'efficacité du risédronate comparativement à l'alendronate, il ne peut pas accepter les ratios coût-utilité présentés. Ainsi, le Conseil privilégie une analyse de minimisation des coûts en considérant l'efficacité et l'innocuité semblables pour tous les bisphosphonates oraux utilisés pour le traitement de l'ostéoporose. Pour cette raison, le coût annuel du traitement avec le risédronate 150 mg, estimé à 583 $, est comparé au coût annuel pondéré de l'ensemble des autres traitements, évalué à 469 $ selon les statistiques de facturation de la RAMQ de juin 2008 à mai 2009. Il est à noter que les coûts rapportés incluent les frais en services professionnels du pharmacien. En conclusion, le coût annuel d'Actonel[MC] 150 mg étant supérieur à celui de ses comparateurs, le Conseil juge qu'il 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 inscrire Actonel[MC] 150 mg sur les listes de médicaments puisque les critères économique et pharmacoéconomique ne sont pas satisfaits.

Principales références utilisées

- **Cadarette SM, Katz JN, Brookhart A, et al.** Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern med. 2008; 148(9): 637-46.
- **Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al.** Risedronate and alendronate intervention over three years (REALITY): minimal differences in fracture risk reduction. Osteoporos Int 2009; 20: 973-8.
- **Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al.** Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2008; 42: 36-42.
- **Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, et al.** Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. Osteoporos Int 2008; 19: 687-97.
- **Silvermann SL, Watts NB, Delmas PD, et al.** Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int 2007; 18: 25-34.
- **Watts NB, Worley K, Solis A, et al.** Comparaison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. J Manag Care Pharm. 2004; 10(2): 142-51.

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

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

Adderall XR

Octobre 2009 – Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'adulte

Marque de commerce : Adderall XR
Dénomination commune : Amphétamine (sels mixtes d')
Fabricant : Shire
Forme : Capsule longue action
Teneurs : 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg

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

Description du médicament

Adderall XR^MC est une préparation de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée dont l'effet thérapeutique dure toute la journée. Adderall XR^MC est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Depuis juin 2006, il est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents, selon certaines conditions.

Valeur thérapeutique

En octobre 2007, le Conseil a reconnu qu'Adderall XR^MC procure une amélioration des symptômes liés au TDAH et de la qualité de vie. Cependant, il jugeait essentiel d'obtenir la preuve qu'Adderall XR^MC procure des bénéfices sur les plans social et fonctionnel chez l'adulte.

Un essai clinique (Kay 2008) a évalué l'efficacité d'Adderall XR^MC sur les performances de conduite automobile. Le Conseil a également eu accès à des données non publiées, mais acceptées pour publication, qui ont permis de documenter les aspects fonctionnels et sociaux. Ces données démontrent une amélioration de différents aspects fonctionnels et sociaux. En effet, Adderall XR^MC a un effet favorable sur le travail, la vie familiale, la socialisation et la conduite automobile. Ainsi, le Conseil juge qu'il dispose maintenant d'information suffisante pour conclure à la valeur thérapeutique d'Adderall XR^MC pour la population adulte.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement avec Adderall XR^MC, pour les adultes, se situe entre 91 $ et 191 $ selon la dose utilisée. Il se situe entre 175 $ et 205 $ avec Concerta^MC. Ces coûts sont supérieurs à ceux des autres agents inscrits sur les listes de médicaments et utilisés pour traiter cette population.

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a réalisé une analyse de minimisation des coûts selon l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Adderall XR^MC et Concerta^MC. Une comparaison des coûts de traitement entre ces deux produits permet de conclure qu'Adderall XR^MC est une option de traitement coût-efficace chez l'adulte et qu'il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Considérations particulières

Du point de vue sociétal, des questions d'équité intergénérationnelle sont soulevées, particulièrement eu égard aux personnes de moins de 18 ans qui, lorsqu'elles atteignent l'âge de la majorité, ne peuvent plus bénéficier du traitement qui les rendaient plus fonctionnelles. Ces questions soulèvent aussi des considérations de sécurité, d'intégration sociale, de vie familiale et de maintien des performances aux études ou au travail. Quant aux enjeux propres à la sécurité routière, il semble exister un profil favorable pour la forme à longue action, notamment plus tard le soir. Dans bien des cas, il est donc préférable de poursuivre la thérapie à l'âge adulte.

Conclusion

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

- pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l'attention, chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis d'obtenir un bon contrôle des symptômes de la maladie.

  Avant de conclure à l'inefficacité de ces traitements, le stimulant doit avoir été titré de façon optimale, à moins d'une justification pertinente.

Principale référence utilisée

- **Kay GG, Michaels MA, Pakull B.** Simulated driving Changes in Young Adults with ADHD Receiving Mixed Amphetamine Salts Extended release and Atomoxetine. J. Atten. Disord. 2009; 12(4): 316-29.

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

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

Alimta

Octobre 2009 – Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Marque de commerce : Alimta
Dénomination commune : Pemetrexed
Fabricant : Lilly
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 100 mg et 500 mg

Maintien d'une décision antérieure

Description du médicament

Le pemetrexed est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates. Il est actuellement inscrit sur la Liste de médicaments—Établissements pour le traitement du mésothéliome pleural malin. Le pemetrexed est également indiqué pour le traitement de première ou de deuxième intention des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé ou métastatique, qui n'est pas principalement épidermoïde.

Valeur thérapeutique

La valeur thérapeutique du pemetrexed, en association avec le cisplatine, comme traitement de première intention du CPNPC, est reconnue par le Conseil depuis juin 2009. Cette décision repose sur les résultats de l'étude de non-infériorité de Scagliotti (2008) et de son analyse par sous-groupe selon le type histologique. Le Conseil avait alors reconnu la valeur thérapeutique du pemetrexed en première intention de traitement sans égard au type histologique du CPNPC.

Dans le contexte de la présente réévaluation, le Conseil a analysé des données additionnelles au regard des bénéfices différentiels entre les sous-groupes histologiques. Celles-ci confirment que les résultats de l'analyse de sous-groupe de Scagliotti (2008) sont valables. En effet, les résultats de la sous-analyse de l'étude de Belani (non publiée, présentée à l'ASCO 2009) et de l'analyse rétrospective de Scagliotti (2009) suggèrent que le pemetrexed, administré en traitement de deuxième intention ou en traitement de maintien du CPNPC, prolonge la survie des personnes avec un cancer non épidermoïde. Il n'entraîne cependant aucun bénéfice chez les personnes avec un cancer épidermoïde. La supériorité du pemetrexed dans l'étude de Scagliotti (2008) n'est toutefois pas retenue parce qu'elle découle d'une évaluation secondaire.

Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du pemetrexed pour le traitement de première intention du CPNPC de type non épidermoïde. Cependant, comme le pemetrexed ne satisfait pas au critère de la non-infériorité pour le CPNPC de type épidermoïde, il préfère, dans l'intérêt de ces personnes, exclure cette sous-population.

Aspects économique et pharmacoéconomique

En traitement de première intention, le pemetrexed s'administre en association avec le cisplatine. Le coût d'un cycle de traitement est au moins quatre fois plus élevé que celui des traitements comparatifs incluant celui associant la gemcitabine au cisplatine.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, aucune nouvelle donnée n'a été étudiée dans le contexte de cette demande de réévaluation. Considérant que le Conseil reconnaît la non-infériorité du pemetrexed pour le traitement de première intention du CPNPC de type non épidermoïde, une analyse de minimisation des coûts est toujours à privilégier. Selon cette approche, en raison de la grande différence de coûts par cycle de traitement en défaveur du pemetrexed comparativement à un traitement à base de gemcitabine, le Conseil maintient son avis selon lequel le pemetrexed n'est pas une option thérapeutique coût-efficace pour le traitement initial du CPNPC.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de maintenir sa décision antérieure, soit de ne pas ajouter d'indication reconnue pour Alimta[MC] concernant le traitement de première intention du CPNPC de stade avancé ou métastatique sur la Liste de médicaments—Établissements puisqu'il juge qu'Alimta[MC] ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Principales références utilisées

- **Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al.** Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BCS) versus placebo plus BCS : a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 18s (abstract).
- **Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al.** The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. Oncologist 2009; 14 (3): 253-63.
- **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3543-51.

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

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

Apo-Flavoxate

Octobre 2009 – Hyperactivité vésicale

Marque de commerce : Apo-Flavoxate
Dénomination commune : Flavoxate
Fabricant : Apotex
Forme : Comprimé
Teneur : 200 mg

Retrait des listes de médicaments

Description du médicament

Le flavoxate est une amine tertiaire possédant une activité spasmolytique directe sur les muscles lisses. Il est indiqué pour le soulagement symptomatique de certaines affections urinaires telles la dysurie, la nycturie, les douleurs sus-pubiennes, la miction fréquente ou impérieuse et l'incontinence. Il est aussi indiqué pour calmer les spasmes vésico-urétraux de causes diverses. La réévaluation complète du dossier d'Apo-Flavoxate[MC] a eu lieu à la suite d'une demande de hausse de prix supérieure aux balises prévues pour 2009. Le nouveau prix demandé représentait le triple du prix d'origine pour ce produit.

Valeur thérapeutique

Deux essais randomisés et contrôlés évaluent l'efficacité du flavoxate comparativement au placebo (Chappel 1990, Dahm 1995). L'étude de Chappel vise des personnes souffrant d'une instabilité idiopathique du détrusor. Les résultats démontrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux traitements sur divers paramètres urodynamiques, ni sur la fréquence des mictions durant le jour et la nuit. L'essai de Dahm vise quant à lui des personnes souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate avec désordres mictionnels. Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes quant au score évaluant les symptômes irritatifs et à l'évaluation globale par le patient.

Par ailleurs, une revue systématique publiée par Cochrane Collaboration (Roxburg 2007) compare les anticholinergiques aux autres médicaments, dont le flavoxate, pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte. Cette revue démontre une meilleure efficacité des anticholinergiques. Enfin, les lignes directrices de l'Association canadienne d'urologie (juin 2006) relatives au traitement de l'incontinence urinaire mentionnent que l'efficacité du flavoxate n'est pas prouvée et qu'il n'est pas recommandé comme traitement de première ni de deuxième intention de l'hyperactivité vésicale.

En conséquence, la documentation scientifique consultée dans le contexte de cette réévaluation ne permet pas de démontrer l'efficacité du flavoxate à la satisfaction du Conseil. C'est pourquoi celui-ci juge qu'il ne satisfait plus au critère de la valeur thérapeutique.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût d'un traitement de 28 jours avec Apo-Flavoxate[MC], selon le nouveau prix demandé, est beaucoup plus élevé que celui des versions génériques d'oxybutynine à courte action.

Conclusion

Le Conseil considère qu'Apo-Flavoxate[MC] ne satisfait plus au critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il a recommandé que ce produit soit retiré des listes de médicaments.

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

Principales références utilisées

- **Chappel CR, Parkhouse C, Gardener C, et al.** Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. Br J Urol 1990; 66: 491-4.
- **Corcos J, Gajewski J, Heritz D, et al.** Canadian urological association guidelines on urinary incontinence. Can J Urol 2006; 13(3): 3127-38.
- **Dahm TL, Ostri P, Kristensen JK et al.** Flavoxate treatment of micturition disorders accompanying bening prostatic hypertrophy: A double-blind placebo-controlled multicenter investigation. Urol Int 1995; 55: 205-8.
- **Roxburg C, Cook J, Dublin N.** Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003190. DOI: 10.1002/14651858.CD003190.pub4.

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

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

Aranesp et Eprex

Octobre 2009 - Anémie

Marque de commerce : Aranesp
Dénomination commune : Darbépoétine alfa
Fabricant : Amgen

Marque de commerce : Eprex
Dénomination commune : Époétine alfa
Fabricant : J.O.I.

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

Description du médicament

La darbépoétine alfa et l'époétine alfa sont des protéines qui stimulent l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'érythropoïétine endogène. Spécifiquement pour le domaine oncologique, Aranesp[MC] et Eprex[MC] sont indiqués pour le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie. Le Conseil a entrepris une réévaluation de la classe des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) à la suite de publications récentes portant principalement sur leur innocuité.

Valeur thérapeutique

Les modifications apportées aux monographies d'Aranesp[MC] et d'Eprex[MC] sont à l'effet que les ASE ne sont pas indiqués pour les personnes qui reçoivent des agents hormonaux, des produits thérapeutiques biologiques ou une radiothérapie, sauf en cas de chimiothérapie myélosuppressive concomitante. Des conseils additionnels ont également été ajoutés : les ASE ne doivent pas être instaurés si le taux d'hémoglobine est supérieur ou égal à 100 g/l et ils doivent être arrêtés à la fin de la cure de chimiothérapie.

Ces changements donnent suite aux résultats préoccupants de plusieurs études. Concernant les limites appliquées au regard de la radiothérapie seule, elles sont basées notamment sur l'évaluation des études ENHANCE (Henke 2003) et DAHANCA 10 (non publiée, présentée à l'European Cancer Conference 2007). Il s'agit d'essais cliniques contrôlés avec placebo. L'étude ENHANCE évalue l'effet de l'époétine bêta tandis que l'étude DAHANCA 10 évalue la darbépoétine alfa. Elles ont été réalisées chez des personnes atteintes d'un carcinome épidermoïde de la tête ou du cou traité avec de la radiothérapie seule. Les résultats de ces études démontrent un effet négatif des ASE sur le contrôle locorégional de la tumeur.

Récemment, deux méta-analyses ont été publiées (Bohlius 2009 et Tonelli 2009). Les résultats démontrent que les ASE augmentent le risque de décès chez l'ensemble des patients traités ou non par la chimiothérapie. Cependant, ce risque n'est pas statistiquement significatif chez les sujets recevant de la chimiothérapie. Tonelli rapporte que le risque de décès est plus élevé chez les personnes ne recevant pas de chimiothérapie. Ce sous-groupe de patients inclut les personnes traitées avec la radiothérapie seule.

En conclusion, le principal constat de ces études est que l'usage des ASE chez les patients cancéreux qui ne reçoivent pas de chimiothérapie, y compris ceux traités uniquement avec la radiothérapie, peut avoir un impact négatif sur le contrôle tumoral, voire sur la survie. C'est pourquoi le Conseil est d'avis de retirer la portion de l'indication reconnue qui permet le remboursement des ASE chez

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

les personnes recevant de la radiothérapie seule. Les personnes traitées avec la radiothérapie associée à la chimiothérapie continueront d'être couvertes. Par ailleurs, une modification sera également apportée à l'indication reconnue pour que l'autorisation de l'ASE soit en vigueur tant que la chimiothérapie se poursuit.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement de l'anémie associée à la chimiothérapie varie entre 1 600 $ et 3 600 $ avec l'un ou l'autre des agents stimulant l'érythropoïèse.

Au point de vue pharmacoéconomique, les modifications apportées aux indications reconnues ne modifient pas les conclusions du Conseil au regard de l'efficience de ces produits chez les populations visées.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification des indications reconnues d'Aranesp[MC] et d'Eprex[MC] comme suit :

- pour le traitement de l'anémie non hémolytique chronique et symptomatique non causée par une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 :
  - chez les personnes présentant une tumeur non myéloïde traitées avec de la chimiothérapie ~~**ou de la radiothérapie**~~ et dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 100 g/l ;
  - chez les personnes non cancéreuses dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 100 g/l (concerne l'époétine alfa seulement).

  La durée maximale de l'autorisation initiale est de 3 mois. Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins 40 x 109/l ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/l. Un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/l devrait être visé. ~~**L'autorisation peut être en vigueur jusqu'à 12 semaines après la cessation de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, le cas échéant.**~~

Principales références utilisées

- **Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al.** Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373: 1532-42.
- **Henke M, Lazig R, Rübe C, et al.** Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1255-60.
- **Overgaard J, Hoff C, Hansen S, et al.** Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck – the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10. Eur J Cancer 2007; 5 (suppl 6): 7 (abstract).
- **Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al.** Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. CMAJ [Published Online 2009 Apr. 30], DOI:10.1503/cmaj.090470.

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

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

Avastin

Octobre 2009 - Cancer du sein avancé ou métastatique

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

Avis de refus – Valeur thérapeutique

Description du médicament

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur l'angiogenèse et bloque la croissance tumorale. Tout récemment, il a obtenu un avis de conformité conditionnel pour le traitement, en association avec le paclitaxel, des personnes atteintes de cancer du sein métastatique HER-2 négatif et ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Il est actuellement inscrit à la Liste de médicaments–Établissements pour le traitement du cancer colorectal métastatique selon certaines conditions.

Valeur thérapeutique

L'usage d'une association de bevacizumab et de paclitaxel est comparé à celui du paclitaxel seul dans le cadre de l'étude randomisée et contrôlée de Miller (2007). Cet essai porte sur des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont plus de 90 % sont porteuses d'une tumeur HER-2 négatif. De plus, 70 % de ces personnes ont reçu antérieurement un traitement de chimiothérapie pour un stade plus précoce de la maladie. La dose de bevacizumab utilisée est de 10 mg/kg administrée aux deux semaines. Les résultats de cette étude montrent que l'ajout du bevacizumab au paclitaxel apporte un bénéfice relativement à la survie sans progression d'environ six mois comparativement à l'utilisation du paclitaxel seul. Cependant, aucun avantage du point de vue de la survie globale n'est observé, ni du point de vue de la qualité de vie. De l'avis du Conseil, la survie globale et la qualité de vie des personnes à ce stade de la maladie sont deux paramètres d'efficacité déterminants pour évaluer les bénéfices cliniques d'un médicament utilisé comme traitement du cancer du sein métastatique.

En s'appuyant sur les données probantes actuellement disponibles, le Conseil ne peut donc reconnaître la valeur thérapeutique du bevacizumab lorsqu'il est utilisé en association avec le paclitaxel.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter pour Avastin[MC] l'indication reconnue concernant le traitement du cancer du sein métastatique puisqu'il ne reconnaît pas la valeur thérapeutique du bevacizumab pour cette indication.

Principale référence utilisée

- **Miller K, Wang M, Gralow J et al.** Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2666-76.

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

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

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

Forteo

Octobre 2009 - Ostéoporose postménopausique sévère

Marque de commerce : Forteo
Dénomination commune : Tériparatide
Fabricant : Lilly
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 250 mcg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

La tériparatide est une forme recombinante de l'hormone parathyroïde, un agent ostéoformateur. La tériparatide s'administre quotidiennement par voie sous-cutanée pendant une durée n'excédant pas 18 mois. Elle est indiquée pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré.

Valeur thérapeutique

L'étude de Gallagher (2005) est une sous-analyse de l'étude randomisée et contrôlée de Neer (2001), l'étude principale disponible pour démontrer l'efficacité de la tériparatide. Elle porte sur l'évaluation de femmes ménopausées ayant subi au moins une fracture vertébrale. Le but est de déterminer la relation entre la présence de fractures préalables et l'apparition de nouvelles fractures, à la suite de l'administration d'un placebo ou de la tériparatide 20 mcg. Les résultats sont les suivants :

- l'occurrence de nouvelles fractures vertébrales est significativement plus faible chez les sujets recevant la tériparatide. Entre autres, la proportion de femmes subissant une nouvelle fracture est de 15,7 % et 22,6 % pour le groupe placebo selon la présence de deux fractures prévalentes ou de trois ou plus respectivement, comparativement à 5,8 % et 7,2 % pour le groupe sous tériparatide ;
- il n'y a pas de différence significative pour l'apparition de nouvelles fractures de fragilité non vertébrales entre les deux groupes.

Ainsi, les résultats de l'étude de Gallagher confirment que la tériparatide entraîne une réduction des nouvelles fractures vertébrales en présence d'ostéoporose fracturaire.

L'étude observationnelle d'Obermayer-Pietsch (2008) a pour but d'évaluer, sur une durée de deux ans, l'effet de la tériparatide sur la densité minérale osseuse (DMO) chez des femmes ménopausées. La sévérité de l'ostéoporose est basée sur la DMO, reflétée par un score T inférieur à -2,5 et sur la présence d'au moins une fracture de fragilité documentée. Cette étude vise, entre autres, à observer l'effet de la tériparatide sur la DMO chez les femmes ayant reçu ou non un traitement préalable avec un agent antirésorptif ainsi que chez celles ayant eu une réponse inadéquate à cette thérapie. Les résultats sont les suivants :

- on observe une augmentation significative de la DMO lombaire ($p < 0,001$) dans tous les groupes, et ce, dès le sixième mois de suivi ;
- une augmentation significative de la DMO lombaire est observée pour les sujets recevant la tériparatide en deuxième intention, même si la plus forte augmentation de la DMO est observée dans le groupe des participantes n'ayant pas reçu de traitement au préalable.

La tériparatide s'avère donc efficace en deuxième intention pour augmenter la DMO chez des femmes ménopausées avec une ostéoporose sévère, qui ont reçu au préalable un bisphosphonate ou un autre agent antirésorptif.

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

À la lumière des données qu'il a revues, le Conseil considère que la valeur thérapeutique de la tériparatide est reconnue en deuxième intention pour traiter l'ostéoporose postménopausique fracturaire suivant une réponse inadéquate à la prise continue d'un agent antirésorptif.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel du traitement avec Forteo[MC] est de 10 358 $. Ce coût est nettement plus élevé que celui avec d'autres agents, qui se situe entre 334 $ et 766 $.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a analysé une étude coût-utilité non publiée comparant la tériparatide à l'alendronate ainsi qu'à l'absence de traitement. Il a privilégié une analyse prenant en considération différents niveaux d'efficacité potentielle de l'alendronate à réduire les fractures chez une population qui en a déjà subi au cours d'un traitement avec un bisphosphonate. Ainsi, à la suite d'une réponse inadéquate à la prise de bisphosphonates, la tériparatide présente des ratios coût-utilité situés dans les valeurs jugées satisfaisantes par le Conseil. Ces ratios sont obtenus chez les femmes présentant une maladie fracturaire et caractérisée par un score T initial de -3,0 ou moins. Ainsi, la tériparatide est jugée coût-efficace et 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 de Forteo[MC] sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées :
  - dont l'ostéoporose fracturaire est documentée par un score T inférieur ou égal à 3,0
    et
  - qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate (ou de raloxifène, si un bisphosphonate est contre-indiqué), c'est-à-dire qui présentent les caractéristiques suivantes :
    - nouvelle fracture de fragilisation à la suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois ;
      ou
    - une diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement, malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois.

  La durée maximale de l'autorisation est de 18 mois.

Principales références utilisées

- **Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B et al.** Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrino & Metabolism 2008; 93(3): 852-60.
- **Gallagher JC, Genant HK, Crans GG et al.** Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. J Clinl Endocrino & Metabolism 2005; 90(3): 1583-87.
- **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001; 344 (19):1434-41.
- **Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV et al.** Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment; EUROFORS. J Bone Miner Res. 2008; 23 (10): 1591-600.

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

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

Inspra

Octobre 2009 – Insuffisance cardiaque en postinfarctus du myocarde

Marque de commerce : Inspra
Dénomination commune : Éplérénone
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 50 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

L'éplérénone est un bloqueur sélectif et spécifique de l'aldostérone. Il est indiqué comme adjuvant au traitement standard pour réduire le risque de mortalité après un infarctus aigu du myocarde chez les personnes dont l'état clinique est stable et qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche. Inspra[MC] est le seul médicament approuvé au Canada pour cette indication. Un autre antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone, est disponible depuis de nombreuses années et il est indiqué dans les cas d'insuffisance cardiaque chronique.

Valeur thérapeutique

L'étude multicentrique à double insu EPHESUS (Pitt, 2003) a pour but d'évaluer la mortalité consécutive à l'introduction de l'éplérénone en postinfarctus chez des sujets avec signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche. Elle porte sur 6 000 sujets ayant été randomisés dans les 3 jours à 14 jours suivant un infarctus du myocarde afin de recevoir l'éplérénone ou un placebo. Outre la fraction d'éjection ≤ 40 %, qui est le critère d'entrée principal dans EPHESUS, les sujets doivent démontrer des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, sauf pour les sujets diabétiques qui constituent 32 % de la cohorte.

Les résultats de l'étude EPHESUS sont les suivants :

- le taux de décès est de 2,7 % moins élevé sous éplérénone (p = 0,02); cela correspond à une diminution du risque de mortalité de 15 % ;
- l'estimation de la mortalité à un an est de 11,8 % dans le groupe traité à l'éplérénone, comparativement à 13,6 % pour le placebo ;
- une réduction significative de 15 % est également observée quant au risque d'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque (p = 0,002) ;
- 5,5 % des sujets sous éplérénone présentent une hyperkaliémie grave.

La durée moyenne de suivi dans l'étude est de 16 mois. Il n'y a pas de données sur la durée attendue du traitement avec l'éplérénone, ce que le Conseil déplore.

Deux sous-analyses d'EPHESUS permettent de confirmer certains éléments d'intérêt clinique. Les résultats de l'une (Pitt 2005) démontrent que le bénéfice de l'éplérénone est constaté dans les 30 jours suivant l'infarctus du myocarde, soit avec la dose de 25 mg. L'autre sous-analyse (Pitt 2006) s'intéresse de façon rétrospective aux sujets plus gravement atteints, soit ceux avec une fraction d'éjection ≤ 30 %. Le résultat est cohérent avec les données observées dans EPHESUS, soit une réduction du risque de mortalité de 21 %.

La spironolactone et l'éplérénone partagent des caractéristiques pharmacologiques similaires. Cependant, certaines différences sont documentées, notamment la sélectivité androgénique. À cet effet, bien que les deux médicaments semblent généralement bien tolérés, les hommes recevant la

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

spironolactone présentent un risque de l'ordre de 10 % de gynécomastie ou de douleur à la poitrine. Ces effets indésirables n'ont pas été répertoriés avec l'éplérénone. Par ailleurs, puisqu'il n'existe pas d'étude comparant directement l'éplérénone et la spironolactone (Ezekowitz 2009), et considérant les différences dans les indications reconnues, le Conseil est d'avis que les données sont insuffisantes pour se prononcer sur l'usage de la spironolactone pour l'indication demandée, en postinfarctus. De plus, le traitement des sujets avec insuffisance cardiaque chronique qui ne sont pas en postinfarctus immédiat ne devrait pas inclure l'éplérénone, qui n'est pas indiquée pour cette condition.

À la lumière des résultats sur la réduction de la mortalité et des hospitalisations, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'éplérénone en complément de la thérapie standard en postinfarctus, lorsqu'elle est entreprise dans les 3 jours à 14 jours suivant un infarctus du myocarde chez des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection ≤ 40 %.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement avec l'éplérénone est de 75 $, ce qui est beaucoup plus élevé que le coût mensuel de la spironolactone, estimé à moins de 2 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée, qui compare un traitement standard seul ou associé à l'éplérénone pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction du ventricule gauche après un infarctus aigu du myocarde, a été analysée. Les résultats de l'analyse montrent que les bénéfices attribuables au médicament, quant au nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité, sont obtenus à un coût de traitement jugé acceptable. Cependant, le Conseil s'interroge sur la justesse de certaines hypothèses. Notamment, il se questionne sur les données de qualité de vie intégrées au modèle ainsi que sur la durée moyenne d'utilisation de l'éplérénone en pratique. Considérant ces facteurs, le ratio coût-utilité de l'éplérénone pourrait augmenter considérablement, demeurant toutefois dans les limites jugées acceptables. Ainsi, compte tenu des bénéfices relativement à la mortalité et aux hospitalisations dans cette indication, le Conseil est d'avis que le coût de traitement avec l'éplérénone est justifié. Conséquemment, il 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'Inspra[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- pour les personnes présentant des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ≤ 40 %) après un infarctus aigu du myocarde, lorsque l'administration de l'éplérénone commence dans les jours suivant l'infarctus en complément de la thérapie standard.

Principales références utilisées

- **Ezekowitz JA, McAlister FA.** Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trial. Eur Heart J 2009; 30: 469-77.
- **Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al.** Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or = 30 %. Eur J Heart Fail 2006; 8: 295-301.
- **Pitt B, Remme W, Zannad F et al.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
- **Pitt B, White H, Nicolau J et al.** Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46(3): 425-31.

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

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

Pansements

Octobre 2009 – Réévaluation

Dénominations communes :

Pansement absorbant bordé – fibres de polyester et rayonne
Pansement absorbant – chlorure de sodium
Pansement absorbant – fibres gélifiantes
Pansement absorbant bordé – fibres gélifiantes
Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association
Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
Pansement antimicrobien – argent
Pansement antimicrobien bordé – argent
Pansement antimicrobien – iode
Pansement anti-odeur – charbon activé
Pansement de rétention de l'humidité – hydrocolloïde ou polyuréthane
Pansement de rétention de l'humidité bordé – hydrocolloïde ou polyuréthane
Pansement interface – polyamide ou silicone

Réévaluation des pansements

Plusieurs pansements sont inscrits dans les listes de médicaments. Récemment, lors de demandes d'inscription soumises pour de nouveaux pansements, des écarts de prix substantiels ont été constatés entre différents produits d'une même catégorie et de mêmes dimensions.

Le Conseil, assisté d'un groupe d'experts en soins de plaies, a donc procédé à la réévaluation de l'ensemble des pansements inscrits sur la Liste de médicaments du régime général. Cette révision a été faite particulièrement au regard de deux éléments distincts : la classification des produits et l'évaluation de la justesse de leur prix. Les indications reconnues n'ont pas fait l'objet d'une révision au cours de ces travaux.

Classification

Le Conseil a jugé nécessaire de modifier la classification actuelle pour faire état de la fonction des pansements et de leur composition. Pour ce faire, il a revu la documentation scientifique relative à ce sujet. Or, il déplore l'insuffisance de données visant à comparer les différents pansements sur le plan de l'efficacité clinique. Par ailleurs, les fabricants n'utilisent pas les mêmes tests de laboratoire pour mesurer le pouvoir d'absorption ou de rétention de l'exsudat de leurs pansements; il est donc difficile, voire impossible, de les comparer. En conséquence, le Conseil ne peut attribuer une supériorité à un pansement donné pour justifier son prix plus élevé sur la base de ces données. C'est pourquoi il part du principe que tous les pansements inscrits sur la Liste ont une valeur thérapeutique similaire.

En ce qui concerne les pansements avec bordure adhésive, le Conseil estime qu'ils procurent de faibles avantages comparativement aux pansements équivalents sans bordure à moindre coût. Quant aux différents pansements absorbants de fibres gélifiantes, certains coûtent plus cher que d'autres alors qu'ils s'adressent tous au traitement des plaies très exsudatives. Le Conseil poursuivra ses travaux les concernant.

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

Le tableau ci-après présente les changements d'appellation des dénominations communes en vue de faire des regroupements de pansements comparables. De cette façon, l'identification des comparateurs dans la Liste sera facilitée.

Classification actuelle (dénominations communes)	Nouvelle classification (dénominations communes)
Pansement à îlot central	Retrait de cette classe[1]
Pansement alginate (fibre d')	Pansement absorbant – fibres gélifiantes Pansement absorbant bordé – fibres gélifiantes
Pansement hydrofibre	
Pansement d'argent	Pansement antimicrobien – argent Pansement antimicrobien bordé – argent
Pansement iode (cadexomère d')	Pansement antimicrobien – iode
Pansement hydrocolloïde	Pansement de rétention de l'humidité – hydrocolloïde ou polyuréthane Pansement de rétention de l'humidité bordé – hydrocolloïde ou polyuréthane
Pansement mousse hydrophile	Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
Pansement multicouche	Pansement absorbant bordé – fibres de polyester et rayonne
Pansement chlorure de sodium	Pansement absorbant – chlorure de sodium
Pansement charbon activé	Pansement anti-odeur – charbon activé
Pansement interface	Pansement interface – polyamide ou silicone

1. Les pansements de cette catégorie sont relocalisés.

Les pansements antérieurement classés comme « Pansement à îlot central » sont reclassés comme suit :

Pansements	Nouvelle classification
Tielle Max[MC]	Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association
Combiderm ACD[MC] Mepilex Border Lite[MC] Mepilex Border[MC] Tielle Plus[MC]	Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
Cutinova Hydro[MC]	Pansement de rétention de l'humidité – hydrocolloïde ou polyuréthane

Aspect économique

Pour statuer sur la justesse du prix des pansements inscrits à la Liste, le Conseil préconise de les comparer en tenant compte de leur fonction, c'est-à-dire de l'effet recherché, plutôt que de leur composition seulement. Hormis la fonction, la comparaison a tenu compte des principes directeurs suivants :

- prix au cm^2 de surface active des pansements (critère principal de comparaison) ;
- prix au cm linéaire des mèches (critère principal de comparaison) ;
- quatre plages de dimensions retenues pour faciliter les comparaisons :
  - surface active de moins de 100 cm^2 ;
  - surface active de 100 cm^2 à 200 cm^2 ;
  - surface active de 201 cm^2 à 500 cm^2 ;
  - surface active de plus de 500 cm^2.
- épaisseur des pansements ;
- présence ou non d'une bordure adhésive.

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

Au total, sur les 230 pansements ayant fait l'objet d'une réévaluation de la justesse du prix, le Conseil a constaté que le prix de 87 pansements ne correspondait pas à un prix estimé juste. Les fabricants ont été invités à soumettre de la documentation afin de justifier leurs prix ou à abaisser ceux-ci. Conséquemment, le prix de 57 pansements a été ajusté à la baisse pour la mise à jour de la Liste d'octobre 2009. Par ailleurs, 30 pansements ont été retirés comme suite à l'application des critères de comparaison précités. Il est à noter qu'en dépit de ces retraits, l'arsenal thérapeutique disponible dans les listes pour les soins de plaies complexes contient toujours des pansements appartenant à toutes les catégories d'autrefois, maintenant reclassifiés différemment.

Conclusion

Le Conseil a recommandé l'adoption de cette nouvelle classification permettant de regrouper les produits comparables selon la fonction des pansements et leur composition. Cela lui a permis d'apprécier la justesse du prix de ces produits et de faire les recommandations appropriées les concernant. En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, il a recommandé le retrait des pansements suivants :

Pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association

Biatain Pans. 10 cm x 20 cm
Biatain Pans. 15 cm x 15 cm
Biatain Pans. 20 cm x 20 cm
Biatain Soft Hold Pans. 10 cm x 20 cm
Biatain Soft Hold Pans. 15 cm x 15 cm
Biatain Sacrum Pans. 17 cm x 17 cm
Biatain Sacrum Pans. 23 cm x 23 cm
Mepilex Pans. 20 cm x 20 cm
Tegaderm 3M – Pansement en mousse non adhésif Pans. 10 cm x 20 cm

Pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association

Biatain Adhésif Pans. 7,5 cm x 7,5 cm
Biatain Adhésif Pans. 10 cm x 10 cm
Mepilex Border Pans. 7,5 cm x 7,5 cm
Mepilex Border Pans. 10 cm x 30 cm
Tegaderm 3M - Pansement en mousse adhésif Pans. 14,3 cm x 15,6 cm
Tegaderm 3M - Pansement en mousse adhésif Pans. 19 cm x 22,2 cm

Pansement absorbant – fibres gélifiantes

Tegaderm 3M - Pansement d'alginate à haute intégrité (30 cm) Mèche

Pansement antimicrobien – argent

Acticoat Brûlures Pans. 5 cm x 5 cm
Acticoat Brûlures Pans. 10 cm x 10 cm
Acticoat Brûlures Pans. 10 cm x 20 cm
Acticoat Brûlures Pans. 10 cm x 120 cm
Aquacel Ag Pans. 4,5 cm x 4,5 cm
Biatain Ag non adhésif Pans. 15 cm x 15 cm

Pansement antimicrobien bordé – argent

Biatain Ag Adhésif Pans. 7,5 cm x 7,5 cm
Biatain Ag Adhésif Pans. 18 cm x 18 cm

Pansement de rétention de l'humidité – hydrocolloïde ou polyuréthane

Comfeel Plus Ulcer Pans. 10 cm x 10 cm
Comfeel Plus Ulcer Pans. 15 cm x 15 cm
Comfeel Plus Clear Pans. 15 cm x 20 cm
Comfeel Plus Ulcer Pans. 20 cm x 20 cm
Tegaderm 3M – Pansement hydrocolloïde (sacrum)

Pansement de rétention de l'humidité bordé – hydrocolloïde ou polyuréthane

Tegaderm 3M - Pansement hydrocolloïde mince Pans. 7 cm x 9 cm

Principales références utilisées

- **Bryant RA, Nix DP. Acute & Chronic Wounds.** In: Principles of Wound Management. 3th ed. 2007: 397-409.
- **Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec.** Les soins de plaies au cœur du savoir infirmier. 2007.

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

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

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

Premarin et Premplus

Octobre 2009 – Soulagement des symptômes de la ménopause

Marque de commerce : Premarin
Dénomination commune : Estrogènes conjugués biologiques
Fabricant : Wyeth
Forme : Comprimé
Teneurs : 0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

Marque de commerce : Premplus
Dénomination commune : Estrogènes conjugués biologiques/médroxyprogestérone
Fabricant : Wyeth
Forme : Comprimé
Teneurs : 0,625 mg – 2,5 mg et 0,625 mg – 5 mg

Retrait des listes de médicaments

Description du médicament

Premarin[MC] et Premplus[MC] sont des produits d'hormonothérapie de remplacement. Premarin[MC] est composé d'estrogènes conjugués biologiques, alors que Premplus[MC] associe en plus un progestatif : la médroxyprogestérone. Ils sont indiqués principalement pour le soulagement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. La réévaluation complète de ces produits a eu lieu à la suite de demandes de hausse de prix largement supérieures aux balises prévues pour 2009, variant de 300 % à 800 %.

Valeur thérapeutique

Différents types d'estrogènes et de progestatifs figurent sur les listes de médicaments. Au cours de l'évaluation de récentes demandes d'inscription pour des produits d'hormonothérapie, le Conseil a jugé qu'ils procuraient, à teneur équivalente, des bénéfices cliniques semblables. Il considère donc que Premarin[MC] et Premplus[MC] ne présentent aucun avantage distinctif par rapport aux autres options thérapeutiques.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût mensuel du traitement avec Premarin[MC] et Premplus[MC], en tenant compte de la hausse de prix demandée, se situe à 27,44 $ par mois. Il excède considérablement le coût du traitement avec les autres produits d'hormonothérapie par voie orale, qui se situe entre 2 $ et 12 $ selon les teneurs. Il dépasse également celui des timbres transdermiques inscrits à la section des médicaments d'exception, qui varie entre 14 $ et 23 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, considérant que l'ensemble des estrogènes apportent des bénéfices équivalents sur le plan clinique, le coût du traitement avec Premarin[MC] et Premplus[MC] est comparé à celui des autres agents par voie orale inscrits à la section régulière. Or, le coût du traitement avec Premarin[MC] et Premplus[MC] est nettement supérieur à celui de tous les produits d'hormonothérapie à dose équivalente. En ce sens, le Conseil considère que ces produits, au nouveau prix soumis, ne satisfont plus aux critères de justesse du prix et de rapport entre le coût et l'efficacité.

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

Tableaux comparatifs des principaux produits d'hormonothérapie inscrits à la section régulière des listes de médicaments

Produits (Nom commercial, dénomination commune)	Teneurs jugées cliniquement équivalentes[a]		
	Faibles doses	Doses modérées	Hautes doses
PremarinMC Estrogènes conjugués biologiques	0,3 mg	0,625 mg	1,25 mg
C.E.S.MC Estrogènes conjugués synthétiques[b]	-	0,625 mg	-
EstraceMC Estradiol-17β	0,5 mg	1 mg	2 mg
OgenMC Estropipate	0,625 mg	1,25 mg	2,25 mg

a. En référence à l'équivalence clinique seulement et non pas à la bioéquivalence des différents produits.

b. Composés de plusieurs des mêmes principaux ingrédients actifs que PremarinMC, mais de source végétale. Certaines molécules entrant dans la composition de chaque produit peuvent varier et la proportion de chacune au sein du mélange, tout comme leur apport sur le plan thérapeutique, ne peuvent être totalement clarifiés.

Tableau adapté de : Furness S, Roberts H, Marjoribanks J et coll. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub2.

Produit (Nom commercial, teneur)	Dénomination commune	Produits de remplacement
PremplusMC 0,625 mg – 2,5 mg 0,625 mg – 5 mg	Estrogènes conjugués biologiques	Estrogène à dose jugée cliniquement équivalente, tel que présenté ci-dessus.
	Médroxyprogestérone	ProveraMC et ses versions génériques, à teneur équivalente.

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

L'ensemble des demandes de hausse de prix combinées pour PremarinMC et PremplusMC aurait représenté un impact financier potentiel sur le budget de la Régie de l'assurance maladie du Québec de plus de 18 M$ annuellement, et ce, en supposant qu'il n'y ait pas de croissance du marché.

Dans son analyse, le Conseil a apprécié plusieurs considérations de nature autre que scientifique. Ainsi, il est conscient des répercussions découlant de sa recommandation sur les professionnels de la santé, particulièrement les médecins et les pharmaciens, ainsi que sur les femmes qui utilisent ces produits.

Conclusion

Le Conseil considère que PremarinMC et PremplusMC, aux nouveaux prix soumis, ne satisfont plus aux critères économique et pharmacoéconomique. C'est pourquoi il a recommandé que ces produits soient retirés des listes de médicaments. **Cette décision entrera en vigueur le 1er février 2010.**

Principale référence utilisée

- **Furness S, Roberts H, Marjoribanks J et coll.** Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub2.

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

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

Prezista

Octobre 2009 – Infection par le VIH

Marque de commerce : Prezista
Dénomination commune : Darunavir
Fabricant : J.O.I.
Forme : Comprimé
Teneur : 400 mg

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

Le darunavir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase. En mars 2009, Santé Canada a approuvé une nouvelle indication pour le darunavir. En plus d'être indiqué comme traitement du VIH chez des adultes qui ont déjà été traités et qui n'ont pas répondu à un traitement antirétroviral antérieur, son utilisation est maintenant reconnue chez les adultes n'ayant jamais été traités auparavant. La posologie recommandée pour cette indication est de 800 mg une fois par jour comparativement à 600 mg deux fois par jour lorsqu'il est utilisé chez des individus qui ont déjà été traités auparavant. Depuis février 2007, les comprimés de darunavir dosés à 300 mg sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour les personnes infectées par une souche de VIH présentant de multiples résistances. Plusieurs antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de la protéase sont inscrits sur les listes, comme l'atazanavir (Reyataz[MC]) et le lopinavir/ritonavir (Kaletra[MC]).

Valeur thérapeutique

La publication d'Ortiz (2008) rapporte les résultats préliminaires à 48 semaines de l'étude randomisée et contrôlée ARTEMIS, d'une durée prévue de 192 semaines. L'efficacité et l'innocuité d'un traitement antirétroviral utilisant quotidiennement 800 mg de darunavir et 100 mg de ritonavir sont comparées avec celles d'un autre utilisant quotidiennement 800 mg de lopinavir et 200 mg de ritonavir. Les résultats à 48 semaines concernant la réponse virologique démontrent que la proportion de personnes traitées avec le darunavir présentant un niveau de charge virale inférieure à 50 copies/ml est de 84 % comparativement à 78 % lorsque le lopinavir est utilisé ($p < 0,001$). Selon les critères prédéfinis, la non-infériorité du traitement à base de darunavir est établie, mais pas la supériorité. Concernant l'innocuité, le traitement associant le darunavir entraîne moins d'effets gastro-intestinaux que celui avec le lopinavir. Ces observations au regard de l'innocuité peuvent cependant être modulées par la dose de ritonavir utilisé avec le darunavir, qui est moindre qu'avec le lopinavir.

À la lumière de ces données, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du darunavir lorsqu'il est utilisé à une dose de 800 mg une fois par jour chez des personnes infectées par le VIH et n'ayant jamais été traitées auparavant.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût du traitement pour un mois avec le darunavir, à raison de 800 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir, est d'environ 629 $. Ce coût est inférieur à celui des deux inhibiteurs de la protéase actuellement les plus prescrits en association avec le ritonavir, le lopinavir et l'atazanavir.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a privilégié une analyse de minimisation des coûts puisque les données actuelles démontrent qu'une thérapie antirétrovirale à base de darunavir est non inférieure à une autre contenant du lopinavir (Ortiz). Ainsi, le coût du traitement avec le darunavir est similaire à celui avec le Kaletra[MC] (634 $), le comparateur retenu pour l'indication visée. Notons de plus que Kaletra[MC] est le produit présentant actuellement la plus grande part de marché parmi les inhibiteurs de la protéase. Ainsi, le Conseil juge que le darunavir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé d'inscrire les comprimés de Prezista[MC] à la teneur de 400 mg aux listes de médicaments.

Par ailleurs, afin de s'assurer que ces comprimés seront utilisés selon la posologie recommandée de 800 mg par jour, le Conseil a recommandé d'ajouter la note de bas de page suivante à la Liste de médicaments : « Le remboursement des comprimés de darunavir à la teneur de 400 mg est limité à deux comprimés par jour. »

Principale référence utilisée

- **Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 22(12): 1389-97.

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

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

Relenza

Octobre 2009 - Infection causée par le virus de l'influenza (grippe saisonnière)

Marque de commerce : Relenza
Dénomination commune : Zanamivir
Fabricant : GSK
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 5 mg/coque

Ajout à la Liste établissements – Médicament d'exception

Description du médicament

Le zanamivir est un agent antiviral contre l'influenza de types A et B. Il s'administre par inhalation. Le zanamivir, tout comme l'oseltamivir (Tamiflu[MC]), empêche la réplication des virus grippaux A et B en bloquant la neuraminidase du virus. Le zanamivir est indiqué pour la prophylaxie de l'influenza et pour le traitement des infections aiguës non compliquées causées par ce virus de type A et de type B chez les adultes et les enfants de sept ans ou plus qui présentent des symptômes depuis deux jours ou moins. Pour la prévention et le traitement de la grippe saisonnière, l'oseltamivir (Tamiflu[MC]) est disponible sur la Liste de médicaments—Établissements. L'amantadine (Symmetrel[MC] et autres), qui n'est plus recommandée depuis 2006, est disponible sur les listes.

La présente évaluation du Conseil concerne uniquement la grippe saisonnière et l'inscription de Relenza[MC] sur la Liste de médicaments—Établissements.

Valeur thérapeutique

Il est primordial de baser les décisions relatives à l'utilisation des antiviraux pour contrer la grippe saisonnière sur des données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire adéquates. De telles données sont publiées régulièrement par la Direction de la santé publique. Celles-ci permettent de connaître la prévalence, la souche et la sensibilité des virus de l'influenza en circulation. Des résistances à l'amantadine et à l'oseltamivir ont été documentées pour certaines souches du virus de l'influenza. Cependant, jusqu'à maintenant, les tests effectués montrent que la majorité des virus de l'influenza résistants à l'oseltamivir maintiennent une sensibilité au zanamivir (Moscona 2009). Ainsi, les recommandations pour traiter et prévenir l'influenza changent rapidement, notamment selon les résistances documentées.

Prophylaxie postexposition de l'influenza

Le Conseil a revu les études disponibles sur le sujet. L'étude de Hayden (2000) et celle de Monto (2002) ont adopté des devis similaires, randomisés et contrôlés avec placebo, afin de déterminer l'efficacité de l'antiviral zanamivir pour la prophylaxie de l'influenza au sein de familles ayant un membre affecté par cette infection virale. On constate que l'intervention, soit la prise de zanamivir en inhalation deux fois par jour pendant cinq jours, a un effet protecteur pour respectivement 79 % et 81 % des participants. Notons que la population de ces études ne correspond pas à celle généralement ciblée pour recevoir un traitement. De plus, un très faible pourcentage des participants ont reçu une vaccination antigrippale. Néanmoins, le Conseil considère que le zanamivir est une option efficace pour diminuer la propagation de l'influenza de types A et B. Il juge également qu'il peut transposer les observations faites dans les familles aux milieux d'hébergement.

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

Traitement de l'influenza
Afin de déterminer l'effet du zanamivir, le Conseil a répertorié plusieurs publications sur le traitement de cette infection virale (Harper 2009, Lalezari 2001, Murphy 2000 et autres). Les résultats chez certaines populations démontrent que l'administration précoce du zanamivir réduit la durée médiane des symptômes de 1,5 jour seulement. Les données sur la diminution des complications ou le nombre d'hospitalisations ne sont pas toujours disponibles ou significatives, ce que déplore le Conseil. Pour les populations plus vulnérables, le Conseil conclut que le zanamivir réduit significativement la durée médiane des symptômes. Plus particulièrement, dans une population à haut risque de complications de l'influenza, le traitement au zanamivir est associé à une diminution des symptômes allant jusqu'à 2,5 jours et à une diminution de 43 % des complications nécessitant un antibiotique.

Le Conseil reconnaît que la prophylaxie au zanamivir est une option efficace pour diminuer la propagation des virus de l'influenza de types A et B. De plus, le Conseil considère qu'un traitement précoce au zanamivir est une intervention qui permet de diminuer significativement la durée de la symptomatologie. Le bénéfice du traitement peut se révéler cliniquement significatif pour la population à risque élevé de complications. Cette population est la même que celle pour laquelle le protocole d'immunisation du Québec recommande la vaccination antigrippale. Le traitement doit être institué rapidement après l'apparition d'un syndrome d'allure grippale, en deçà de 48 heures suivant cette apparition. Les bienfaits de la prophylaxie et du traitement sont optimisés lorsque les données de surveillance confirment la présence du virus de l'influenza dans la communauté et documentent ses caractéristiques (souche et sensibilité).

Aspects économique et pharmacoéconomique

Les coûts du traitement par le zanamivir et par l'oseltamivir sont similaires, voire un peu inférieurs pour le zanamivir. Le coût de la prophylaxie postexposition à l'influenza est de 36 $ pour 10 jours de zanamivir en inhalation alors que le coût de la prophylaxie impliquant un traitement oral d'un maximum de 14 jours avec l'oseltamivir est de 55 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, les conclusions découlant des résultats obtenus dépendent de la sensibilité des souches du virus de l'influenza en présence, de l'efficacité de la vaccination et de la précision du diagnostic de la grippe, particulièrement en période d'épidémie.

Prophylaxie postexposition de l'influenza
Certaines données pharmacoéconomiques, calculées à partir des résultats d'une analyse coût-utilité de NICE (Tappeden 2009), soutiennent un usage du zanamivir en prophylaxie postexposition. Comparativement aux soins de soutien, le zanamivir affiche un coût de traitement qui est justifié par les bénéficies obtenus en matière de prévention des complications potentielles. Ces résultats permettent au Conseil de conclure à l'efficience du zanamivir chez une population à risque de complications.

Traitement de l'influenza
Pour le traitement des infections causées par le virus de l'influenza, le Conseil a analysé une étude coût-utilité (Brady 2001) comparant le zanamivir au traitement symptomatique. Le zanamivir affiche un coût par année de vie pondérée par la qualité qui est jugé acceptable lorsqu'il est utilisé chez une population à risque en présence d'une précision du diagnostic de la grippe d'au moins 35 %. C'est le cas au cours d'une épidémie déclarée. Chez les populations à risque tel qu'elles sont identifiées par la Santé publique, le zanamivir satisfait aux 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, il a recommandé l'ajout de Relenza[MC] sur la Liste de médicaments—Établissements selon l'indication reconnue suivante :

- pour la prophylaxie et le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
  - les données de surveillance en place démontrent la présence du virus de l'influenza de type A ou B dans la communauté ;
  - l'usage de l'inhibiteur de la neuraminidase est recommandé par une directive en vigueur de la direction de la Santé publique ;
  - la personne satisfait aux critères définis par le *Protocole d'immunisation du Québec* pour la vaccination à l'influenza ;
  - le délai d'administration de l'antiviral est respecté.

Principales références utilisées

- **Brady B, McAuley L, Shukla VK.** Évaluation économique du zanamivir dans le traitement de la grippe. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2001. Rapport technologique no 13. 74 p.
- **Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al.** IDSA Guidelines. Seasonal Influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the infectious diseases of the infectious diseases society of america. CID 2009; 48(15 april): 1003-32.
- **Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al.** Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med 2000; 343 (18): 1282-9.
- **Lalezari J, Campion K, Keene O et al.** Zanamivir for the Treatment of Influenza A and B Infection in High-Risk Patients: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2001; 161: 212-7.
- **Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al.** Zanamivir Prophylaxis: An Effective Strategy for the Prevention of Influenza Types A and B within Households. Journal of Infectious Diseases 2002;186: 1582–8.
- **Moscona A.** Global transmission of oseltamir resistant influenza. N Engl J Med 2009; 360 (10): 953-6.
- **Murphy K, Eivindson A, Pauksens K, et al.** Efficacy and Safety of Inhaled Zanamivir for the Treatment of Influenza in Patients with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Clin Drug Invest 2000; 20(5): 337-49.
- **Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al.** Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13(11): 1-267.

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

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

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

Soliris

Octobre 2009 – Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Marque de commerce : Soliris
Dénomination commune : Eculizumab
Fabricant : Alexion
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 300 mg

Avis de refus – Autre

Description du médicament

L'eculizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe spécifiquement à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation du complément terminal. Il est indiqué pour le traitement des personnes atteintes d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) dans le but de réduire l'hémolyse. Les traitements actuels de l'HPN sont principalement palliatifs et non spécifiques : transfusions sanguines, anticoagulants et corticostéroïdes.

Valeur thérapeutique

L'étude TRIUMPH, un essai randomisé et contrôlé (Hillmen 2006), a été réalisée chez 87 personnes atteintes d'HPN et nécessitant des transfusions sanguines. Le but de cet essai était de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'eculizumab à celles du placebo durant 26 semaines. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le pourcentage de personnes avec stabilisation du taux d'hémoglobine est plus élevé dans le groupe traité avec l'eculizumab que dans le groupe placebo (49 % contre 0 %, $p < 0{,}001$) ;
- Les personnes traitées avec l'eculizumab nécessitent moins de transfusions que celles du groupe placebo ($p < 0{,}001$) ;
- L'indépendance transfusionnelle est atteinte chez 51 % des individus traités avec l'eculizumab et chez aucun de ceux du groupe placebo ($p < 0{,}001$) ;
- L'hémolyse intravasculaire, mesurée par le taux de lactate déshydrogénase, est réduite de 85 % avec l'eculizumab. Cet effet se constate dès les premières semaines de traitement ;
- La qualité de vie des sujets s'est améliorée avec l'eculizumab tel que le démontrent les résultats obtenus à l'aide des échelles de mesure FACIT-Fatigue et EORTC QLQ-C30.

La persistance de ces résultats après un an de traitement avec l'eculizumab est d'ailleurs confirmée par ceux de l'étude SHEPHERD (Brodsky 2008). Par ailleurs, une étude d'observation (Hillmen 2007) a été réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab à réduire le risque thromboembolique. On observe une diminution du taux d'évènements thromboemboliques pendant le traitement à l'eculizumab par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où il s'agit d'un devis ouvert.

En somme, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'eculizumab pour le traitement de l'HPN. Les résultats démontrent que l'eculizumab stabilise le taux d'hémoglobine, diminue le recours aux transfusions sanguines, réduit l'hémolyse intravasculaire et améliore la qualité de vie des patients.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

À la posologie recommandée, le coût du traitement annuel est de 549 473 $ la première année et de 525 876 $ les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-efficacité, menée dans le contexte de soins de santé du Royaume-Uni, a été analysée (Connock 2008). Cette dernière vise à déterminer l'efficience de l'eculizumab en comparaison avec les meilleurs soins pour le traitement de l'HPN. Les ratios, exprimés en coûts par année de vie gagnée, sont obtenus pour une variété de scénarios. Il s'agit, entre autres, de différents coûts attribués aux soins standards. Convertis en dollars canadiens, les ratios coût-efficacité différentiels de l'eculizumab comparativement aux soins standards vont au-delà de 1 M$ par année de vie gagnée, et ils peuvent aller jusqu'à 2,8 M$ par année de vie gagnée.

Selon le Conseil, la limite principale de cette étude est que les hypothèses de l'évaluation économique sont basées sur des opinions d'experts plutôt que sur des données probantes. Par conséquent, l'incertitude entourant les ratios est importante. Par ailleurs, le Conseil déplore que la qualité de vie des sujets ne soit pas un élément pris en compte dans le modèle pharmacoéconomique, facteur qu'il juge significatif dans cette maladie chronique invalidante. La greffe de moelle osseuse aurait également pu être un comparateur intéressant pour un sous-groupe de sujets. En conclusion, le Conseil juge que les ratios coût-efficacité différentiels de l'eculizumab sont élevés en comparaison avec les soins standards. Dans ce contexte, il ne peut reconnaître, sur la base des données dont il dispose, que l'eculizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Considérations particulières

Les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'étude pharmacoéconomique. C'est pourquoi le Conseil a tenu compte des conséquences de la réduction des transfusions sanguines sur l'utilisation des ressources en santé, la sécurité des individus et leur qualité de vie et de l'importance de l'indépendance transfusionnelle pour la société et les personnes atteintes de l'HPN.

Le seul traitement potentiellement curatif de l'HPN est la greffe de moelle osseuse. Seulement 5 % des personnes atteintes d'une HPN sont candidates à la recevoir. En effet, elle est envisagée chez les personnes sévèrement atteintes, en raison des taux de mortalité et de morbidité élevés. L'étude principale ne permet pas d'identifier les sous-groupes de population chez qui l'utilisation de l'eculizumab pourrait réduire celle de la greffe de moelle osseuse. Il n'y a pas de données comparatives de survie entre le traitement avec l'eculizumab et la greffe de moelle osseuse.

L'HPN est une maladie rare (1/62 000), sévère, chronique et évolutive avec un sombre pronostic vital. La rareté de la maladie nuit à la démonstration de l'efficacité sur certains paramètres cliniques tels que les thromboses, l'impact sur les organes cibles et la mortalité. Cela se traduit également en difficultés à apprécier les aspects économique et pharmacoéconomique.

La Loi sur l'assurance médicaments prévoit que l'accès au médicament doit être raisonnable et équitable. Le caractère raisonnable est défini par l'analyse minutieuse de toutes les affections, le poids qu'impose la maladie aux personnes atteintes, le coût des molécules et la quantité de fonds investis pour un individu. Au terme de cette évaluation, le Conseil a considéré la portée sociale de l'inscription de Soliris[MC] et il croit qu'il serait déraisonnable et non équitable de consacrer à un problème en particulier et à un individu en particulier un aussi grand volume des ressources (0,5 M$/an) considérant l'ensemble des besoins de santé de la population.

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

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Soliris[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'HPN.

Principales références utilisées

- **Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al.** Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111 (4): 1840-7.
- **Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al.** Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110 (12): 4123-8.
- **Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.** The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355(12): 1233-43.
- **Connock M, Wang D, Fry-Smith A, et al.** Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. 2008. (Accès à http://www.rep.bham.ac.uk/2008/PNH.pdf).

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

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

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

Stelara

Octobre 2009 – Psoriasis en plaques

Marques de commerce : Stelara
Dénomination commune : Ustekinumab
Fabricant : J.O.I.
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 45 mg/0,5 ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

Description du médicament

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain qui cible de façon spécifique les interleukines IL-12 et Il-23, principales responsables du processus sous-jacent du psoriasis. Selon Santé Canada, l'ustekinumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée ou élevée chez les adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie. D'autres agents biologiques sont couverts par le régime général, sous certaines conditions, pour le traitement du psoriasis : l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]). L'injection de ce produit avec une dose d'entretien aux 12 semaines distingue cet agent biologique des autres.

Valeur thérapeutique

L'efficacité de l'ustekinumab a été mesurée à l'aide de l'échelle PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dans deux essais cliniques randomisés et contrôlés, PHOENIX I et PHOENIX II. Les 1 996 personnes traitées avec l'ustekinumab 45 mg et 90 mg ont obtenu une amélioration nettement supérieure à celles sous placebo pour le PASI 75 après 12 semaines de traitement. Une prolongation de l'étude PHOENIX II démontre qu'une majorité de répondants initiaux ont maintenu cette réponse au PASI 75 jusqu'à la 100e semaine. À noter qu'un peu plus de la moitié des sujets ont reçu une thérapie systémique conventionnelle dans les 12 mois précédents. Par ailleurs, ces essais démontrent une amélioration significative de la qualité de vie mesurée notamment avec le DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Le Conseil s'est penché sur l'efficacité et sur les conséquences sur la qualité de vie des personnes traitées à l'ustekinumab chez des populations atteintes d'une forme grave de psoriasis et ayant déjà été traitées par des thérapies systémiques conventionnelles. Il a eu accès à des données cliniques non publiées contre un comparateur actif, qui confirment les bénéfices obtenus chez les patients ayant déjà fait l'essai d'agents systémiques. De plus, concernant les sujets plus gravement atteints, le Conseil juge qu'ils formaient la plus grande proportion des participants aux études, comme en témoigne le score PASI moyen (PASI = 20). Cela permet aussi de conclure positivement concernant la valeur du traitement à l'ustekinumab chez cette dernière clientèle. À la lumière de ces données, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques chronique de forme modérée ou grave.

Afin de tenir compte de la fréquence d'administration particulière de l'ustekinumab, le Conseil juge que la durée initiale de traitement nécessaire pour permettre une évaluation de l'efficacité chez un individu, afin de décider de la poursuite du traitement, devrait être de 5 mois et non de 4 mois, telle qu'elle l'est actuellement pour les anti-TNF déjà inscrits pour cette indication.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel du traitement avec l'ustekinumab s'élève à environ 25 000 $ pour la première année, puis à environ 17 000 $ pour les années subséquentes. Le coût du traitement pour la première année avec l'ustekinumab est supérieur à celui avec l'adalimumab, qui est d'environ 19 000 $. Cependant, le coût du traitement d'entretien avec l'ustekinumab est inférieur à celui de tous les agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis, dont le prix varie de 18 000 $ à 36 000 $.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le Conseil a analysé une étude coût-utilité non publiée comparant l'ustekinumab à l'étanercept. L'ustekinumab a été administré à raison de 45 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines ensuite, tandis que l'étanercept a été administré à une posologie standard de 50 mg 2 fois par semaine pour les 12 premières semaines, puis 1 fois par semaine ensuite. Le Conseil a retenu, avec certains ajustements, les scénarios modélisés qui correspondent à un psoriasis de forme grave chez une population plus sévèrement atteinte et n'ayant pas répondu à un traitement systémique auparavant. Toutefois, aucune donnée n'est disponible quant à l'augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration en cas de réponse partielle aux posologies usuelles d'ustekinumab. À la lumière des données examinées, parallèlement aux autres agents biologiques inscrits pour cette indication et comparativement aux soins standards, l'utilisation de l'ustekinumab entraîne des coûts additionnels en soins de santé qui sont justifiés par les bénéfices observés en termes d'amélioration de la qualité de vie. Le Conseil est donc d'avis que les résultats pharmacoéconomiques permettent de considérer que l'ustekinumab 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 de Stelara[MC] sur les listes de médicaments, selon l'indication reconnue suivante :

- 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-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
    - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine ;
      ou
    - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour ;
      ou
    - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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 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'ustekinumab sont données pour une dose de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis aux 12 semaines. Une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg.

Principales références utilisées

- **Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX I). Lancet 2008; 371: 1665-74.
- **Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX II). Lancet 2008; 371: 1675-84.

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

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

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

Tamiflu

Octobre 2009 – Infection causée par le virus de l'influenza (grippe saisonnière)

Marque de commerce : Tamiflu
Dénomination commune : Oseltamivir
Fabricant : Roche
Forme : Capsule
Teneur : 75 mg

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

Description du médicament

L'oseltamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. L'oseltamivir est indiqué pour le traitement de la grippe aiguë et la prévention de l'infection causée par le virus de l'influenza. Il est inscrit sur la Liste de médicaments—Établissements avec une indication reconnue depuis 2005. La présente réévaluation concerne uniquement la grippe saisonnière et la Liste de médicaments—Établissements.

Valeur thérapeutique

Le Conseil a déjà reconnu l'efficacité de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie de l'infection à influenza des types A et B. Dans un objectif d'harmonisation avec l'indication reconnue du zanamivir, le Conseil souhaite que les deux inhibiteurs de la neuraminidase disponibles sur la Liste de médicaments—Établissements soient semblables. L'indication reconnue est conforme aux recommandations de la Direction de la santé publique découlant des données de surveillance virale de la saison en cours. En effet, les bienfaits de la prophylaxie et du traitement sont optimisés lorsque les données de surveillance confirment la présence du virus de l'influenza dans la communauté. Ces données publiées régulièrement par la Direction de la santé publique permettent aussi de connaître la prévalence, la souche et la sensibilité des virus de l'influenza en circulation. L'indication reconnue proposée devrait donc s'adapter aux modifications inhérentes au contexte de chaque éclosion d'influenza de type A et de type B.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Les coûts du traitement par l'oseltamivir et par le zanamivir sont similaires, voire un peu inférieurs pour le zanamivir. Le coût de la prophylaxie postexposition à l'influenza est de 55 $ pour un traitement oral d'un maximum de 14 jours avec l'oseltamivir alors que le coût de la prophylaxie de 10 jours avec le zanamivir en inhalation est de 39 $.

Au point de vue pharmacoéconomique, les modifications apportées aux indications reconnues ne modifient en rien les conclusions du Conseil au regard de l'efficience de l'oseltamivir chez les personnes visées.

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 l'indication reconnue de Tamiflu[MC] sur la Liste de médicaments—Établissements comme suit :

- pour la prophylaxie et le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
  - les données de surveillance en place démontrent la présence du virus de l'influenza de type A ou B dans la communauté ;
  - l'usage de l'inhibiteur de la neuraminidase est recommandé par une directive en vigueur de la Direction de la Santé publique ;
  - la personne satisfait aux critères définis par le Protocole d'immunisation du Québec pour la vaccination contre l'influenza ;
  - le délai d'administration de l'antiviral est respecté.

Principales références utilisées

- **Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al.** IDSA Guidelines. Seasonal Influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the infectious diseases of the infectious diseases society of america. CID 2009; 48 (15 april): 1003-32.
- **Moscona A.** Global transmission of oseltamir resistant influenza. N Engl J Med 2009; 360(10): 953-6.

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

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

Tracleer, Flolan, Remodulin

Octobre 2009 – Hypertension artérielle pulmonaire

Marque de commerce : Tracleer
Dénomination commune : Bosentan
Fabricant : Actelion

Marque de commerce : Flolan
Dénomination commune : Époprosténol
Fabricant : GSK

Marque de commerce : Remodulin
Dénomination commune : Treprostinil
Fabricant : Northern T

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

Description du médicament

Le bosentan, l'époprosténol et le treprostinil sont des vasodilatateurs indiqués pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Ces trois médicaments, appartenant à des classes pharmacologiques distinctes, sont disponibles à la section des médicaments d'exception des listes.

Valeur thérapeutique

Afin d'harmoniser les indications de paiement et les critères d'utilisation pour tous les médicaments indiqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire, le Conseil a souhaité une modification pour le bosentan, l'époprosténol et le treprostinil quant à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire, lorsque la maladie est associée à une sclérodermie. En effet, l'hypertension pulmonaire peut survenir en association avec la plupart des connectivites, mais on la trouve principalement liée à la sclérodermie systémique. Dans la classification reconnue, telle que celle publiée dans le consensus de l'American college of cardiology foundation task force (2009), l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie est classifiée parmi celles qui sont secondaires à une connectivite. Le traitement et l'évolution de cette maladie, qu'elle soit à l'origine provoquée par une sclérodermie ou par une autre affection du tissus conjonctif, ne sont pas modifiés.

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, considérant que l'évolution est semblable malgré l'origine pathologique distincte, le Conseil reconnaît désormais celle provenant d'une connectivite, même si les données sont davantage explicites dans la population souffrant d'hypertension pulmonaire associée à la sclérodermie. C'est pourquoi l'indication reconnue est modifiée pour les trois vasodilatateurs mentionnés.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire varie entre 32 000 $ et 74 000 $ avec l'un ou l'autre de ces vasodilatateurs.

Du point de vue pharmacoéconomique, les modèles déjà analysés par le Conseil permettent à ce dernier de conclure que ces produits sont efficients pour les populations ciblées, soit les sujets atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite. Ainsi, le Conseil

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

juge que le bosentan, l'époprosténol et le treprostinil satisfont toujours aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification des indications reconnues pour Tracleer[MC], Flolan[MC] et Remodulin[MC] comme suit :

Bosentan

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

Époprosténol et Treprostinil

- pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV de l'OMS qu'elle soit idiopathique ou associée à ~~la sclérodermie~~ **une connectivite** et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal.

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

Principales références utilisées

- **Galiè N, Manes A, Negro L et al.** A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal 2009; 30: 394–403.
- **American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus.** ACCF/AHA 2009 Expert Consensus on Pulmonary Hypertension. J American Coll Cardiol 2009; 53(17): 1573-619.
- **National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland.** National Consensus on the management of Thorax pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax 2008; 63; ii1-ii41.

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

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

Tysabri

Octobre 2009 – Sclérose en plaques de forme rémittente (SEP)

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

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

Description du médicament

Le natalizumab est un anticorps monoclonal. Il diminue l'activité inflammatoire au sein du système nerveux central. Il est indiqué par Santé Canada en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'une sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente pour réduire la fréquence des poussées cliniques, diminuer le nombre et le volume des lésions cérébrales actives identifiées à l'imagerie par résonance magnétique et pour retarder la progression de l'incapacité physique. Tysabri[MC] est généralement recommandé pour les personnes atteintes de SEP qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements de la SEP, ou qui n'ont pu tolérer ces traitements. Il est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente à évolution rapide.

Valeur thérapeutique

Jusqu'à présent, la démonstration de nouvelles lésions à l'imagerie par résonance magnétique constituait un préalable au remboursement du natalizumab. En raison des difficultés d'accès à cet examen dans plusieurs milieux hospitaliers et parce que l'observation clinique est suffisante dans certains cas, le Conseil est d'avis d'assouplir les exigences de l'indication reconnue au regard de la résonance magnétique. En effet, chez les personnes dont la récupération est incomplète à la suite de poussées invalidantes, les critères cliniques tels que l'invalidité, le nombre de poussées et la sévérité de celles-ci sont suffisants. Par contre, dans le cas d'une récupération complète, l'exigence de la démonstration de nouvelles lésions à la résonance magnétique demeure justifiée. Par ailleurs, les délais pour réaliser les examens sont retirés pour permettre plus de souplesse.

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût annuel du traitement est de 31 000 $ avec le natalizumab. Ce coût est nettement plus élevé que celui du glatiramère ou des interférons bêta, qui varient approximativement entre 15 700 $ et 21 800 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, la modification de l'indication reconnue pour l'utilisation du natalizumab en première intention ne devrait pas modifier le ratio coût-utilité du médicament tel qu'il avait été estimé au cours de l'évaluation précédente. En effet, les personnes ciblées demeurent celles avec une SEP de forme rémittente sévère à évolution rapide. Ainsi, le médicament satisfait toujours aux 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 comme suit l'indication reconnue pour le traitement de première intention :

- pour le traitement en monothérapie et en première intention des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente avec un score sur l'échelle EDSS ≤ 5 avant le traitement et présentant une évolution rapide de la maladie définie comme suit :
  - survenue de 2 poussées cliniques invalidantes ou plus **avec récupération incomplète** au cours de la dernière année ;
    ou
  - survenue de 2 poussées cliniques invalidantes ou plus **avec récupération complète** au cours de la dernière année et ;
  - présence d'au moins une lésion rehaussée par le gadolinium à la résonance magnétique (IRM) ou ;
  - augmentation de 2 lésions hyperintenses en T2 ou plus par rapport à une IRM antérieure.

  ~~**Le médecin doit fournir lors de la première demande le résultat d'une IRM récente (moins de 3 mois) confirmant l'une ou l'autre des exigences radiologiques précitées. Dans le cas de la charge lésionnelle en T2, la comparaison doit se faire avec une IRM faite entre 3 et 12 mois de la date de la plus récente. De plus, le médecin doit donner à chaque demande les renseignements suivants : nombre de poussées invalidantes dans l'année précédente et résultat sur l'échelle EDSS.**~~

  La durée maximale des autorisations est d'un an. Pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique par rapport à l'évaluation faite avant de le commencer, soit :
  - une réduction de la fréquence annuelle des poussées invalidantes au cours de la dernière année et ;
  - une stabilisation du score sur l'échelle EDSS ou une augmentation de moins de 2 points sans que le score excède 5.

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

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

Xarelto

Octobre 2009 – Prévention de la thromboembolie veineuse

Marque de commerce : Xarelto
Dénomination commune : Rivaroxaban
Fabricant : Bayer
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

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

Description du médicament

Le rivaroxaban est le premier inhibiteur direct du facteur Xa par voie orale. Il est indiqué pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez des sujets ayant subi une arthroplastie totale élective. Xarelto[MC] est inscrit aux listes depuis juin 2009, à titre de médicament d'exception pour la prévention de la thromboembolie à la suite d'une arthroplastie du genou. Les anticoagulants utilisés en prophylaxie orthopédique de la hanche sont actuellement les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ainsi que le fondaparinux (Arixtra[MC]) et la warfarine (Coumadin[MC] et autres).

Valeur thérapeutique

Les analyses des essais cliniques randomisés et contrôlés, RECORD-1 (Eriksson 2008) et RECORD-2 (Kakkar 2008), permettent d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban comparé à l'énoxaparine 40 mg 1 fois par jour chez des adultes ayant à subir une arthroplastie totale de la hanche. La mesure d'efficacité est constituée de la combinaison des thromboses veineuses profondes symptomatiques ou asymptomatiques ou une embolie pulmonaire symptomatique ainsi que la mortalité de toutes causes. L'étude RECORD-1 est d'une durée de 35 jours pour les deux régimes, tandis que dans RECORD-2 on compare la prise de rivaroxaban pour une prophylaxie prolongée (35 jours) à celle de l'énoxaparine 40 mg à court terme (14 jours). La non-infériorité puis la supériorité du rivaroxaban sont démontrées dans RECORD-1, alors que la supériorité de l'efficacité de la thromboprophylaxie de longue durée avec le rivaroxaban est démontrée dans RECORD-2.

Le Conseil maintient qu'un régime adéquat de prophylaxie postarthroplastie est constitué initialement de la dose d'énoxaparine 30 mg 2 fois par jour, tel que le recommande toujours Santé Canada. Dans un contexte de thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale du genou, le Conseil a déjà reconnu que le rivaroxaban démontre une efficacité supérieure à celle de l'énoxaparine à cette posologie, commencée le jour de la chirurgie (RECORD-4, Turpie 2009). Considérant que :

- le mécanisme de prévention des évènements thromboemboliques à la suite d'une arthroplastie est le même, que l'arthroplastie soit de la hanche ou du genou ;
- l'arthroplastie de la hanche est généralement associée à moins de thromboses veineuses que l'arthroplastie du genou ;
- la supériorité du rivaroxaban a été démontrée dans les deux études principales suivant l'arthroplastie de la hanche ;

le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du rivaroxaban comme anticoagulant pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie de la hanche.

Quant à la durée de la thromboprophylaxie, les lignes directrices publiées par l'American College of Chest Physicians (ACCP) recommandent qu'elle soit d'une durée minimale de dix jours suivant une arthroplastie. Il est toutefois suggéré de prolonger cette durée jusqu'à un maximum de 35 jours dans le cas d'une arthroplastie de la hanche. Le Conseil reconnaît ainsi le bénéfice clinique d'une thromboprophylaxie prolongée, pouvant atteindre 35 jours dans le cas d'une arthroplastie de la hanche.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie totale de la hanche, un traitement de 35 jours avec le rivaroxaban coûte 347 $. Ce coût est deux fois plus élevé que celui d'un traitement avec l'énoxaparine 30 mg 2 fois par jour pendant 14 jours (172 $). Il est par ailleurs similaire à celui d'un traitement de 35 jours aux posologies recommandées dans la nouvelle monographie de l'énoxaparine, soit de 30 mg 2 fois par jour pour 14 jours suivi d'un régime à 40 mg 1 fois par jour pour les 21 jours subséquents (342 $). Ce coût s'avère aussi plus élevé que celui d'un traitement avec une HBPM auquel succède un traitement avec la warfarine. Cette pratique, encore utilisée au Québec, est toutefois documentée par un niveau d'évidence inférieur à celui des HBPM pour la thromboprophylaxie prolongée (Geerts 2008).

D'un point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée a été analysée. Celle-ci porte sur le rivaroxaban utilisé pendant 35 jours en prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche. Selon les comparaisons retenues, le Conseil est d'avis que, lorsque la durée de traitement est de 35 jours avec l'énoxaparine et le rivaroxaban (RECORD-1), ce dernier est une option de traitement dominante, c'est-à-dire procurant plus de bénéfices cliniques à un moindre coût. Toutefois, lorsque l'énoxaparine est utilisée pendant 14 jours (RECORD-2), le ratio coût-utilité différentiel du rivaroxaban est relativement élevé. Il pourrait l'être encore davantage selon la proportion retenue de thromboembolies veineuses asymptomatiques qui deviennent symptomatiques et la proportion de personnes nécessitant des services à domicile pour l'administration de l'énoxaparine. Par ailleurs, en dépit des lignes directrices de l'ACCP et des bénéfices cliniques observés, une question demeure concernant l'efficience réelle de la prophylaxie prolongée avec une HBPM (Skedgel 2007). La question se pose aussi avec le rivaroxaban, puisqu'il n'y a pas de données disponibles avec une prophylaxie inférieure à 35 jours. Malgré ces réserves, le Conseil est d'avis que, dans l'ensemble, les bénéfices cliniques procurés par le rivaroxaban pour cette indication justifient son coût de traitement. Sur cette base, le rivaroxaban satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Conclusion

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé d'ajouter une indication reconnue pour Xarelto[MC], soit :

- pour la prévention de la thromboembolie veineuse à la suite d'une arthroplastie de la hanche.

  La durée maximale de l'autorisation est de 35 jours.

Principales références utilisées

- **Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.** Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008 ; 358: 2765-75.
- **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al.** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. Chest 2008; 133: 381-453.
- **Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.** Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372 (9632): 31-9.
- **Skedgel C, Goeree R, Pleasance S, et al.** The cost-effectiveness of extended-duration antithrombotic prophylaxis after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg AM 2007; 89: 819-28.
- **Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL et al.** Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD-4). Lancet 2009; 373 (9676): 1673-80.

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

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

Yaz

Octobre 2009 – Contraception

Marque de commerce : Yaz
Dénomination commune : Éthinylestradiol/drospirénone
Fabricant : Bayer
Forme : Comprimé
Teneur : 0,02 mg - 3 mg

Ajout aux listes de médicaments

Description du médicament

Yaz[MC] est un contraceptif oral monophasique à faible teneur en éthinylestradiol. Il est indiqué pour la prévention de la grossesse ainsi que pour le traitement de l'acné vulgaire modérée. Il s'agit du premier contraceptif oral à s'administrer selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés actifs et 4 jours de comprimés inactifs. Plusieurs contraceptifs oraux sont actuellement inscrits sur les listes de médicaments.

Valeur thérapeutique

Contraception

Deux études cliniques observationnelles prospectives ont évalué l'efficacité contraceptive de Yaz[MC] pendant 13 cycles chez plus de 2 000 patientes (Bachman 2004, Hernadi 2009). Dans ces essais, le taux de grossesse annuel ne résultant pas d'une mauvaise observance (indice de Pearl corrigé) est respectivement de 0,72 et 0,22. Santé Canada considère qu'un résultat inférieur ou égal à 1,0 à l'indice de Pearl corrigé est acceptable pour conclure à l'efficacité d'un contraceptif oral.

De plus, l'étude de Kippling (2008) a démontré une suppression de l'activité ovarienne plus importante avec le régime de 24 comprimés actifs par rapport à un régime de 21 comprimés actifs du même contraceptif oral. Bien que ces résultats portent uniquement sur un paramètre intermédiaire et non sur le nombre annuel de grossesses, le Conseil est d'avis que ces données appuient les résultats précédents.

Le Conseil considère que Yaz[MC] est bien toléré et que son efficacité à prévenir les grossesses est démontrée. Ce constat s'appuie sur les résultats de l'indice de Pearl corrigé obtenu dans les études cliniques ainsi que sur les données démontrant l'efficacité de Yaz[MC] sur l'inhibition ovarienne. Le Conseil reconnaît donc la valeur thérapeutique de Yaz[MC] pour la contraception.

Acné modérée

Les résultats de deux essais cliniques (Maloney 2008, Koltun 2008) démontrent que Yaz[MC] améliore l'acné faciale par rapport au placebo selon le Facial Acne Scores (FAS) et selon l'échelle du Investigator Static Global Assessment (ISGA). Sur la base de ces deux essais, le Conseil considère que l'efficacité de Yaz[MC] pour le traitement de l'acné vulgaire modérée n'est pas suffisamment appuyée. En effet, le Conseil déplore l'absence de données comparatives avec le traitement usuel de l'acné. Cette comparaison aurait permis de mieux juger de la place de Yaz[MC] dans la thérapie.

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

Aspects économique et pharmacoéconomique

Le coût de traitement par cycle de 28 jours avec Yaz[MC] est de 11,60 $. Ce coût est semblable à celui de Yasmin[MC], inférieur à celui de Tri-Cyclen[MC] ou de Tri-Cyclen LO[MC] mais supérieur à celui d'Alesse[MC] ou de Marvelon[MC].

Contraception

Du point de vue pharmacoéconomique, pour une efficacité et une innocuité semblables à celles de ses comparateurs pour la prévention des grossesses, le coût mensuel avec Yaz[MC] est similaire au coût mensuel pondéré théorique de l'ensemble des contraceptifs oraux disponibles à la Liste, estimé à 11,63 $ selon les parts de marché déterminées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de juin 2008 à mai 2009. Ainsi, le Conseil considère que Yaz[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention des grossesses.

Conclusion

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

Principales références utilisées

- **Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, et al.** Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception 2004; 70: 191-8.
- **Hernadi L, Marr J, Trummer D, et al.** Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. Contraception 2009; 80: 18-24.
- **Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al.** Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008; 78: 16-25.
- **Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al.** Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris. Contraception 2008; 77: 249-56.
- **Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al.** Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20-Microgram Ethinyl Estradiol Oral contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. Obstret Gynecol 2008; 112(4): 773-81.

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 D'OCTOBRE 2009

Membres du Conseil du médicament

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

Régis Blais, B. Sc., M. Ps., Ph. D.
Nathalie Champoux, M.D., M. Sc.
Hubert Doucet, L. Th., M.A., Ph. D.
Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Diane Lamarre, B. Pharm., M. Sc. (jusqu'au 11 juin 2009)
Lise Lamothe, B. Pharm., D.P.H., MBA, Ph. D.
Claudine Laurier, B. Pharm. D.P.H., M. Sc., Ph. D.
Lise Matte, B. Pharm., M. Sc.
Réginald Nadeau, M.D., FRCPC, cardiologue
Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., D.A.P., directrice générale du Conseil du médicament
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Jeannine Tellier-Cormier, professeure en soins infirmiers à la retraite

Membres du Comité scientifique de l'inscription (CSI)

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

Michel Cauchon, M.D., FCMF, médecin de famille
Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc.
Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D., pharmacoéconomiste
Richard Lalonde, M.D., FRCPC, CSPQ, interniste-infectiologue
Jacques Morin, M.D., FRCPC, M. Sc., gériatre
Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Sylvie Robert, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., BCPS, directrice de l'inscription (jusqu'au 29 mai 2009)
Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription (à compter du 24 août 2009)
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Mathieu Bernier, M.D., FRCPC, cardiologue (à compter du 27 août 2009)

Spécialités des autres experts consultés

Cardiologie, endocrinologie, hémato-oncologie, soins infirmiers, neurologie, pharmacie, pneumologie.

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

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

Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc.
Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
Dan Cooper, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., coordonnatrice scientifique, directrice intérimaire (du 29 mai au 24 août 2009)
Sylvie Desgagné, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Julie Garon, M. Sc.
Kasandra Gauthier, B. Pharm.
Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
Andrée Hurtubise, B. Pharm.
Johanne Lachance, B. Pharm.
Phu Vinh On, B. Sc.
Catherine St-Laurent Thibault, B. Sc., M. Sc.
Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

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