

CAPSULES PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES

Juin 2006

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL et LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	3
▪ Ajouts.....	3
Lipidil ^{MC} EZ (Solvay), fénofibrate (nanocristallisé)	3
Trelstar ^{MC} et Trelstar ^{MC} LA (Paladin), triptoréline (pamoate de).....	3
▪ Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments	3
Métadol ^{MC} (Phmscience), méthadone (chlorhydrate de) en comprimés	3
Videx ^{MC} EC (B.-M.S.), didanosine	4
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique	4
Advicor ^{MC} (Oryx), niacine / lovastatine	4
Raptiva ^{MC} (Serono), efilizumab	5
▪ Avis de refus pour la justesse du prix	5
Levemir ^{MC} (N.Nordisk), insuline détémir	5
PhosLo ^{MC} (Prempharm), calcium (acétate de).....	6
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments.....	6
Aclasta ^{MC} (Novartis), zolédronique (acide)	6
Adderall XR ^{MC} (Shire), amphétamine (sels mixtes d')	7
Sensipar ^{MC} (Amgen), cinacalcet (chlorhydrate de).....	8
▪ Médicaments d'exception – Ajout de nouvelles indications de paiement et de nouveaux critères d'utilisation.....	9
Gleevec ^{MC} (Novartis), imatinib (mésylate d'), LLA Ph+ <i>de novo</i>	9
Gleevec ^{MC} (Novartis), imatinib (mésylate d'), Tumeurs stromales gastro-intestinales	10
▪ Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues	10
Agents biologiques pour le traitement de l'arthrite juvénile et de l'arthrite psoriasique.....	10
Enbrel ^{MC} (Amgen), étanercept	10
Remicade ^{MC} (Schering), infliximab.....	10
Agents biologiques utilisés pour le traitement de la spondylite ankylosante	11
Enbrel ^{MC} (Amgen), étanercept	11
Remicade ^{MC} (Schering), infliximab.....	11
Humira ^{MC} (Abbott), adalimumab	11
Lantus ^{MC} (Aventis), insuline glargine.....	12
Médicaments pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention.....	12
Concerta ^{MC} (J.O.I.), méthylphénidate (chlorhydrate de).....	12
Strattera ^{MC} (Lilly), atomoxétine (chlorhydrate d').....	12
Tarceva ^{MC} (Roche), erlotinib (chlorhydrate d')	13

▪ Avis concernant l'application de la méthode du prix le plus bas.....	14
Lévothyroxine sodique	14
AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	15
▪ Avis de refus pour la justesse du prix	15
Zemplar ^{MC} (Abbott), paricalcitol	15

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**

▪ **Ajouts**

Lipidil^{MC} EZ (Solvay), 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. La valeur thérapeutique de Lipidil^{MC} EZ comme agent hypolipémiant est reconnue par le Conseil. Par ailleurs, le fabricant a soumis de nouveaux prix qui sont inférieurs à ceux du fénofibrate micronisé (Lipidil^{MC} Micro et autres) pour lequel la méthode du prix le plus bas s'applique. Ainsi le coût de traitement mensuel avec Lipidil^{MC} EZ est moins élevé que celui de toutes les autres formulations de fénofibrate. Le Conseil considère que Lipidil^{MC} EZ rencontre maintenant le critère de la justesse du prix. C'est pourquoi il a recommandé l'inscription de Lipidil^{MC} EZ sur les listes de médicaments.

Trelstar^{MC} et Trelstar^{MC} LA (Paladin), triptoréline (pamoate de)
Susp. Inj. I.M. 3,75 mg et 11,75 mg

La triptoréline est un agoniste de la LHRH destiné au traitement du cancer avancé de la prostate. Il s'agit d'une formulation retard s'administrant en injection intramusculaire à raison de 3,75 mg à chaque mois ou de 11,25 mg aux trois mois. Cet agent partage les propriétés pharmacologiques des autres médicaments de sa classe. Des études comparent l'efficacité de la triptoréline à celle du leuprolide. Les résultats confirment que la triptoréline permet l'obtention d'un niveau de castration (concentration sérique de testostérone inférieure ou égale à 500 ng/L) comparable à celui du leuprolide, conformément aux recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* à l'égard du traitement hormonal requis chez les hommes atteints d'un cancer prostatique. Un autre essai démontre l'équivalence pharmacodynamique entre la formulation de triptoréline 3,75 mg injectée aux 28 jours pendant trois mois et d'une dose de 11,25 mg aux trois mois. Le coût annuel d'un traitement avec l'une ou l'autre des présentations de Trelstar^{MC} s'avère identique à celui de l'agoniste de la LHRH le moins onéreux. En conséquence, le Conseil est d'avis que la triptoréline rencontre les critères de la valeur thérapeutique et de la justesse du prix et a recommandé l'inscription de Trelstar^{MC} sur les listes de médicaments.

▪ **Transfert à la section régulière de la Liste de médicaments**

Métadol^{MC} (Phmscience), méthadone (chlorhydrate de) en comprimés
Co. 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg

La méthadone est un analgésique opiacé synthétique possédant un mécanisme d'action s'apparentant à celui de la morphine. Elle est un agoniste puissant des récepteurs μ , δ et κ ainsi qu'un antagoniste puissant des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), tous impliqués dans la modulation de la douleur. La méthadone possède des propriétés analgésiques et sédatives et peut être utilisée lors du sevrage ou du maintien chez les personnes dépendantes aux opia-

cés. Les comprimés sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour en réserver l'usage au traitement de la douleur cancéreuse ou chronique et non pour la toxicomanie. D'ailleurs, les lignes directrices émises conjointement par le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec recommandent l'utilisation de la solution de méthadone chez les toxicomanes dans un cadre très précis. On souligne que les comprimés ne doivent pas être utilisés chez ces personnes, sauf dans des situations très exceptionnelles.

Compte tenu qu'il existe des modalités rigoureuses quant à la prescription et la distribution de la méthadone conformément aux exigences de Santé Canada et que les médecins et pharmaciens impliqués dans le traitement de la toxicomanie doivent respecter les lignes directrices, il appert que le processus habituel concernant les médicaments d'exception n'est pas nécessaire. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le transfert des comprimés de méthadone à la section régulière de la Liste de médicaments du régime général et de retirer le critère d'utilisation sur la Liste de médicaments—établissements.

Videx^{MC} EC (B.-M.S.), didanosine
Caps. Ent. 125 mg, 200 mg, 250 mg et 400 mg

La didanosine est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Videx^{MC} EC est une formulation dans laquelle la didanosine est protégée contre les acides gastriques grâce au revêtement entérique des granules contenus dans chaque capsule. Il est inscrit dans la section des médicaments d'exception depuis février 2003 pour le traitement des patients présentant une interaction médicamenteuse ou une intolérance digestive lors de la prise de la formulation régulière de didanosine. Le fabricant a avisé le Conseil qu'il abandonne la fabrication et la distribution des comprimés Videx^{MC}. Le Conseil déplore le fait que la formulation régulière de didanosine soit discontinuée, ce qui entraîne une augmentation de coût qui aurait pu être évitée. Cependant, puisqu'il n'est pas souhaitable de modifier une thérapie efficace et qu'il faut s'assurer du plus faible taux de résistance virale possible chez la population traitée avec les antirétroviraux, le Conseil a recommandé le transfert de Videx^{MC} EC à 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**

Advicor^{MC} (Oryx), niacine / lovastatine
Co. L.A. 500 mg-20 mg et 1 000 mg-20 mg

Advicor^{MC} est une association de médicaments hypolipémiants de classes différentes. Il combine la niacine à libération prolongée (Niaspan^{MC}, Oryx) et la lovastatine (Mevacor^{MC}, Merck et autres), toutes deux déjà inscrites sur les listes de médicaments. Advicor^{MC} est indiqué pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte, chez des patients traités par la lovastatine qui ont besoin d'une plus grande réduction des triglycérides sériques ou d'une augmentation des taux de HDL-C, ainsi que chez des patients traités par la niacine à libération prolongée qui ont besoin d'une plus grande réduction des taux de LDL-C. Advicor^{MC} ne doit pas être administré dans le cadre d'un traitement de première intention, car la dose doit être déterminée par l'ajustement préalable de la posologie de chaque composante.

Les résultats des études cliniques démontrent qu'une dose de 1 000 mg-20 mg d'Advicor^{MC} permet une augmentation significative des taux de HDL-C. Cependant, cette combinaison possède une puissance limitée pour abaisser les taux de LDL-C et s'avère moins efficace que les statines à doses élevées en monothérapie. Or, les patients dont le profil lipidique requiert l'administration d'une association d'hypolipémiants ont généralement besoin d'une réduction

substantielle des taux de LDL-C. L'administration concomitante de niacine à libération prolongée et d'une faible dose de lovastatine est donc peu attrayante. De fait, les statistiques de la RAMQ révèlent très peu de personnes utilisent cette combinaison actuellement. Par ailleurs, Santé Canada a fixé la dose maximale quotidienne d'Advicor^{MC} à 1 000 mg-20 mg en raison d'une préoccupation au regard de l'innocuité du médicament. En conséquence, le Conseil juge que l'association de niacine à libération prolongée et de lovastatine dans un même comprimé à ces doses est peu utile sur le plan clinique et considère qu'Advicor^{MC} ne rencontre pas le critère de la valeur thérapeutique. C'est pourquoi il a recommandé de refuser l'inscription de ce produit sur les listes de médicaments.

Raptiva^{MC} (Serono), efalizumab
Sol. Inj. S.C. 150 mg

L'efalizumab est un anticorps monoclonal recombinant indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez les adultes qui sont candidats pour un traitement systémique ou une photothérapie. L'efficacité de l'efalizumab a été mesurée à l'aide de l'échelle PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Le PASI est une échelle d'appréciation conçue pour évaluer l'ampleur du psoriasis et le degré d'érythème, de desquamation et d'épaisseur des lésions. Les données scientifiques étudiées par le Conseil indiquent que l'efalizumab est plus efficace que le placebo, sur une courte période de temps, pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement et chez ceux qui n'ont pas répondu à des traitements antérieurs. Toutefois, aucune étude ne compare l'efficacité de l'efalizumab à celle des autres traitements systémiques utilisés pour traiter cette maladie et qui sont remboursés dans le cadre du régime général d'assurance médicaments. Finalement, les données d'efficacité à long terme ne sont pas disponibles pour l'instant, ne permettant donc pas de valider le maintien de l'efficacité du produit sur une période supérieure à 24 semaines. En conséquence, le Conseil n'est pas en mesure de statuer sur la valeur thérapeutique et c'est pourquoi il a recommandé le refus de l'inscription de Raptiva^{MC} sur les listes de médicaments.

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

Levemir^{MC} (N.Nordisk), insuline détémir
Sol. Inj. S.C. 100 U/mL (3 mL)

L'insuline détémir est un analogue soluble de l'insuline humaine à action prolongée produit par la technologie de l'ADN recombinant. La molécule comporte une chaîne latérale d'acides gras libres qui se lie à l'albumine humaine au point d'injection sous-cutané pour assurer son effet prolongé. Levemir^{MC} est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline à action prolongée, en association avec une insuline prandiale, pour maintenir l'homéostasie glucidique normale.

Les conclusions des études sont à l'effet que l'insuline détémir est d'efficacité comparable à celle de l'insuline à action intermédiaire NPH quant au contrôle glycémique global démontré par les résultats sur l'hémoglobine glyquée. Chez les personnes diabétiques de type 1 et de type 2, l'insuline détémir réduit davantage les variations intra-individuelles de la glycémie à jeun et elle entraîne moins de gain de poids que l'insuline NPH. Chez les diabétiques de type 1, elle provoque moins d'épisodes d'hypoglycémie nocturne, mais cet avantage de la détémir sur l'insuline NPH n'a pas été démontré dans les études réalisées chez les diabétiques de type 2. Au regard de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies globales, les résultats de la plupart des études démontrent que l'insuline détémir est comparable à l'insuline NPH. Par ailleurs, le Conseil a reconnu que les bénéfices de l'insuline glargine se situent au niveau du risque d'hypoglycémies, et particulièrement pour les épisodes nocturnes. Aucune donnée scientifique

comparant l'insuline détémir à l'insuline glargine n'est disponible. C'est pourquoi le Conseil n'a pu retenir l'insuline glargine comme comparateur. Le coût de l'insuline détémir est de 109,86 \$ pour un format de cinq cartouches contenant chacune 300 UI d'insuline. Ainsi le coût de l'insulinothérapie basale avec l'insuline détémir est trois fois plus élevé que celui de l'insuline intermédiaire NPH. Quoique le Conseil reconnaisse la valeur thérapeutique de l'insuline détémir, les bénéfices cliniques supplémentaires de Levemir^{MC} sont modestes et insuffisants pour justifier cette différence de coût. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Levemir^{MC} sur les listes de médicaments.

**PhosLo^{MC} (Prempharm), calcium (acétate de)
Co. 667 mg**

L'acétate de calcium est un agent chélateur qui se lie au phosphore d'origine alimentaire pour former le phosphate de calcium, un complexe insoluble éliminé par la suite dans les selles. L'acétate de calcium est hautement soluble au pH neutre. Cette caractéristique lui confère un grand pouvoir de chélation du phosphore. PhosLo^{MC} est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie dans les cas d'insuffisance rénale chronique au stade ultime. Le Conseil reconnaît l'efficacité de PhosLo^{MC} comme chélateur du phosphore dans cette indication. De l'avis du Conseil, son comparateur le plus approprié est le carbonate de calcium, dont l'utilisation est très répandue chez la clientèle insuffisante rénale. Ces deux sels de calcium sont d'efficacité semblable pour diminuer la phosphorémie, à une dose exprimée en calcium élémentaire environ deux fois moins élevée pour l'acétate de calcium. Le traitement avec PhosLo^{MC} permet donc l'administration d'une plus faible quantité de calcium élémentaire. Toutefois, plusieurs essais cliniques ne montrent pas une incidence moins élevée d'hypercalcémie avec l'acétate de calcium comparativement au carbonate de calcium. Par surcroît, le coût de traitement mensuel avec PhosLo^{MC} est environ quinze fois plus élevé que le coût de traitement avec le carbonate de calcium. En conséquence, le Conseil ne reconnaît pas la justesse du prix de PhosLo^{MC} et a recommandé le refus de son inscription sur les listes de médicaments.

▪ **Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments**

**Aclasta^{MC} (Novartis), zolédronique (acide)
Sol. Perf. I.V. 5 mg/100 mL**

L'acide zolédronique est un bisphosphonate azoté inhibant la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Son action sélective sur l'os minéralisé explique qu'il empêche la résorption osseuse sans nuire à la minéralisation ni altérer les propriétés mécaniques de l'os. L'acide zolédronique est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception et sur la Liste de médicaments—établissements sous le nom commercial de Zometa^{MC} Pd Inj. 4 mg, pour le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale et pour la prévention des événements osseux chez les personnes présentant un cancer du sein ou un myélome multiple. L'acide zolédronique commercialisé sous le nom Aclasta^{MC} est indiqué pour le traitement des patients atteints de la maladie de Paget.

Les données d'efficacité démontrent qu'une perfusion unique de 5 mg d'acide zolédronique est plus efficace pour réduire les concentrations de phosphatases alcalines sériques (PAS) chez les personnes atteintes de la maladie de Paget que 30 mg par jour de risédronate administré durant 60 jours. À six mois, la proportion de personnes sans récurrence est supérieure avec l'acide zolédronique qu'avec le traitement par le risédronate. De plus, l'effet du traitement par l'acide zolédronique est plus rapide et il se maintient jusqu'à un an après la dose. Les données de qualité de vie démontrent que l'acide zolédronique apporte un meilleur soulagement de la douleur que le risédronate. Tout comme les autres bisphosphonates, il n'existe pas de donnée d'efficacité portant sur les fractures et les compressions nerveuses au regard de l'acide zolédronique. Cependant, la corrélation entre la concentration de PAS et l'efficacité clinique est documentée. Le coût de traitement avec l'acide zolédronique est similaire à celui de son principal comparateur, le risédronate. Il est moindre que celui du pamidronate et supérieur à celui de l'alendronate. Concernant ce dernier, le Conseil est d'avis que les avantages de l'acide zolédronique au niveau de l'innocuité et de l'observance justifient la différence de coût. Ainsi le Conseil considère qu'Aclasta^{MC} rencontre les critères de la valeur thérapeutique et de la justesse du prix. L'acide zolédronique est déjà commercialisé sous le nom de Zometa^{MC} et est assujéti à des indications reconnues pour le paiement. Ainsi, afin d'éviter l'usage de l'acide zolédronique pour des utilisations qu'il n'a pas reconnues, le Conseil a recommandé l'inscription d'Aclasta^{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 de la maladie de Paget;**

Adderall XR^{MC} (Shire), amphétamine (sels mixtes d')
Caps. L.A. 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg¹

Adderall XR^{MC} est une préparation de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée indiquée pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant. L'une des composantes d'Adderall XR^{MC}, la dexamphétamine, existe depuis plusieurs années et est inscrite sur la Liste de médicaments sous forme de comprimé à libération immédiate (Dexedrine^{MC}) et de capsule à libération prolongée (Dexedrine^{MC} Spansule). Adderall XR^{MC} a démontré une bonne efficacité sur les éléments mesurés. Cependant, les données permettant la comparaison avec l'actuelle formulation prolongée de dexamphétamine ne sont toujours pas disponibles. Ainsi les données cliniques revues ne permettent pas au Conseil de dégager, pour Adderall XR^{MC}, des bénéfices cliniques suffisants pouvant justifier un coût de traitement aussi élevé comparativement aux autres traitements disponibles. Toutefois, le Conseil a pris avis auprès d'un groupe d'experts du traitement du trouble déficitaire de l'attention. Or, ces discussions ont permis de dégager des bénéfices additionnels pour Adderall XR^{MC}, notamment la diminution des fluctuations sériques de médicament et l'observance chez la clientèle pédiatrique, pour certains enfants. Le coût d'un traitement par Adderall XR^{MC} est de 2,75 \$ par jour, peu importe la dose utilisée. Lors de l'utilisation de Dexedrine^{MC} aux mêmes doses quotidiennes, le coût varie de 0,28 \$ à 0,97 \$ par jour. D'après le Conseil, les bénéfices cliniques justifient le coût de traitement plus élevé pour les enfants avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage d'un stimulant à courte action ne permet pas un bon contrôle des symptômes de la maladie. Le Conseil a donc recommandé l'inscription d'Adderall XR^{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 reconnu.

¹ Pour d'autres informations sur l'utilisation des stimulants dans le traitement du TDAH, veuillez vous référer au Bulletin CdM Express d'octobre 2004 disponible sur le site web du Conseil.

L'indication reconnue pour le paiement d'Adderall XR^{MC} et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement des enfants et des adolescents avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine n'a pas permis 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.

**Sensipar^{MC} (Amgen), cinacalcet (chlorhydrate de)
Co. 30 mg, 60 mg et 90 mg**

Le cinacalcet appartient à une nouvelle classe de médicaments, les calcimimétiques. Il est indiqué pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique. Il agit directement sur le récepteur du calcium au niveau de la glande parathyroïde. Son action permet une réduction de la sécrétion de parathormone. Le Conseil a étudié de nouvelles données provenant d'une analyse combinée dont l'objectif est de déterminer l'effet du cinacalcet sur des objectifs cliniquement significatifs tels les événements cardiovasculaires, les parathyroïdectomies et les fractures chez des dialysés. Les résultats représentent les premières données sur des objectifs cliniques pour cette condition médicale dont le diagnostic et le suivi reposent essentiellement sur des paramètres biochimiques. Le Conseil reconnaît les résultats en lien avec les parathyroïdectomies et par le fait même la valeur thérapeutique de Sensipar^{MC}. Quant au coût de traitement annuel avec le cinacalcet, il varie de 4 000 \$ à un peu plus de 20 000 \$. Ce coût de traitement par le cinacalcet s'ajoute à celui du traitement actuel de l'hyperparathyroïdie. Or, le Conseil croit que les bénéfices additionnels de Sensipar^{MC} justifient son coût supplémentaire lorsque les autres options thérapeutiques administrées à doses optimales ont échoué. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Sensipar^{MC} 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. L'indication de paiement et le critère d'utilisation pour Sensipar^{MC} sont :

- ◆ **pour le traitement des personnes dialysées ayant une hyperparathyroïdie secondaire grave avec un taux de parathormone intacte supérieur à 88 pmol/L mesuré à 2 reprises à l'intérieur d'une période de 3 mois, malgré un traitement optimal à base de chélateurs du phosphore et de vitamine D à moins d'une intolérance importante ou d'une contre-indication à ces agents, et ayant soit :**
 - **une calcémie corrigée $\geq 2,54$ mmol/L ou;**
 - **une phosphorémie $\geq 1,78$ mmol/L ou;**
 - **un produit phosphocalcique $\geq 4,5$ mmol²/L² ou;**
 - **des manifestations ostéoarticulaires symptomatiques;**

Le traitement optimal à base de vitamine D se définit comme suit : une dose hebdomadaire minimale de 3 mcg de calcitriol ou d'alfacalcidol ou de 30 mcg de doxercalciferol.

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

**Gleevec^{MC} (Novartis), imatinib (mésylate d'), LLA Ph+ *de novo*
Caps. ou Co. 100 mg et Co. 400 mg**

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase. Il inhibe sélectivement la prolifération de lignées cellulaires porteuses du gène *bcr-abl* à activité tyrosine-kinase impliqué dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

En février 2006, 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+ (LLA Ph+), réfractaire ou récidivante chez qui une transplantation de cellules souches est prévisible. Le Conseil a maintenant évalué la pertinence de l'utilisation de Gleevec^{MC} chez des personnes nouvellement diagnostiquées (*de novo*) avec une LLA Ph+. Selon les résultats de récentes études, l'ajout de l'imatinib à la chimiothérapie standard dès la phase d'induction permet d'augmenter significativement le taux de rémissions complètes et de prolonger la durée de ces rémissions. Ainsi, plus de patients deviennent éligibles à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et les chances de succès de cette greffe sont augmentées si celle-ci s'effectue lors de la première rémission. Les patients ne pouvant être candidats à la TCSH bénéficient aussi d'un traitement combiné à l'imatinib puisque le délai de survie sans progression et la survie médiane sont prolongés. Bien que le coût de l'imatinib s'ajoute à celui du traitement standard, le Conseil croit que les bénéfices sont significatifs. C'est pourquoi, le Conseil recommande l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Gleevec^{MC} pour le traitement des adultes atteints d'une LLA Ph+ *de novo*. Le critère recommandé pour la Liste de médicaments—établissements et l'indication de paiement du régime général d'assurance médicaments comportent un libellé différent afin de se conformer aux normes et pratiques de gestion émises par le ministère (Circulaire 2000-028). Ainsi, le critère d'utilisation recommandé pour la Liste de médicaments—établissements est :

- ♦ **pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, nouvellement diagnostiquée chez un adulte, avec chromosome Philadelphie positif :**
 - **combiné à une chimiothérapie parentérale, soit durant les phases d'induction et de consolidation;**
- ou**
- **après une chimiothérapie parentérale, soit durant la phase de maintien;**

Les autorisations sont accordées pour une dose maximale de 600 mg par jour. La durée maximale de l'autorisation initiale est de six mois. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique, soit l'absence de progression de la maladie.

Alors que l'indication de paiement est :

- ♦ **pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, nouvellement diagnostiquée chez un adulte, avec chromosome Philadelphie positif, après une chimiothérapie parentérale, soit durant la phase de maintien;**

Les autorisations sont accordées pour une dose maximale de 600 mg par jour. La durée maximale de l'autorisation initiale est de six mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique, soit l'absence de progression de la maladie.

Gleevec^{MC} (Novartis), imatinib (mésylate d'), Tumeurs stromales gastro-intestinales
Caps. ou Co. 100 mg et Co. 400 mg

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur spécifique de la tyrosine-kinase. Il cible le récepteur de surface cellulaire *KIT* ayant une activité tyrosine-kinase dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI). Santé Canada a autorisé la mise en marché conditionnelle de l'imatinib dans cette dernière indication.

Le Conseil a évalué de nouvelles données quant à la posologie à privilégier dans le cas de progression de la maladie en présence de TSGI. Actuellement, l'indication de paiement et le critère d'utilisation sont libellés afin que l'imatinib soit autorisé pour le traitement d'une TSGI inopérable, récidivante ou métastatique avec présence du récepteur KIT (CD117) à la dose initiale de 400 mg par jour, laquelle peut être augmentée à 600 mg par jour s'il y a progression.

Selon des études cliniques récentes, une augmentation de la dose à 800 mg peut se traduire en une prolongation de la survie sans progression pour près du tiers des personnes dont la maladie a évolué avec une dose quotidienne de 400 mg. Cette augmentation de dose permet une réduction additionnelle de 18 % du risque de progression et un sujet sur vingt est toujours vivant un an plus tard. D'autres études devront confirmer ces résultats. Néanmoins, les groupes d'experts internationaux s'entendent pour recommander dorénavant une hausse de la posologie à 800 mg par jour lors d'une progression de la maladie. Bien que le coût du traitement soit élevé, particulièrement à cette dose, l'imatinib est actuellement le seul traitement apportant des bénéfices cliniques aux patients atteints de TSGI. C'est pourquoi le Conseil a recommandé de modifier l'indication de paiement et le critère d'utilisation qui deviennent :

- ◆ pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique avec présence du récepteur KIT (CD117);

L'autorisation initiale est pour la dose quotidienne de 400 mg pour une durée de 6 mois.

Une autorisation pour une dose quotidienne **allant jusqu'à 800 mg** pourra être obtenue avec l'évidence d'une progression de la maladie, confirmée par imagerie, après un minimum de 3 mois de traitement à la dose quotidienne de 400 mg.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie. Les autorisations seront pour des périodes de 6 mois.

■ **Médicaments d'exception – Modifications des indications reconnues**

Agents biologiques pour le traitement de l'arthrite juvénile et de l'arthrite psoriasique

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 actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements avec des critères d'utilisation reconnus pour diverses indications. En février 2006, selon les conseils d'un groupe d'experts en rhumatologie, le Conseil a recommandé de modifier certaines

modalités de renouvellement des autorisations pour l'étanercept et l'infliximab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En conformité avec la décision prise en février 2006, le Conseil a maintenant recommandé une modification aux indications reconnues pour le paiement et aux critères d'utilisation d'Enbrel^{MC} et de Remicade^{MC} pour le traitement de l'arthrite juvénile et à l'indication de paiement et au critère d'Enbrel^{MC} pour le traitement de l'arthrite psoriasique. Plus spécifiquement la modification porte sur la durée des autorisations. La demande initiale continuera d'être autorisée pour une période maximale de 5 mois. Toutefois, les demandes de poursuite de traitement seront maintenant autorisées pour une période maximale de 12 mois.

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

Depuis 2005, Enbrel^{MC} et Remicade^{MC} sont tous deux indiqués pour réduire les signes et les symptômes de la spondylarthrite ankylosante évolutive. En février 2006, 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 notamment après l'usage séquentiel de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale. Le Conseil reconnaît qu'il existe de nombreuses situations où l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens est peu recommandé. Il s'agit généralement de situations où une surveillance permet d'identifier la survenue des problèmes, qui sont souvent assez faciles à éviter ou à traiter, le cas échéant. Les véritables contre-indications sont cependant beaucoup moins fréquentes, mais néanmoins réelles. En conséquence, le Conseil a recommandé une modification à l'indication de paiement et au critère d'utilisation de l'étanercept et de l'infliximab pour le traitement de la spondylite ankylosante, pour y inclure la notion de contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le début de l'indication de paiement et du critère d'utilisation devient :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 , 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, à **moins de contre-indication**;

La suite de l'indication de paiement et du critère d'utilisation demeure inchangée.

Humira^{MC} (Abbott), adalimumab

Sol. Inj. S.C. (ser) 40 mg

L'adalimumab est un agent modulateur de la réponse biologique indiqué pour la réduction des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave. Il est inscrit dans la section des médicaments d'exception pour cette indication. Concernant la dose, l'adalimumab est autorisé à raison de 40 mg aux deux semaines. Pour le traitement de la PAR, l'adalimumab devrait préférablement être combiné à un agent de rémission de la maladie tel le méthotrexate. En cas de contre-indication ou d'intolérance sérieuse aux agents de rémission de la maladie, Humira^{MC} peut être utilisé en monothérapie. Cependant, cette pratique peut mener à la formation d'anticorps anti-adalimumab avec pour conséquence possible une perte d'efficacité. Selon les données probantes disponibles, certains patients qui utilisent Humira^{MC} en monothérapie pourraient bénéficier d'une augmentation de la dose et ainsi recevoir 40 mg à chaque semaine. Pour ce qui est de l'utilisation de l'adalimumab en association avec un agent de rémission de la maladie, particulièrement le méthotrexate, l'administration d'une dose d'Humira^{MC} supérieure à 40 mg aux deux semaines n'est pas recommandée, car elle n'a pas

démontré une efficacité supérieure à celle de la dose habituelle. Ainsi le Conseil est d'avis de permettre l'administration d'une dose plus élevée d'adalimumab chez les patients qui l'utilisent en monothérapie et chez qui le traitement avec la dose habituelle ne donne pas des résultats satisfaisants. En conséquence, le Conseil a recommandé de modifier la portion de l'indication reconnue pour le paiement et du critère d'utilisation au regard de la dose utilisée comme suit :

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.
Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Lantus^{MC} (Aventis), insuline glargine
Sol. Inj. S.C. 100 U/mL

L'insuline glargine est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée indiquée dans le traitement des personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale afin de maîtriser leur glycémie. Actuellement, l'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont libellés de façon à ce que l'insuline glargine puisse être autorisée, notamment, après un essai non concluant avec une insuline à action prolongée. Ce sont les résultats d'une étude comparative d'efficacité et d'innocuité comparant le traitement avec l'insuline glargine au traitement avec l'insuline ultralente qui avaient motivé cette décision. En raison du retrait du marché de l'insuline ultralente, le Conseil a recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation comme suit :

- ◆ pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire **ou prolongée** n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie;

Médicaments pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention

Concerta^{MC} (J.O.I.), méthylphénidate (chlorhydrate de)

Co. L.A. 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg²

Strattera^{MC} (Lilly), atomoxétine (chlorhydrate d')

Caps. 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg

Concerta^{MC} est une formulation à longue action de méthylphénidate. Ce dernier est un stimulant du système nerveux central indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention. Pour sa part, l'atomoxétine, qui fait partie d'une autre classe thérapeutique, inhibe le recaptage de la noradrénaline par le neurone présynaptique. Contrairement aux médicaments actuellement utilisés pour cette pathologie, l'atomoxétine n'est pas un psychostimulant ni une substance contrôlée.

Étant donné la recommandation d'inscrire Adderall XR^{MC} et compte tenu de la similitude des produits Adderall XR^{MC} et Concerta^{MC}, le Conseil souhaite que ces deux produits aient la même indication de paiement. Il a donc recommandé une modification à l'indication de paiement et au critère d'utilisation de Concerta^{MC} pour s'harmoniser à ceux d'Adderall XR^{MC}. L'indication de paiement et le critère d'utilisation de Concerta^{MC} deviennent :

² Pour d'autres informations sur l'utilisation des stimulants dans le traitement du TDAH, veuillez vous référer au Bulletin CdM Express d'octobre 2004 disponible sur le site web du Conseil.

- ◆ pour le traitement des enfants et des adolescents avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui l'usage **du méthylphénidate à courte action ou de la dexamphétamine** n'a pas permis 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.

De l'avis du Conseil, l'inscription d'Adderall XR^{MC} influence également l'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation de Strattera^{MC}. C'est pourquoi le Conseil a aussi recommandé une modification à l'indication de paiement et au critère d'utilisation de Strattera^{MC} afin de permettre que l'essai d'Adderall XR^{MC} donne droit à l'autorisation de Strattera^{MC}, tout comme c'est le cas pour Concerta^{MC}.

L'indication de paiement et le critère d'utilisation de Strattera^{MC} deviennent :

- ◆ pour le traitement des enfants et des adolescents avec un trouble déficitaire de l'attention chez qui il n'a pas été possible d'obtenir un bon contrôle des symptômes de la maladie avec le méthylphénidate et la dexamphétamine ou lorsque ceux-ci sont contre-indiqués;

Avant de conclure à l'inefficacité **de ces médicaments**, ils doivent avoir été titrés à **des doses optimales**, et, de surcroît, **une forme à libération contrôlée sur 12 heures de méthylphénidate ou de sels mixtes d'amphétamine** doit avoir été essayée, à moins d'une justification pertinente empêchant ces exigences.

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. Il est indiqué en monothérapie chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dont le statut EGFR est positif ou inconnu et après l'échec d'au moins une chimiothérapie. L'erlotinib est inscrit dans la section des médicaments d'exception depuis le 8 février 2006. Dans un but d'éclaircissement et en conformité avec la monographie et les critères d'inclusion de l'étude pivot (Shepherd 2005), le Conseil a recommandé d'apporter une modification à l'indication reconnue pour le paiement de l'erlotinib et au critère d'utilisation pour n'exclure que les patients avec métastase cérébrale symptomatique. L'indication de paiement et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ 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 **symptomatique** et;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 3 ;

- **Avis concernant l'application de la méthode du prix le plus bas**

Lévothyroxine sodique

Trois formulations de lévothyroxine sodique sont inscrites sur les listes de médicaments : Synthroid^{MC} (Abbott), Eltroxin^{MC} (GSK) et Euthyrox^{MC} (Genpharm). La lévothyroxine sodique est indiquée pour le traitement de remplacement chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Elle est actuellement exclue de l'application de la méthode du prix le plus bas pour des motifs thérapeutiques. Le Conseil a de nouveau évalué la pertinence de cette exclusion. Il s'agit d'un médicament à index thérapeutique étroit et le Conseil ne statue pas sur la reconnaissance de bioéquivalence entre ces produits. Il est possible qu'un changement de marque de commerce de lévothyroxine puisse modifier significativement la concentration sérique de la thyroestimuline (TSH). En conséquence, le Conseil a recommandé que la lévothyroxine demeure exclue de l'application de la méthode du prix le plus bas.

Le Conseil rappelle que la *Liste de médicaments* n'a pas pour but d'établir, pour un médicament donné, son interchangeabilité avec d'autres produits inscrits à la liste. Par ailleurs, le *Guide sur la substitution en pharmacie* publié par l'Ordre des pharmaciens du Québec indique que « ni le Gouvernement du Canada, ni celui du Québec, n'assument actuellement la responsabilité de déterminer l'équivalence thérapeutique des médicaments comportant le même ingrédient actif. En vertu de l'article 21 de la Loi sur la pharmacie et selon les modalités prévues à cet article, le pharmacien assume donc la responsabilité de choisir, lors de l'exécution d'une ordonnance, un médicament susceptible de produire le résultat thérapeutique attendu. »

▪ Avis de refus pour la justesse du prix

Zemplar^{MC} (Abbott), paricalcitol
Sol. Inj. I.V. 5 mcg/mL

Le paricalcitol est un nouvel analogue synthétique de la vitamine D₂ indiqué pour prévenir et traiter l'hyperparathyroïdie secondaire associée à l'insuffisance rénale chronique. Il inhibe de façon sélective la parathormone tout en exerçant un effet minime sur la calcémie, la phosphorémie et l'activité ostéoclastique. Les résultats des études cliniques démontrent que le paricalcitol est efficace pour abaisser la concentration sérique de parathormone. Lorsqu'il est comparé au calcitriol, l'effet obtenu sur la parathormone et la phosphatase alcaline est semblable. Au regard de l'innocuité, l'augmentation de la calcémie, de la phosphorémie ainsi que du produit phosphocalcique se sont avérés similaires pour le paricalcitol et le calcitriol. Par ailleurs, le coût de traitement avec le paricalcitol est élevé. Considérant la dose moyenne utilisée dans des études observationnelles de banques de données, le coût s'élève à 363 \$ pour une période de 28 jours, alors qu'il est de 222 \$ avec le calcitriol pour une même durée de traitement. En conclusion, aucun avantage cliniquement significatif n'est démontré avec le paricalcitol par rapport aux autres analogues de la vitamine D. Donc, un coût de traitement plus élevé que celui des autres formulations intraveineuses déjà disponibles n'est pas justifié. Le Conseil considère que le critère de la justesse du prix n'est pas rencontré, c'est pourquoi il a recommandé de ne pas inscrire Zemplar^{MC} à la Liste de médicaments—établissements.