

CAPSULES PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES

Février 2006

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL LISTE DE MÉDICAMENTS—	
ÉTABLISSEMENTS	3
▪ Ajouts	3
1. Ferrlecit ^{mc} (J.O.I.), complexe de gluconate ferrique-sucrose, sol. inj. I.V. 62,5 mg	3
2. Lyrica ^{mc} (Pfizer), prégabaline, Caps. 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg	3
3. Twinject ^{mc} (Paladin), épinéphrine, Sol. Inj. (App) 0,15 mg et 0,3 mg	4
▪ Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments	4
1. Viread ^{mc} (Gilead), ténofovir disoproxil (fumarate de), Co. 300 mg	4
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique	5
1. Sativex ^{mc} (Bayer), delta-9-tétrahydrocannabinol / cannabidiol, Vap. buccal 27 mg/mL- 25 mg/mL	5
▪ Avis de refus pour la justesse du prix	5
1. Ciprallex ^{mc} (Lundbeck), escitalopram (oxalate d'), Co. 10 mg et 20 mg	5
2. Lipidil ^{mc} EZ (Fournier), fénofibrate nanocristallisé, Co. 48 mg et 145 mg	5
3. Venofer ^{mc} (Genpharm), fer saccharose, sol. inj. I.V. 100 mg	6
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments	6
1. ADEKs ^{mc} (Axcán), multivitamines, Co. Mast., Vit A 4 000 UI – Bêta-carotène 3 mg – Vit D 400 UI et autres et Sol. Orale, Vit A 1 500 UI – Bêta-carotène 1 mg – Vit D 400 UI et autres /mL	6
2. Avandamet ^{mc} (GSK), rosiglitazone (maléate de) / metformine (chlorhydrate de), Co. 1 mg-500 mg, 2 mg-500 mg, 2 mg-1 000 mg, 4 mg-500 mg et 4 mg-1 000 mg	7
3. Tarceva ^{mc} (Roche), erlotinib (chlorhydrate d'), Co. 100 mg et 150 mg	7
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation	8
1. Agents biologiques utilisés pour le traitement de la spondylite ankylosante Enbrel ^{mc} (Amgen), étanercept, Pd Inj. S.C. 25 mg, Remicade ^{mc} (Schering), infliximab, Pd Perf. I.V. 100 mg	8
2. Alerte ^{mc} (Shire), modafinil, Co. 150 mg	9
3. Avonex ^{mc} (Biogen), interféron bêta-1a, Pd Inj. I.M. et Sol. Inj. I.M. (ser), 30 mcg (6 MUI)	10
4. Gleevec ^{mc} (Novartis), imatinib (mésylate d'), Co. et Caps. 100 mg, co. 400 mg	11
▪ Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues	11
1. Agents biologiques utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde Enbrel ^{mc} (Amgen), étanercept, Pd Inj. S.C. 25 mg, Humira ^{mc} (Abbott), adalimumab, Sol. Inj. S.C. (ser) 40 mg, Remicade ^{mc} (Schering), infliximab, Pd Perf. I.V. 100 mg	11

2. Combinaisons d'antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique : Pegasys ^{mc} (Roche), peginterféron alfa-2A, Sol. Inj. S.C. (ser), Pegasys ^{mc} RBV (Roche), ribavirine / peginterféron alfa-2A, Trousse, Pegatron ^{mc} (Schering), ribavirine / interféron alfa-2B péguylé, Trousse, Unitron PEG ^{mc} (Schering), interféron alfa-2B péguylé, Pd Inj. S.C.	12
3. Formules nutritives – monomériques	14
4. Médicaments utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente :	14
5. Xeloda ^{mc} (Roche), capécitabine, Co. 150 mg et 500 mg	15
▪ Réévaluation des pansements	15
1. Pansements argent :	15
2. Pansements interface :	16
3. Pansements iode (cadexomère d') :	16
4. Hydrogels :	17
5. Pansements de base :	17
AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS ... 19	
▪ Ajout	19
1. Multihance ^{mc} (Bracco Diagnostics Canada), gadobénate diméglumine, Sol. Inj. I.V. 529 mg/mL (0,5M), 5 mL, 10 mL, 15 mL, 20 mL en format unidose, 50 mL et 100 mL en format multidose.....	19
▪ Ajout d'un médicament avec critère d'utilisation	19
1. Zevalin ^{mc} (Berlex), ibritumomab tiuxetan, Trousse pour inj.	19
▪ Médicaments d'exception – Ajout d'un critère d'utilisation	20
1. Herceptin ^{mc} (Roche), trastuzumab, Pd Perf. I.V. 440 mg	20

Le texte des « Capsules pharmacothérapeutiques » est disponible sur le site Internet du Conseil du médicament, dans la section « Publications », à l'adresse suivante : www.cdm.gouv.qc.ca

Pour tout renseignement supplémentaire :

**Conseil du médicament
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100,
Sainte-Foy (Québec) G1V 4N3
(418) 643-3140**

**LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL
LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS**

▪ **Ajouts**

1. Ferrlecit^{mc} (J.O.I.), complexe de gluconate ferrique-sucrose, sol. inj. I.V. 62,5 mg

Ferrlecit^{mc} est un sel sodique d'un complexe de gluconate ferrique en solution de sucrose pour injection. Il est indiqué pour le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients en hémodialyse chronique qui reçoivent un traitement complémentaire avec l'époétine alfa. La dose recommandée est de 125 mg de fer élémentaire, soit 10 mL de Ferrlecit^{mc}, à administrer par voie intraveineuse. Ce produit peut être administré en perfusion sur une période d'une heure. Il peut également être injecté lentement sans dilution préalable à un débit ne dépassant pas 12,5 mg/min.

La valeur thérapeutique de Ferrlecit^{mc} dans le traitement de l'anémie est reconnue par le Conseil. À propos de l'innocuité, Ferrlecit^{mc} est plus sécuritaire que le fer dextran. Effectivement, celui-ci est susceptible de provoquer des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles alors que Ferrlecit^{mc} est plutôt associé à des réactions anaphylactoïdes non fatales. De plus, les effets indésirables observés durant la perfusion de fer intraveineux sont moins fréquents avec la nouvelle préparation de fer injectable qu'avec le fer dextran. Par ailleurs, le coût par gramme de fer élémentaire est supérieur avec Ferrlecit^{mc}, soit 375 \$, comparativement à 275 \$ pour le fer dextran. Cependant, en raison d'une meilleure innocuité, le Conseil est d'avis que Ferrlecit^{mc} rencontre le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription de Ferrlecit^{mc} sur les listes de médicaments.

2. Lyrica^{mc} (Pfizer), prégabaline, Caps. 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg

La prégabaline est un analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui s'apparente au gabapentin (Neurontin^{mc}, Pfizer et autres). Elle exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. Bien que son mécanisme d'action précis demeure inconnu, la prégabaline freine la libération de plusieurs neurotransmetteurs. Lyrica^{mc} est indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique et à la névralgie post-zostérienne.

Les conclusions des études sont à l'effet que la prégabaline permet de diminuer les douleurs liées à la neuropathie diabétique périphérique et à la névralgie post-zostérienne. La dose de la prégabaline peut être titrée rapidement. L'effet de la prégabaline peut être perçu dès la première semaine et le bénéfice se maintient pendant au moins douze semaines. Les effets indésirables rapportés sont d'intensité légère ou modérée : la prégabaline peut provoquer des étourdissements, de la somnolence, de l'œdème périphérique et un gain de poids. La dose de départ et la dose maximale sont respectivement de 150 mg et 600 mg par jour selon la monographie. À la dose usuelle de 300 mg par jour, qui semble présenter le meilleur rapport bénéfices / effets indésirables, le coût mensuel de traitement est de 139 \$. Ce coût de traitement est supérieur à ceux du gabapentin à la dose de 1 800 mg (117 \$) et de l'amitriptyline (13 \$) mais il est inférieur à celui du gabapentin à la dose de 2 400 mg (157 \$). En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Lyrica^{mc} sur les listes de médicaments.

3. Twinject^{mc} (Paladin), épinéphrine, Sol. Inj. (App) 0,15 mg et 0,3 mg

Twinject^{mc} est un dispositif d'auto-injection contenant deux doses distinctes d'épinéphrine. Il est indiqué pour le traitement d'urgence des réactions allergiques graves (type I), incluant l'anaphylaxie causée par les piqûres et les morsures d'insectes, les allergènes administrés pour l'immunothérapie, certains aliments, le latex, des médicaments ou d'autres allergènes. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'anaphylaxie de cause inconnue (anaphylaxie idiopathique) ou produite par l'exercice et des réactions pseudo-anaphylactiques. La teneur de 0,15 mg est réservée à l'usage pédiatrique alors que la dose de 0,3 mg est utilisée chez les adultes et chez les enfants de plus de 30 Kg. Le Conseil reconnaît l'efficacité de Twinject^{mc} pour le traitement d'urgence des réactions allergiques graves.

La disponibilité de deux doses distinctes d'épinéphrine, dont la première est automatique et la seconde est manuelle, est un avantage notable de Twinject^{mc}. La seconde dose sera administrée lors du même évènement allergique, dix minutes à vingt minutes après la première dose, si les symptômes allergiques persistent et que le patient n'a pas encore reçu de soins médicaux. Le médicament est injecté par voie intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse, à travers les vêtements si nécessaire. La fiabilité du mécanisme de l'auto-injecteur est reconnue par Santé Canada. Par ailleurs, un autre dispositif d'auto-injection d'épinéphrine est actuellement inscrit sur les listes de médicaments. Il s'agit d'EpiPen^{mc}. Lors de l'utilisation de la première dose, toutes les manipulations des auto-injecteurs sont identiques, à l'exception du fait qu'il faut retirer deux capuchons avant d'utiliser Twinject^{mc} alors qu'on doit en enlever un seul pour EpiPen^{mc}. Pour un auto-injecteur, le coût de Twinject^{mc} est équivalent à celui d'EpiPen^{mc}. Son utilisation pourrait cependant engendrer des économies compte tenu que Twinject^{mc} contient deux doses d'épinéphrine. Ainsi, le Conseil a recommandé l'inscription de Twinject^{mc} sur les listes de médicaments.

▪ Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments

1. Viread^{mc} (Gilead), ténofovir disoproxil (fumarate de), Co. 300 mg

Le fumarate de ténofovir disoproxil est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Cette classe de médicaments est fonctionnellement et chimiquement très semblable aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Le ténofovir est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients de 18 ans ou plus. Les données démontrent que la combinaison d'antirétroviraux incluant le ténofovir est d'efficacité au moins semblable à celles d'autres combinaisons d'antirétroviraux de première intention chez des patients infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Cette combinaison semble également présenter un profil d'innocuité conduisant moins souvent à l'abandon du traitement. Ceci s'ajoute aux avantages connus du ténofovir : une posologie unique quotidienne qui réduit les problèmes engendrés par l'oubli d'une dose et favorise l'adhésion au traitement, un faible potentiel d'interactions médicamenteuses étant donné le mode d'élimination du ténofovir et une meilleure innocuité au niveau du profil lipidique et de la lipodystrophie. Les lignes directrices américaines recommandent d'ailleurs une place de première intention au ténofovir. Par contre, et bien que cet agent présente des avantages, il est maintenant l'agent le plus onéreux de sa classe d'antirétroviraux. Le Conseil croit que le coût supplémentaire de Viread^{mc} est justifié par les bénéfices supplémentaires du produit. C'est pourquoi il a recommandé le transfert de Viread^{mc} dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements sans critère d'utilisation.

- **Avis de refus pour la valeur thérapeutique**

- 1. Sativex^{mc} (Bayer), delta-9-tétrahydrocannabinol / cannabidiol, Vap. buccal 27 mg/mL-25 mg/mL**

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), les composants actifs de Sativex^{mc}, sont deux des composants pharmacologiques du cannabis et, tous deux figurent à l'annexe de la loi fédérale réglementant certaines drogues et autres substances. Le THC et son métabolite primaire sont associés à des effets psychoactifs négatifs pouvant produire une dépendance physique et psychologique. Le CBD pourrait atténuer les effets psychoactifs du THC. Sativex^{mc} est indiqué comme traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique en présence de sclérose en plaques chez les adultes. Les données disponibles sur Sativex^{mc} pour le traitement de la douleur chez les personnes souffrant de sclérose en plaques reposent actuellement sur les résultats de deux essais cliniques randomisés et contrôlés avec placebo qui portaient cependant sur de courtes durées de traitement et un petit nombre de sujets. Or, les résultats de ces essais cliniques ne sont pas convaincants pour démontrer l'efficacité du THC-CBD pour le traitement de la douleur chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. En effet, les résultats de l'étude de Wade ne démontraient pas de différence statistiquement significative entre le placebo et le THC-CBD pour soulager la douleur, alors que ceux de l'étude de Rog présentaient une efficacité cliniquement discutable. Des études de plus grande envergure, portant sur un plus grand nombre d'individus et traités pendant une plus longue période de temps sont nécessaires pour démontrer la valeur thérapeutique de Sativex^{mc} chez cette population. Ainsi, le faible niveau de la preuve présentée n'a pas permis au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique de Sativex^{mc}. C'est pourquoi il a recommandé de refuser l'inscription de ce produit sur les listes de médicaments.

- **Avis de refus pour la justesse du prix**

- 1. Ciprallex^{mc} (Lundbeck), escitalopram (oxalate d'), Co. 10 mg et 20 mg**

L'escitalopram est l'énantiomère actif du citalopram (Celexa^{mc}, Lundbeck), un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) utilisé fréquemment pour le traitement de la dépression et inscrit sur les listes de médicaments depuis juillet 1999. L'escitalopram est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur. Il serait le plus sélectif des ISRS et n'aurait que des effets minimes sur le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine. Le Conseil reconnaît l'efficacité de l'escitalopram pour traiter la dépression. Les résultats d'études démontrent qu'il est au moins aussi efficace que les antidépresseurs auxquels il a été comparé. Ses comparateurs les plus proches sont les médicaments de sa classe, les ISRS, et plus particulièrement le citalopram, dont il est l'énantiomère. Quant au coût moyen de traitement par Ciprallex^{mc}, il s'avère plus élevé que le coût moyen remboursé pour chacun des ISRS et pour le citalopram plus particulièrement. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Ciprallex^{mc} sur les listes de médicaments.

- 2. Lipidil^{mc} EZ (Fournier), fénofibrate nanocristallisé, Co. 48 mg et 145 mg**

Le fénofibrate nanocristallisé est une nouvelle formulation de fénofibrate. Le procédé utilisé permet de réduire la taille des particules du médicament à l'échelle du nanomètre afin d'en accroître l'absorption et la biodisponibilité. Ceci permet d'administrer Lipidil^{mc} EZ indépendamment des repas, contrairement aux préparations antérieures qui doivent être prises en mangeant pour augmenter leur biodisponibilité. Lipidil^{mc} EZ est la quatrième formulation de fénofibrate à être mise en marché. Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Lipidil^{mc} EZ comme agent hypolipémiant. La bioéquivalence entre Lipidil^{mc} EZ 145 mg, Lipidil^{mc} Supra 160 mg et Lipidil^{mc}

Micro 200 mg est établie selon les normes de Santé Canada. Le Conseil estime que le plus proche comparateur de Lipidil^{mc} EZ est le fénofibrate micronisé en raison des teneurs disponibles et des doses recommandées. L'avantage clinique que procure Lipidil^{mc} EZ ne justifie pas, de l'avis du Conseil, la différence de coût entre cette nouvelle formulation de fénofibrate et celles déjà inscrites aux listes de médicaments. En effet, le coût de traitement par Lipidil^{mc} EZ est supérieur à celui des autres formulations de fénofibrate. En particulier, l'écart des coûts est plus prononcé avec Lipidil^{mc} Micro, d'autant plus que la méthode du prix le plus bas est nouvellement en vigueur. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Lipidil^{mc} EZ sur les listes de médicaments.

3. Venofer^{mc} (Genpharm), fer saccharose, sol. inj. I.V. 100 mg

Venofer^{mc} est constitué de fer saccharose pour injection et est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie associée à l'hémodialyse. La dose recommandée est de 100 mg de fer élémentaire, soit 5 mL de Venofer^{mc}, injecté lentement par voie intraveineuse durant la dialyse. Il peut également être administré en perfusion intraveineuse sur une période d'au moins quinze minutes ou injecté lentement sans dilution préalable à un débit n'excédant pas 20 mg/min.

La valeur thérapeutique de Venofer^{mc} dans le traitement de l'anémie est reconnue par le Conseil. Aussi, des études cliniques comparatives entre Venofer^{mc} et Ferrlecit^{mc} ont démontré que l'efficacité de ces produits est comparable. Concernant l'innocuité, l'utilisation de Venofer^{mc} et de Ferrlecit^{mc} est plus sécuritaire que celle de fer dextran, la seule préparation de fer parentéral inscrite aux listes de médicaments jusqu'à maintenant. En effet, le fer dextran est susceptible de provoquer des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles. Le profil d'effets indésirables de Venofer^{mc} semble même légèrement plus avantageux que celui de Ferrlecit^{mc}. Quant au coût d'un gramme de fer élémentaire, il est de 275 \$, 375 \$ et 500 \$ pour le fer dextran, Ferrlecit^{mc} et Venofer^{mc}, respectivement. Le Conseil reconnaît le bénéfice lié à l'innocuité que procure Venofer^{mc}. Toutefois, de l'avis du Conseil, le coût supplémentaire de Venofer^{mc} n'est pas justifié par la différence d'innocuité observée entre Venofer^{mc} et Ferrlecit^{mc}. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Venofer^{mc} sur les listes de médicaments en raison de la justesse du prix.

■ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments

1. ADEKs^{mc} (Axcan), multivitamines, Co. Mast., Vit A 4 000 UI – Bêta-carotène 3 mg – Vit D 400 UI et autres et Sol. Orale, Vit A 1 500 UI – Bêta-carotène 1 mg – Vit D 400 UI et autres /mL

ADEKs^{mc} est une préparation de multivitamines disponible en comprimés masticables et en solution orale contenant essentiellement les vitamines A, D, E et K. Sont également contenus dans cette préparation, la vitamine C, le complexe vitaminique B, d'autres vitamines ainsi que du zinc. ADEKs^{mc} a été formulé pour prévenir les carences en l'une ou l'autre des vitamines liposolubles qui peuvent survenir notamment chez les personnes atteintes de fibrose kystique.

Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique d'ADEKs^{mc} pour la prévention et le traitement des carences vitaminiques chez les personnes atteintes de fibrose kystique. ADEKs^{mc} permet de combler les besoins en vitamine A (en considérant l'apport attribuable au précurseur de la vitamine A, la bêta-carotène) et en vitamine D. Le coût de traitement mensuel avec ADEKs^{mc} varie de 9 \$ à 18 \$ selon les besoins.

Compte tenu que la plupart des fabricants qui commercialisent des préparations de multivitamines ont modifié la teneur en vitamine A de leur produit pour s'ajuster aux dernières recomman-

dations émises par l'*Institute of Medicine of National Academies*, les multivitamines en vente libre qui rencontrent les besoins en vitamine A des personnes atteintes de fibrose kystique sont de plus en plus rares. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription d'ADEKs^{mc} Co. Mast. et ADEKs^{mc} Sol. Orale dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour les personnes atteintes de fibrose kystique;**

2. Avandamet^{mc} (GSK), rosiglitazone (maléate de) / metformine (chlorhydrate de), Co. 1 mg-500 mg, 2 mg-500 mg, 2 mg-1 000 mg, 4 mg-500 mg et 4 mg-1 000 mg

Avandamet^{mc} est une association de médicaments pour le traitement du diabète. Il combine la rosiglitazone et la metformine, toutes deux déjà inscrits sur les listes de médicaments. La metformine (Glucophage^{mc}, Aventis et autres) est inscrite dans la section régulière tandis que la rosiglitazone (Avandia^{mc}, GSK) est une thiazolidinedione inscrite dans la section des médicaments d'exception.

Les résultats des études évaluées démontrent que l'administration des deux médicaments dans une même formulation favorise l'adhésion au régime thérapeutique. L'impact sur la fidélité au traitement se traduit par une amélioration du contrôle glycémique telle que démontrée par les valeurs de l'hémoglobine glyquée. Par ailleurs, le coût de traitement, incluant les honoraires du pharmacien, est inférieur avec Avandamet^{mc} comparativement au coût de traitement lorsque la rosiglitazone et la metformine sont prises séparément. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription d'Avandamet^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **chez les personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la metformine et une thiazolidinedione et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois. Les personnes doivent répondre également aux exigences de l'indication reconnue pour le paiement des thiazolidinediones;**

3. Tarceva^{mc} (Roche), erlotinib (chlorhydrate d'), Co. 100 mg et 150 mg

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de type 1 du facteur de croissance épidermique humain (HER1), également appelé récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'EGFR est un récepteur impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire. L'erlotinib est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie. L'efficacité et l'innocuité de l'erlotinib ont été mises en évidence dans le cadre d'une étude randomisée à double insu, contrôlée avec placebo portant chez des personnes qui ont eu un échec à une thérapie de première intention et qui ne sont pas éligibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de deuxième intention. Les résultats de cette étude démontrent que pour le traitement du CPNPC, l'erlotinib offre une efficacité modeste : une amélioration de la survie médiane de deux mois, une augmentation de la survie médiane sans progression de la maladie de deux semaines, une réponse complète chez 0,7 % des patients et, chez plus de la moitié des patients, une réponse indéterminée (17 %) ou absente (38 %). Toutefois, cette efficacité modeste est comparable à celle observée avec le docétaxel en deuxième intention de traitement du CPNPC. Quant au coût de traitement de Tarceva^{mc}, il est de 2 400 \$ par mois, ce qui est comparable au coût du docétaxel en deuxième intention. Cependant, en troisième intention, le coût de l'erlotinib représente un coût additionnel, compte tenu qu'il n'existe actuellement aucun traitement reconnu à ce stade. Pharmacoeconomiquement, l'analyse de minimisation des

coûts montre que les coûts totaux par patient sont un peu moindres avec l'erlotinib comparativement au docétaxel utilisés en deuxième intention. Par contre, lorsque l'erlotinib est comparé au traitement de soutien de troisième intention, il en coûte modérément plus qu'avec le docétaxel, selon le ratio de coût-efficacité incrémentiel par année de vie gagnée obtenu. En conséquence, le Conseil recommande l'inscription de Tarceva^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique chez les personnes**
 - **qui ont eu un échec à une thérapie de première intention et qui ne sont pas éligibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de deuxième intention et**
 - **qui ne présentent pas de métastase cérébrale et**
 - **dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 3 ;**

La durée maximale de chaque autorisation est de trois mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

■ **Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation**

1. Agents biologiques utilisés pour le traitement de la spondylite ankylosante
Enbrel^{mc} (Amgen), étanercept, Pd Inj. S.C. 25 mg,
Remicade^{mc} (Schering), infliximab, Pd Perf. I.V. 100 mg

L'étanercept et l'infliximab sont des médicaments de la classe des agents modulateurs de la réponse biologique. Ils sont tous deux maintenant indiqués pour réduire les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante évolutive. Les résultats des études démontrent l'efficacité de l'infliximab et de l'étanercept pour réduire les symptômes de la spondylite ankylosante ainsi que pour améliorer l'état fonctionnel des patients. L'efficacité s'est maintenue sur une période prolongée pour les deux médicaments. L'effet a été favorable sur plusieurs échelles de mesure spécifiques et validées, de même que sur les marqueurs biologiques inflammatoires. De plus, les données d'imagerie par résonance magnétique confirment ces résultats. Finalement, les résultats d'une étude épidémiologique en situation réelle présentent une amélioration semblable des indices de qualité de vie chez les patients atteints de spondylite ankylosante par rapport aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR). Il s'agit donc d'un avancement pour le traitement de la spondylite ankylosante, maladie pour laquelle les traitements actuels sont particulièrement limités. Quant au coût de traitement de l'étanercept, il est de 17 160 \$ annuellement, ce qui est identique au coût de traitement dans la PAR. Pour l'infliximab, la dose étant un peu plus élevée pour la spondylite ankylosante, le coût pourrait être un peu plus élevé. Des données préliminaires rapportent tout de même l'efficacité de l'infliximab à raison de 3 mg/Kg aux semaines 0, 2 et 6 puis aux huit semaines. Les experts consultés supportent l'usage de cette dose. Les coûts de traitement seraient alors semblables à ceux de la PAR. Notons que ces deux agents, utilisés dans le traitement de la spondylite ankylosante, semblent présenter des ratios de coût-efficacité du même ordre de grandeur que ceux obtenus pour la polyarthrite rhumatoïde, situation faisant l'objet d'un remboursement des agents biologiques. En conséquence, le Conseil a recommandé l'ajout d'une nouvelle indication de paiement pour l'étanercept et pour l'infliximab dans la Liste de médicaments du régime général et l'ajout d'un critère d'utilisation dans la Liste de médicaments—établissements

pour le traitement de la spondylite ankylosante. Les indications de paiement et les critères d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie;**
 - **Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :**
 - **le score au BASDAI;**
 - **le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10);****La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 5 mois.**
 - **Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit**
 - **une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;**
 - ou**
 - **une diminution de 1,5 points ou de 43 % sur l'échelle BASFI;**
 - ou**
 - **un retour au travail;****Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.**

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

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

2. Alertec^{mc} (Shire), modafinil, Co. 150 mg

Le modafinil est un stimulant du système nerveux central actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation pour le traitement symptomatique de l'hypersomnolence diurne accompagnant la narcolepsie ou de l'hypersomnie idiopathique ou post-traumatique. Santé Canada a accordé une nouvelle indication pour le traitement de l'hypersomnolence dans le syndrome d'apnée ou d'hypopnée obstructive du sommeil. Alertec^{mc} est alors indiqué comme adjuvant aux traitements standards par pression positive continue par voie nasale (*CPAP-continuous positive airway pressure*) utilisés avec succès pour traiter l'obstruction sous-jacente, dans les cas où l'hypersomnolence persiste.

L'usage de modafinil offre des bénéfices cliniques chez les personnes souffrant du syndrome d'apnée ou d'hypopnée du sommeil et qui présentent de l'hypersomnolence diurne malgré l'utilisation optimale du *CPAP*. Les résultats des essais démontrent une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo notamment sur l'échelle d'Epworth, une échelle permettant d'évaluer l'impact de l'hypersomnolence diurne dans les activités quotidiennes. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication de paiement pour Alertec^{mc} et d'un critère d'utilisation dans la Liste du régime général et d'un critère d'utilisation dans la Liste de médicaments—établissements. L'indication reconnue et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **le traitement d'appoint de l'hypersomnolence diurne secondaire au syndrome d'apnée ou d'hypopnée du sommeil persistant malgré l'usage d'un appareil à pression positive continue par voie nasale;**

Le Conseil a également étudié la possibilité d'élargir les indications reconnues pour le paiement du modafinil dans le traitement symptomatique de l'hypersomnolence accompagnant différents désordres tels la dystrophie myotonique, la sclérose en plaques et la dépression. Cependant, le faible niveau de la preuve présentée n'a pas permis au Conseil de reconnaître la valeur thérapeutique du modafinil dans ces cas. C'est pourquoi il a recommandé le refus de ces indications sur les listes de médicaments.

3. Avonex^{mc} (Biogen), interféron bêta-1a, Pd Inj. I.M. et Sol. Inj. I.M. (ser), 30 mcg (6 MUI)

L'interféron bêta-1A est une glycoprotéine fabriquée à partir de la technique de l'ADN recombinant. Il ralentit la progression de l'incapacité et réduit la fréquence des poussées cliniques et des lésions cérébrales chez les personnes souffrant de sclérose en plaques (SEP). Avonex^{mc} est actuellement reconnu pour le paiement de la SEP de forme rémittente et pour les patients ayant subi une première poussée clinique aiguë de démyélinisation.

Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique d'Avonex^{mc} dans le traitement de la SEP de forme secondaire progressive avec poussées. Les résultats de l'étude IMPACT démontrent qu'Avonex^{mc} réduit le nombre de poussées. Ce résultat est corroboré par l'imagerie par résonance magnétique. Cependant, l'effet du médicament sur la progression de la maladie est plus mitigé : les résultats du test évaluant la dextérité sont statistiquement significatifs, mais les résultats de tests évaluant la fonction ambulatoire ne le sont pas. Quoique la dose d'interféron bêta-1a évaluée dans l'étude IMPACT soit de 60 mcg par semaine, le Conseil est d'avis que la dose de 30 mcg par semaine est d'efficacité similaire telle que démontrée dans une étude de comparaison de doses. À cette dose, le coût de traitement annuel par Avonex^{mc} est de 16 799 \$. Il est comparable à celui de ses comparateurs, Betaseron^{mc} et Rebif^{mc}. En conséquence, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement et d'un critère d'utilisation soient :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de sclérose en plaques progressive secondaire présentant des poussées cliniques et dont le résultat sur l'échelle EDSS est inférieur à 7;**

Le médecin doit fournir, au début du traitement et à chaque demande ultérieure, les renseignements suivants : nombre de crises par année et résultat sur l'échelle EDSS.

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

Les autorisations sont données à raison de 30 mcg 1 fois par semaine.

4. Gleevec^{mc} (Novartis), imatinib (mésylate d'), Co. et Caps. 100 mg, co. 400 mg

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase ; il inhibe la protéine *bcr-abl* à activité tyrosine kinase. Ce médicament inhibe sélectivement la prolifération des lignées cellulaires porteuses du gène *bcr-abl* et déclenche l'apoptose de ces cellules. L'imatinib est indiqué pour le traitement des patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique. Il est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique Ph+ en crise blastique, en phase d'accélération ou en phase chronique (après l'échec du traitement par l'interféron alfa). Il est aussi indiqué dans le traitement des patients adultes porteurs de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables ou métastatiques. Les résultats des études supportent maintenant une activité de l'imatinib chez les personnes atteints de la leucémie lymphoblastique aiguë Ph+, réfractaire ou récidivante. Malheureusement, la réponse au traitement est de courte durée en raison de la tolérance qui se développe à ce médicament. Quant au coût de traitement, il est très élevé. En conséquence, l'utilisation de l'imatinib ne se justifie qu'en présence d'une perspective de greffe puisque que le succès de cette dernière est accru lorsqu'elle est réalisée lors d'une rémission. C'est pourquoi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Gleevec^{mc} chez les adultes atteints de la leucémie lymphoblastique aiguë Ph+, réfractaire ou récidivante. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **chez les adultes atteints de la leucémie lymphoblastique aiguë avec chromosome de Philadelphie positif, réfractaire ou récidivante et chez qui une transplantation de cellules souches est prévisible;**

La durée maximale de chaque autorisation est de trois mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

■ Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues

- 1. Agents biologiques utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde**
Enbrel^{mc} (Amgen), étanercept, Pd Inj. S.C. 25 mg,
Humira^{mc} (Abbott), adalimumab, Sol. Inj. S.C. (ser) 40 mg,
Remicade^{mc} (Schering), infliximab, Pd Perf. I.V. 100 mg

L'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab sont des médicaments de la classe des agents modulateurs de la réponse biologique. Ils sont tous trois indiqués pour la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave. Conjointement avec un groupe d'experts en rhumatologie, le Conseil a revu les modalités de remboursement des agents biologiques utilisés pour le traitement de la PAR. À l'issue de ces travaux, le Conseil a recommandé des modifications aux indications reconnues pour le paiement et aux critères d'utilisation des agents biologiques pour le traitement de la PAR notamment au regard de l'exigence du léflunomide et des modalités de renouvellement des autorisations. Les indications de paiement et les critères deviennent :

- ◆ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
 et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
 - ou
 - le léflunomide à la dose de 20 mg par jour.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

Les autorisations pour l'infliximab sont données à raison de 3 mg/kg pour 3 doses avec la possibilité d'augmenter la dose à 5 mg/kg après 3 doses ou à la 14^e semaine.

2. Combinaisons d'antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C chronique :

**Pegasys^{mc} (Roche), peginterféron alfa-2A, Sol. Inj. S.C. (ser),
 Pegasys^{mc} RBV (Roche), ribavirine / peginterféron alfa-2A, Trousse,
 Pegatron^{mc} (Schering), ribavirine / interféron alfa-2B péguylé, Trousse,
 Unitron PEG^{mc} (Schering), interféron alfa-2B péguylé, Pd Inj. S.C.**

Pegasys^{mc} est la forme péguylée de l'interféron alfa-2A, le peginterféron alfa-2A, alors que Pegasys^{mc} RBV est l'association de peginterféron alfa-2A avec la ribavirine. Pour sa part, Unitron PEG^{mc} est la forme péguylée de l'interféron alfa-2B et Pegatron^{mc} est l'association de l'interféron alfa-2B péguylé avec la ribavirine. Tous ces produits sont indiqués comme traitement de l'hépatite C chronique. On réserve cependant l'usage des interférons en monothérapie aux personnes chez qui la ribavirine est contre-indiquée. Le Conseil a réévalué certaines données en lien avec la réponse virologique précoce lors d'hépatite C chronique, c'est-à-dire la réponse virologique obtenue à douze semaines. C'est avec l'objectif de se conformer au Consensus canadien de 2004 *Management of Viral Hepatitis* que le Conseil recommande un assouplissement de l'indication pour le paiement. En effet, le consensus précise que les patients présentant une baisse de 1,8 log à 2 log de leur virémie selon un test quantitatif après douze semaines de

traitement, devraient poursuivre leur médicament jusqu'à la 24^e semaine. À ce moment, un deuxième test, qualitatif celui-là, devrait être fait et son résultat déterminera la poursuite ou l'arrêt du traitement. En conséquence, le Conseil a recommandé des modifications aux indications de paiement et aux critères d'utilisation reconnus pour ces médicaments de façon à se conformer au Consensus canadien de 2004 *Management of Viral Hepatitis*.

Les indications de paiement et les critères d'utilisation d'Unitron PEG^{mc} et de Pegasys^{mc} deviennent :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique chez qui la ribavirine est contre-indiquée;
 - soit en présence d'une anémie hémolytique héréditaire (thalassémie et autres);
 - soit en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 35 mL/min).

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 20 semaines. La demande sera renouvelée **si la diminution du VHC-ARN est supérieure ou égale à 1,8 log, après 12 semaines de traitement**. L'autorisation sera alors donnée pour une durée maximale de 12 semaines. La demande sera renouvelée si le VHC-ARN est négatif après 24 semaines de traitement. La durée totale du traitement sera de 48 semaines.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique chez qui la ribavirine est non tolérée;
 - soit chez les personnes qui ont développé une anémie grave sous ribavirine malgré une diminution de la posologie à 600 mg par jour (Hb < 80 g/L ou <100 g/L si comorbidité de type maladie cardiaque athérosclérotique);
 - soit chez les personnes qui ont développé une intolérance grave à la ribavirine : apparition d'une allergie, d'un rash cutané incapacitant ou d'une dyspnée à l'effort invalidante.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 20 semaines. La demande sera renouvelée **si la diminution du VHC-ARN est supérieure ou égale à 1,8 log, après 12 semaines de traitement**. L'autorisation sera alors donnée pour une durée maximale de 12 semaines. La demande sera renouvelée si le VHC-ARN est négatif après 24 semaines de traitement. La durée totale du traitement sera de 48 semaines

Les indications de paiement et les critères d'utilisation de Pegatron^{mc} et de Pegasys^{mc} RBV deviennent :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype autre que 2 ou 3
et
pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes infectées par le VIH de tous génotypes;

La durée totale de l'autorisation est un maximum de 48 semaines. Les autorisations seront accordées selon des modalités différentes en fonction du type de test effectué pour évaluer la réponse au traitement après les 12 premières semaines de traitement.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 20 semaines. À 12 semaines du début du traitement, un test quantitatif ou qualitatif de détection du VHC-ARN est nécessaire pour établir la réponse au traitement.

- Dans le cas d'un test qualitatif, une autre autorisation sera accordée pour terminer le traitement seulement si son résultat est négatif, et ce, pour une période maximale de 28 semaines;
- Dans le cas d'un test quantitatif, une autre autorisation sera accordée pour une période additionnelle maximale de 12 semaines seulement **si le résultat démontre une diminution de la virémie supérieure ou égale à 1,8 log comparativement à la virémie prétraitement**. Par la suite, une autorisation sera accordée pour terminer le traitement seulement si le résultat du VHC-ARN qualitatif à 24 semaines du début du traitement est négatif, et ce, pour une période maximale de 16 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec cette association ribavirine/interféron alfa péguylé,

- n'ont pas obtenu **une baisse de 1,8 log de la virémie à 12 semaines comparativement à la valeur prétraitement**;
- n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après un minimum de 24 semaines de traitement;
- n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement;

ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

3. Formules nutritives – monomériques

Les formules nutritives monomériques sont des produits nutritionnels élémentaires contenant des protéines sous forme d'acides aminés libres et de peptides. Ces protéines hydrolysées sont mieux absorbées et permettent une meilleure tolérance gastro-intestinale. Le Conseil a procédé à la réévaluation des indications reconnues pour le paiement des formules nutritives monomériques. Dans le but de permettre le remboursement des formules nutritives monomériques conformément à leurs indications et pour les personnes atteintes d'un problème de malabsorption grave qui ne comblent pas leurs besoins nutritionnels par l'alimentation, l'indication de paiement qui concerne l'alimentation orale a été modifiée. Elle devient :

- ◆ **pour l'alimentation orale chez les personnes nécessitant des formules nutritives monomériques comme source de nutrition en présence de troubles de maldigestion grave ou de malabsorption grave et pour lesquelles les formules polymériques ne sont pas recommandées ou ne sont pas tolérées.**

Les trois autres indications reconnues pour le paiement demeurent inchangées.

4. Médicaments utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente :

Avonex^{mc} (Biogen), interféron bêta-1a, Pd Inj. I.M. et Sol. Inj. I.M.,
Betaseron^{mc} (Berlex), interféron bêta-1b, Pd Inj.,
Copaxone^{mc} (Teva), glatiramère (acétate de), Pd Inj. S.C. et Sol. Inj. S.C.,
Rebif^{mc} (Serono), interféron bêta-1a, Sol. Inj. S.C.

Les interférons bêta et l'acétate de glatiramère sont des immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques. Actuellement, ils sont tous reconnus pour le paiement de la sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Avonex^{mc} et Rebif^{mc} ont, de plus, une indication reconnue pour le traitement des personnes ayant subi une première poussée clinique aiguë de démyélinisation.

Le Conseil a voulu solutionner la problématique suivante. En effet, les personnes qui sont sous traitement avec un interféron bêta-1a dans le cadre de l'indication reconnue pour le traitement des personnes ayant subi une première poussée clinique aiguë de démyélinisation sont exclues de l'indication reconnue pour la SEP rémittente lorsqu'elles subissent une deuxième poussée clinique plus de deux ans après la première. Or, le Conseil est d'avis d'ajuster le critère de la SEP rémittente afin de corriger la situation. C'est pourquoi, il a recommandé que l'indication reconnue et le critère d'utilisation pour le traitement de la SEP de forme rémittente pour Avonex^{mc}, Betaseron^{mc}, Copaxone^{mc} et Rebif^{mc} soient modifiés comme suit :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente, ayant présenté 2 poussées ou plus de la maladie dans les 2 dernières années et dont le résultat sur l'échelle EDSS est inférieur à 7;

Le médecin doit fournir, au début du traitement et à chaque demande ultérieure, les renseignements suivants : le nombre de crises par année et le résultat sur l'échelle EDSS.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois. Lors de demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique par l'absence de détérioration.

Chez les personnes ayant été préalablement traitées par un interféron bêta-1a dans le cadre du traitement de la première poussée clinique aiguë avec démyélinisation documentée, le délai entre les 2 poussées peut excéder 2 années.

5. Xeloda^{mc} (Roche), capécitabine, Co. 150 mg et 500 mg

Le Conseil a recommandé, dans un but de clarification, de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Xeloda^{mc} dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique. Le Conseil est d'avis de ne pas forcer une chimiothérapie intraveineuse connue pour causer des effets indésirables importants à une personne fragile ou frêle dont la santé est déjà compromise. L'indication reconnue et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première intention administrée en **stade avancé** ou métastatique à **moins d'une contre-indication à l'administration de celle-ci**;

■ Réévaluation des pansements

Après consultation auprès de professionnels de la santé impliqués dans le soin des plaies, le Conseil a procédé à l'évaluation des nouvelles demandes d'inscription de pansements et à la révision des indications actuellement reconnues pour le paiement de certains pansements. Le Conseil a fait des recommandations en soulignant que l'usage des pansements ne doit pas se substituer à une organisation adéquate de soins de plaies.

1. Pansements argent :

Il est reconnu que le traitement topique des plaies complexes permet de limiter l'usage des antibiotiques systémiques et ainsi de limiter ou de ralentir le développement de résistances aux antibiotiques. Par ailleurs, il y a actuellement une émergence de la résistance à la mupirocine topique et à l'acide fusidique topique appliqués sur des plaies complexes. L'utilisation des pansements d'argent sur des plaies colonisées constitue donc une option pour le traitement de telles plaies, au même titre que les pansements d'iode.

Le Conseil a reconnu que l'accessibilité à ce type de pansement est essentielle dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques et il a recommandé l'inscription des pansements Acticoat brûlures^{mc} (S.& N.) et Contreet Foam^{mc} Adhesive (Coloplast) dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général ainsi que sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation reconnu, sous la nouvelle dénomination commune « pansement argent ». L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves (affectant le tissu sous-cutané) avec colonisation critique par au moins un agent pathogène, documentée par une culture bactérienne sur fond de plaie débridée. La demande est autorisée pour une période maximale de 12 semaines;**

La colonisation critique est définie par la présence d'au moins un agent pathogène, documentée par une culture, dans une plaie grave et qui présente les signes cliniques suivants : un exsudat augmenté, un tissu de granulation friable, une stagnation dans le processus de cicatrisation, une odeur accentuée, une douleur accentuée et une inflammation de moins de 2 cm de la bordure. La colonisation critique d'une plaie chronique, si elle perdure, peut conduire à l'infection de la plaie chronique avec des signes ou symptômes systémiques.

Le Conseil n'a pas recommandé l'inscription des pansements Acticoat absorbant^{mc}, Acticoat Moisture Control^{mc}, Acticoat 7^{mc} et Contreet Foam^{mc} Non Adhesive. Il est d'avis que Acticoat absorbant^{mc} et Acticoat Moisture Control^{mc} ne sont pas des choix appropriés; en effet, aucune étude n'a étudié l'efficacité de ces pansements. Leur coût est également plus élevé que celui de l'association du pansement Acticoat^{mc} avec un pansement mousse ou un pansement alginate selon le cas. Quant au pansement Acticoat 7^{mc}, aucune étude ne démontrant son efficacité et son effet prolongé, les membres n'ont pu dégager de bénéfice clinique justifiant le coût élevé de ce produit. Enfin, le coût des pansements Contreet Foam^{mc} Non Adhesive est supérieur au coût des pansements Contreet Foam^{mc} Adhesive approximativement de même grandeur et aucun bénéfice clinique ne justifie la différence de coût observée.

2. Pansements interface :

Le Conseil a étudié les produits Mepitel^{mc} qui sont des pansements interface enduits de silicone. Ils se placent entre le pansement thérapeutique et la plaie, pour permettre le retrait sans douleur et sans traumatisme du pansement secondaire absorbant. Le Conseil reconnaît l'utilité des pansements interface dans le cas des brûlures très douloureuses. Les résultats d'études démontrent de façon statistiquement significative que l'usage de Mepitel^{mc} permet de diminuer la douleur occasionnée par les brûlures lors des changements de pansements.

Ainsi, le Conseil a recommandé l'inscription des pansements Mepitel^{mc} (Mölnlycke) dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements, sous la nouvelle dénomination commune « pansement interface ». L'indication reconnue pour le paiement est :

- ◆ **pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses;**

3. Pansements iode (cadexomère d') :

Le Conseil a révisé l'indication reconnue pour le paiement des pansements Iodosorb^{mc}. Il reconnaît que le pansement Iodosorb^{mc} peut être utilisé en première ligne dans le traitement des plaies colonisées et très exsudatives. Cependant, le Conseil déplore le fait qu'en pratique, Iodosorb^{mc} soit parfois utilisé avec une mousse, ou dilué avec le gel Intrasite^{mc}. Il rappelle donc que

pour un effet optimal, le produit Iodosorb^{mc} doit en tout temps être utilisé seul, sans gel, avec un pansement simple comme une gaze stérile ainsi qu'une protection sur la peau environnante.

Il est reconnu que le traitement topique des plaies complexes permet de limiter l'usage des antibiotiques systémiques et ainsi de limiter ou de ralentir le développement de résistances aux antibiotiques. Par ailleurs, il y a actuellement une émergence de la résistance à la mupirocine topique et à l'acide fusidique topique appliqués sur des plaies complexes. À l'instar des pansements d'argent, l'utilisation des pansements de cadexomère d'iode sur des plaies colonisées constitue une option pour le traitement de telles plaies. Le Conseil est d'avis que le pansement de cadexomère d'iode, Iodosorb^{mc}, peut avoir la même indication reconnue pour le paiement et le même critère d'utilisation que le pansement d'argent Acticoat^{mc} puisqu'il vise également le traitement de plaies colonisées. Il revient alors au praticien de choisir le produit qui convient le mieux pour son patient, en tenant compte de sa condition médicale et des mises en garde concernant l'usage prolongé des pansements d'iode, comme par exemple en présence d'insuffisance rénale chronique ou de certains problèmes thyroïdiens.

Ainsi, le Conseil a recommandé que l'indication de paiement et le critère d'utilisation d'Iodosorb^{mc} (S.& N.) soient modifiés. Ils deviennent :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de brûlures graves ou de plaies chroniques graves (affectant le tissu sous-cutané) avec colonisation critique par au moins un agent pathogène, documentée par une culture bactérienne sur fond de plaie débridée. La demande est autorisée pour une période maximale de 12 semaines;**

La colonisation critique est définie par la présence d'au moins un agent pathogène, documentée par une culture, dans une plaie grave et qui présente les signes cliniques suivants : un exsudat augmenté, un tissu de granulation friable, une stagnation dans le processus de cicatrisation, une odeur accentuée, une douleur accentuée et une inflammation de moins de 2 cm de la bordure. La colonisation critique d'une plaie chronique, si elle perdure, peut conduire à l'infection de la plaie chronique avec des signes ou symptômes systémiques.

4. Hydrogels :

Les hydrogels ont la capacité d'équilibrer le niveau d'hydratation des tissus sur lesquels ils sont appliqués. Ils sont indiqués dans le traitement des plaies nécrotiques et dans le soin des plaies aiguës ou chroniques peu ou pas exsudatives. Ils apportent l'humidité propice à l'autolyse et favorisent la détersion et la cicatrisation.

En juin 2004, le Conseil a recommandé de retirer des listes de médicaments les gels amorphes Nu-Gel^{mc} (J.&J.) et Tegagel^{mc} (3M Canada), contenant du méthylparabène et du propylparabène comme agent de conservation, en raison de leur pouvoir allergisant. Une revue de la documentation scientifique a confirmé que des cas de dermatite allergique aux parabènes ont été rapportés. Cependant les hydrogels sont utiles dans le débridement de la nécrose noire sèche et de la fibrine adhérente. Or, la nécrose noire sèche doit être retirée rapidement, car elle prédispose à l'infection. Lorsqu'un gel contenant des parabènes est appliqué sur de la nécrose, il pénètre très peu ou pas le tissu et l'absorption des parabènes est très limitée.

En conséquence, le Conseil a recommandé le maintien de l'inscription des gels amorphes contenant des parabènes.

5. Pansements de base :

Le Conseil rappelle que depuis le 19 octobre 2005, les pansements de base (pansement à îlot central, pansement de fibre d'alginate, pansement de chlorure de sodium, pansement hydrocol-

loïde, pansement hydrofibre, pansement de mousse hydrophile et pansement multicouche), ayant des indications de paiement communes, sont soumis au processus d'autorisation par groupe de médicaments. Cela permet de faire des changements de thérapie sans soumettre de multiples demandes d'autorisation à la RAMQ.

**AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA
LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS**

Février 2006

▪ **Ajout**

1. **Multihance^{mc} (Bracco Diagnostics Canada), gadobénate diméglumine, Sol. Inj. I.V. 529 mg/mL (0,5M), 5 mL, 10 mL, 15 mL, 20 mL en format unidose, 50 mL et 100 mL en format multidose**

Multihance^{mc} est un agent paramagnétique indiqué pour une utilisation intraveineuse chez les adultes et les enfants de deux ans ou plus, à titre d'agent de contraste pour les épreuves d'imagerie par résonance magnétique du système nerveux central (cerveau, moelle épinière et structures avoisinantes). Son efficacité diagnostique est équivalente voire même supérieure aux autres agents de contraste de la même classe, dans le diagnostic de pathologies cérébrales, incluant les lésions malignes et les métastases. Dans le cadre d'une évaluation antérieure, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de Multihance^{mc} pour ces indications. Les nouvelles données étudiées ont démontré la contribution de Multihance^{mc} au diagnostic de pathologies hépatiques, tant pour les lésions primaires que secondaires. Comme les agents de contraste en imagerie par résonance magnétique sont principalement utilisés lors d'investigation du système nerveux central et du foie, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Multihance^{mc} comme agent diagnostique pancorporel. De plus, son coût se compare aux autres agents de contraste actuellement utilisés. En conséquence, le Conseil recommande l'inscription de Multihance^{mc} sur la Liste de médicaments—établissements.

▪ **Ajout d'un médicament avec critère d'utilisation**

1. **Zevalin^{mc} (Berlex), ibritumomab tiuxetan, Trousse pour inj.**

L'ibritumomab tiuxetan est actuellement le seul agent de radio-immunothérapie commercialisé au pays. Il consiste en un anticorps monoclonal murin de type IgG kappa anti-CD20, l'ibritumomab, couplé par liaison covalente au tiuxetan (chélateur) lequel présente une forte affinité pour le yttrium (⁹⁰Y), un radio-isotope. Le tout forme un radio-immunoconjugué, l'ibritumomab tiuxetan-⁹⁰Y (IT-⁹⁰Y), indiqué dans le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B porteuses de l'antigène CD20 (CD20+) de faible malignité, folliculaire, récurrent ou réfractaire, et du LNH folliculaire réfractaire au rituximab. Chez les patients atteints de LNH de faible malignité ou folliculaire, récurrent ou réfractaire et qui n'ont jamais reçu de rituximab, les résultats d'études comparatives démontrent un taux de réponse globale statistiquement supérieur chez les sujets traités à l'IT-⁹⁰Y comparativement à celui de sujets ayant reçu le rituximab. Cependant, ces données ne se reflètent pas sur des indicateurs secondaires dont la pertinence clinique est importante. En fait, aucune différence significative n'a été révélée pour ces indicateurs entre l'IT-⁹⁰Y et le rituximab, que ce soit la durée médiane de la réponse, le délai médian sans progression de la maladie ou le temps médian avant un prochain traitement. En conséquence, le Conseil considère le niveau de preuve insuffisant pour reconnaître la valeur thérapeutique de Zevalin^{mc} chez les personnes atteintes de LNH de faible malignité ou folliculaire, récurrent ou réfractaire et qui n'ont jamais reçu de rituximab. Dans le cas des personnes atteintes d'un LNH folliculaire réfractaire au rituximab, ces dernières auraient, dans le meilleur des scénarios, 74 % de chance de répondre à un traitement de radio-immunothérapie avec l'IT-⁹⁰Y. En fait, puisqu'aucune autre option ne se présente pour eux, l'IT-⁹⁰Y leur permet de prolonger la vie en stade en rémission pour une période variable. C'est pourquoi, le Conseil a recom-

mandé l'inscription de Zevalin^{mc} à la Liste de médicaments—établissements avec le critère d'utilisation suivant :

◆ **pour le traitement du LNH folliculaire réfractaire au rituximab;**

▪ **Médicaments d'exception – Ajout d'un critère d'utilisation**

1. Herceptin^{mc} (Roche), trastuzumab, Pd Perf. I.V. 440 mg

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2). Actuellement, Herceptin^{mc} est inscrit sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation soit pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER-2, en association à la chimiothérapie.

Les résultats publiés de l'analyse combinée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 et de l'étude HERA convergent tous dans le même sens. Les résultats des études supportent l'énoncé à l'effet que le trastuzumab ajouté à la chimiothérapie (analyse combinée) ou après la chimiothérapie (étude HERA) et administré pendant une année, augmente la durée de vie sans maladie et diminue les récurrences. Cependant, l'impact sur la survie globale semble plus mitigé. Les résultats de l'analyse combinée démontrent une différence en valeur absolue variant de 2,6 % à 4,8 % entre les deux traitements selon la durée du suivi alors que la différence n'est pas statistiquement significative dans l'étude HERA. C'est pourquoi le Conseil reconnaît particulièrement la valeur thérapeutique du trastuzumab administré en concomitance et dans une moindre mesure, administré de façon séquentielle.

En regard de l'innocuité, les résultats des analyses démontrent de façon significative que le trastuzumab ajouté à la chimiothérapie, et en particulier lors des protocoles à base d'anthracycline, augmente le risque de cardiotoxicité, incluant les insuffisances cardiaques congestives symptomatiques. L'incidence des insuffisances cardiaques symptomatiques est d'environ 3 % chez les femmes qui ont toléré le médicament pendant un an.

L'usage optimal du trastuzumab repose sur l'identification précise des patientes ayant une surexpression du récepteur HER-2. À cet égard, l'évaluation du statut HER-2 est primordiale. Or, la détermination de l'expression de ce récepteur par immunohistochimie est imparfaite et comporte un taux de faux positifs variant de 5 % à 20 % selon les contrôles de qualité de ce test dans les études. La détermination de l'amplification du récepteur déterminée par un résultat positif par la technique de FISH est la technique de choix, mais selon les informations disponibles, elle n'est pas accessible de routine au Québec présentement. Il y a donc une possibilité que le médicament soit administré à des femmes dont le statut HER-2 est faussement positif, avec les risques de cardiotoxicité et les coûts associés que cela comporte. L'accessibilité aux tests constitue un prérequis à l'utilisation judicieuse du trastuzumab.

Le coût annuel du trastuzumab est fonction du poids : il est de 39 027 \$ pour une patiente de 60 kg et de 42 280 \$ pour une patiente de 65 kg. Le Conseil est d'avis que les dépenses imputées au budget pour les médicaments des établissements pour les trois premières années pourraient atteindre près de 90 M\$, somme à laquelle il faudrait ajouter le coût attribuable à l'augmentation de l'usage des tests pour la détermination du statut HER-2. Sur une base annuelle, le coût estimé de Herceptin^{mc} représente une augmentation importante du budget actuel des médicaments des établissements. Il est cependant permis de croire que les cas de récurrences évitées par l'usage du médicament permettront de réduire à plus long terme l'impact budgétaire global du trastuzumab.

Ainsi le Conseil reconnaît particulièrement la valeur thérapeutique du trastuzumab administré en concomitance avec la chimiothérapie adjuvante dans le cadre du cancer du sein de stade précoce et dans une moindre mesure, lorsqu'administré de façon séquentielle à celle-ci. La justesse du prix est difficile à établir, car l'étude pharmacoéconomique finale n'est toujours pas disponible et il s'agit d'un médicament avec un impact économique majeur. Néanmoins, le Conseil recommande d'ajouter à Herceptin^{mc} un critère d'utilisation reconnu dans la Liste de médicaments—établissements. Le critère d'utilisation est le suivant :

- ◆ **pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2 positif, chez les femmes**
 - avec une atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais avec une tumeur d'au moins 1 cm (stade \geq T1c) et
 - qui ont une fraction d'éjection du ventricule gauche normale (FEVG \geq 55 %);

Le trastuzumab peut être administré en concomitance ou à la suite d'une chimiothérapie adjuvante reconnue. La durée maximale de traitement est de 52 semaines.

Le texte des « Capsules pharmacothérapeutiques » est disponible sur le site Internet du Conseil du médicament, dans la section « Publications », à l'adresse suivante : www.cdm.gouv.qc.ca

Pour tout renseignement supplémentaire :

**Conseil du médicament
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100,
Sainte-Foy (Québec) G1V 4N3
(418) 643-3140**