

CAPSULES PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES
LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL
LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS

Février 2005

■ Ajouts

1. Remeron RD^{mc} (Organon), mirtazapine, Co. Diss. Orale 15 mg, 30 mg et 45 mg

La mirtazapine est un antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique. Elle fait partie d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, les pipérazinoazépines. Elle est indiquée dans le soulagement des symptômes de la dépression. La mirtazapine sous forme de comprimé régulier (Remeron^{mc}, Organon) est actuellement inscrite sur les listes de médicaments. Remeron RD^{mc} est un comprimé de mirtazapine à désintégration orale : il se dissout rapidement dans la bouche sans que l'on ait besoin d'ingérer d'eau. Les données pharmacocinétiques démontrent que Remeron RD^{mc} est bioéquivalent à Remeron^{mc}. Il est également démontré que chez des personnes atteintes de dépression majeure, l'efficacité globale de Remeron RD^{mc} est équivalente à celle de la sertraline. Le coût de traitement quotidien avec Remeron RD^{mc} est légèrement inférieur à celui de la mirtazapine générique et à celui de plusieurs antidépresseurs fréquemment prescrits. Le Conseil a recommandé l'inscription de Remeron RD^{mc} sur les listes de médicaments.

**2. Tiazac XC^{mc} (Biovail), diltiazem (chlorhydrate de), Co. L.A.
120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg**

Tiazac XC^{mc} est une nouvelle formulation à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem. Elle s'administre au coucher et sa particularité est l'atteinte de la concentration plasmatique maximale le matin. Tiazac XC^{mc} est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée. Les données soumises montrent que Tiazac XC^{mc} est efficace pour réduire la tension artérielle. Lorsque cette nouvelle formulation est prise au coucher plutôt que le matin, les concentrations plasmatiques sont maximales entre six heures et midi. La tension artérielle est davantage réduite pendant ces heures. Le coût de traitement avec les comprimés à libération prolongée de Tiazac XC^{mc} est légèrement inférieur à celui des autres formulations de diltiazem. Il s'avère donc un choix de traitement plus économique que toutes les autres formulations de diltiazem. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription de Tiazac XC^{mc} sur les listes de médicaments.

■ **Transfert à la liste régulière**

1. Alphagan^{mc} P (Allergan), brimonidine, Sol. Oph. 0,15 %

La brimonidine est un agoniste α_2 -adrénergique utilisé pour maîtriser la pression intraoculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire. Alphagan^{mc} P est actuellement reconnu pour le paiement lorsqu'une allergie au chlorure de benzalkonium est documentée. Le fabricant a modifié le prix d'Alphagan^{mc} P de sorte qu'il est maintenant comparable à celui des versions génériques de brimonidine en solution ophtalmique. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le transfert d'Alphagan^{mc} P à la section régulière de la Liste de médicaments du régime général et son inscription sur la Liste de médicaments—établissements sans critère d'utilisation.

2. Dalacin T^{mc} (Pharmacia), clindamycine (phosphate de), Sol. Top. 1 %

Dalacin T^{mc} est une solution topique de phosphate de clindamycine indiquée dans le traitement de l'acné vulgaire et reconnue pour le paiement en présence d'acné vulgaire pour les personnes chez qui l'érythromycine topique est inefficace ou mal tolérée. En septembre 2004, les fabricants Westwood (Staticin^{mc} Lot. 1,5 %) et Galderma (Sans Acne^{mc} Lot. 2 %) ont confirmé le retrait du marché de leur solution topique d'érythromycine. Depuis, l'alternative disponible pour faire l'essai d'une préparation topique d'érythromycine est un médicament magistral. Le coût de cette préparation topique d'érythromycine étant comparable au coût de la solution topique de clindamycine, le Conseil a recommandé le transfert de Dalacin T^{mc} à la section régulière de la Liste de médicaments du régime général et son inscription sur la Liste de médicaments—établissements sans critère d'utilisation.

■ **Retrait**

1. Ratio-Nystatin^{mc} (Ratiopharm), nystatine, Cr. Vag. (App.) 100 000 U/g

Le Conseil a procédé à la réévaluation des antifongiques topiques utilisés dans le traitement de la candidose vulvo-vaginale déjà inscrits sur les listes de médicaments. Selon la documentation scientifique actuelle, les antifongiques azoles (dérivés imidazole et triazole) sont les médicaments de choix pour le traitement de la candidose vulvo-vaginale non compliquée. Ils sont d'efficacité comparable. La nystatine peut également être utilisée pour cette indication mais elle est généralement moins efficace que les azoles topiques. De plus, le coût d'un traitement avec la crème vaginale de nystatine 100 000 U/g est supérieur à celui des dérivés azoles comme il est présenté au tableau ci-dessous.

Médicament	Formes et teneurs disponibles	Coût de traitement ¹
Clotrimazole	Cr. Vag. (App.) 1 % Cr. Vag. (App.) 2 %	8,75 \$
Econazole	Ov. Vag. (App.) 150 mg	16,78 \$
Miconazole	Cr. Vag. (App.) 2 %	6,25 \$
Terconazole Terazol-7^{mc}	Cr. Vag. (App.) 0,4 % Cr. Vag. (App.) 0,8 % Ov. (App.) 80 mg Cr. top/Ov.(App.) 0,8 %- 80 mg	17,52 \$
Taro- Terconazole^{mc}	Cr. Vag. 0,4 %	12,27 \$
Nystatine	Co. Vag. 100 000 U Cr. Vag. (App.) 25 000 U/g Cr. Vag. (App.) 100 000 U/g	2,10 \$ à 4,20 \$ 5,50 \$ 19,15 \$ à 38,30 \$
Ratio-Nystatin ^{mc}		
Note 1 : Ce coût n'inclut pas les honoraires du pharmacien.		

Ainsi, le Conseil a recommandé le retrait des listes de médicaments de la crème vaginale Ratio-Nystatin^{mc} 100 000 U/g en raison de son coût plus élevé que celui des dérivés azoles et de son efficacité moindre. Cependant, le retrait ne sera en vigueur qu'à la prochaine mise à jour des listes de médicaments.

■ Avis de refus pour la valeur thérapeutique

1. Aldurazyme^{mc} (Genzyme), laronidase, Sol. Perf. I.V. 2,9 mg/5 mL

Aldurazyme^{mc} est l'enzyme recombinante destinée à se substituer à l'enzyme humaine alpha-L-iduronidase. Cette enzyme est nécessaire au catabolisme des glycoaminoglycanes, aussi appelés mucopolysaccharides. Aldurazyme^{mc} est indiqué comme traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non neurologiques chez les patients atteints de la mucopolysaccharidose de type 1. La laronidase s'administre par perfusion intraveineuse sur une période de quatre heures. Les études cliniques sou-mises montrent que le traitement par la laronidase entraîne une amélioration des paramètres intermédiaires tel qu'une réduction moyenne du volume du foie et de la rate, respectivement de 25 % et 20 %. On a également

constaté une diminution de l'excrétion urinaire des glycoaminoglycanes de l'ordre de 63 %. Cependant, ces dernières informations ne permettent pas de conclure à une amélioration clinique de ces patients. Toutefois, l'impact clinique du traitement par Aldurazyme^{mc} a été mesuré sur la fonction respiratoire et sur la capacité de se déplacer. À cet égard, les résultats obtenus démontrent un effet minime. Il importe également de considérer que la laronidase ne traite aucunement les manifestations neurologiques de la maladie, car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les données sur la survie sont inexistantes et les résultats sur la qualité de vie ne sont pas significatifs. De plus, les impacts cliniques à moyen et à long termes sont inconnus. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Aldurazyme^{mc} sur les listes de médicaments.

2. Cerezyme^{mc} (Genzyme), imiglucérase, Pd Perf. I.V. fiole de 200 unités et 400 unités

Cerezyme^{mc} est un analogue de l'enzyme β -glucocérébrosidase produite par les techniques de l'ADN recombinant. Cette enzyme lysosomiale catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide. Cerezyme^{mc} est un traitement enzymatique substitutif de longue durée indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui présentent une ou plusieurs manifestations parmi les suivantes : anémie, thrombocytopénie, ostéopathie, hépatomégalie ou splénomégalie. Les résultats des études cliniques disponibles portent essentiellement sur des issues intermédiaires. En effet, ils montrent que le traitement de remplacement enzymatique entraîne un bénéfice non cliniquement significatif sur la réduction du volume du foie et de la rate et sur la hausse du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes. Ces effets se maintiennent lorsque le traitement se poursuit entre deux à cinq ans. Il y a peu de données sur les impacts cliniques à moyen et à long termes. Une réduction des douleurs est rapportée mais sans corrélation avec la maladie osseuse. Aucune donnée n'est disponible sur la qualité de vie et la survie. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Cerezyme^{mc} sur les listes de médicaments.

3. Fortéo^{mc} (Lilly), tériparatide, Sol. Inj. S.C. 250 mcg/mL (3 mL)

La tériparatide est un agent ostéoformateur. Obtenu par biotechnologie, il reproduit la séquence des 34 acides aminés N-terminaux de la parathormone, le fragment biologiquement actif de cette hormone. La tériparatide est indiquée pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré. Elle est aussi indiquée pour l'augmentation de la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose sévère primaire ou causée par un hypogonadisme chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré. Les résultats des études démontrent que Fortéo^{mc} a un effet positif sur la densité minérale osseuse. Cependant, le Conseil croit que la densité minérale osseuse ne peut être retenue pour l'instant comme paramètre intermédiaire fiable pour cette nouvelle classe de médicaments. De plus, les données disponibles ne permettent pas de valider l'efficacité clinique de la tériparatide chez l'ensemble des patients ostéoporotiques, ni chez les sujets les plus atteints à qui cette thérapie semble s'adresser. Finalement, les données cliniques comparatives avec les bisphosphonates sont insuffisantes actuellement, notamment en ce qui concerne l'incidence d'événements fracturaires. Ainsi, le Conseil est d'avis que des données cliniques additionnelles, en comparaison avec les bisphosphonates et portant sur les bienfaits cliniques de Fortéo^{mc}, sont nécessaires non seulement en première intention mais aussi, chez les patients présentant une résistance aux traitements antirésorptifs. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Fortéo^{mc} sur les listes de médicaments.

4. Iressa^{mc} (AZC), géfitinib, Co. 250 mg

Le géfitinib est un agent de chimiothérapie utilisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. C'est un dérivé quinazoline qui inhibe de façon sélective la tyrosine du récepteur du facteur de croissance épidermique humain. Un avis de conformité conditionnel a été émis par Santé Canada pour Iressa^{mc} pour le traitement en monothérapie du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après l'échec d'une chimiothérapie par le docétaxel en association avec une platine. Les données actuelles sont insuffisantes pour que le Conseil se prononce sur la valeur thérapeutique du géfitinib. Aucune donnée n'est disponible comparant l'effet du géfitinib à celui d'autres agents de chimiothérapie ou au traitement de soutien optimal. Le peu de données dont nous disposons montre une réponse partielle chez 8,8 % à 19 % des patients mais le devis de ces études ne nous permet pas de conclure à une survie améliorée ni à une amélioration des symptômes. Des données additionnelles sur la survie, sur le délai de la progression de la maladie et sur l'amélioration

des symptômes pulmonaires sont nécessaires pour évaluer la place du géfitinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Iressa^{mc} sur les listes de médicaments.

5. Levaquin^{mc} (J.O.I.), lévofloxacine, Co. 750 mg

Levaquin^{mc} est un antibactérien à large spectre de la famille des quinolones. Actuellement, deux autres teneurs de Levaquin^{mc} sont inscrites sans restriction sur les listes de médicaments, soient les comprimés de 250 mg et de 500 mg. À la dose de 750 mg par jour, Levaquin^{mc} est indiqué pour le traitement de la pneumonie extrahospitalière, de la pneumonie nosocomiale et des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées. Les données cliniques fournies démontrent la valeur thérapeutique de Levaquin^{mc} à la dose de 750 mg par jour durant cinq jours dans le traitement de la pneumonie extrahospitalière. Cependant, les études qui supportent l'utilisation de la lévofloxacine dans le traitement de la pneumonie nosocomiale et des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées comportent des biais méthodologiques et ne permettent pas au Conseil de statuer sur la valeur thérapeutique de Levaquin^{mc} en comprimé de 750 mg dans ces indications. L'inscription de cette nouvelle teneur de lévofloxacine sur les listes de médicaments permettrait son utilisation dans le traitement de la pneumonie extrahospitalière. Elle aurait cependant comme conséquence de souscrire à l'utilisation de la lévofloxacine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées et dans le traitement de la pneumonie nosocomiale. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus d'inscrire les comprimés de Levaquin^{mc} 750 mg sur les listes de médicaments.

6. Penlac^{mc} (Dermik), ciclopirox, Sol. Top. 8 %

Penlac^{mc} est une solution topique contenant du ciclopirox, un antimycotique qui inhibe la croissance de plusieurs champignons, notamment *Trichophyton rubrum*. Penlac^{mc} est indiqué dans le cadre d'un programme de prise en charge complète des troubles unguéaux chez les patients immunocompétents aux prises avec une onychomycose légère ou modérée (causée par *Trichophyton rubrum*) des ongles de doigts et des ongles d'orteils, sans atteinte de la lunule. Les résultats des études démontrent que la solution topique de ciclopirox est plus efficace que le placebo sur les paramètres étudiés, et ce, de façon statistiquement significative. Trois mois après le traitement, on note cependant un taux de rechute microbiologique ou clinique de 42 %. De plus, les clientèles particulièrement atteintes d'onychomycose ont été exclues des études (diabétiques et personnes infectées par le VIH) et les personnes âgées étaient sous représentées.

Finalement, les résultats disponibles démontrent donc une efficacité de la solution topique de ciclopirox supérieure à celle du placebo mais cette efficacité du ciclopirox semble nettement inférieure à celle des comparateurs actuellement reconnus comme traitements standards de l'onychomycose. C'est pourquoi le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Penlac^{mc} sur les listes de médicaments.

7. Sensipar^{mc} (Amgen), cinacalcet, 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'hyperparathyroïde secondaire chez les patients atteints 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 et une diminution subséquente de la calcémie et de la phosphorémie. Les résultats des essais cliniques démontrent l'efficacité du cinacalcet sur tous les paramètres étudiés. Ces paramètres sont valables pour la condition à l'étude mais il s'agit de paramètres intermédiaires. Aucune issue clinique de morbidité (calcifications vasculaires, événements cardiovasculaires) ou de mortalité n'a été étudiée. De plus, les périodes d'observation sont limitées à six mois. Le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Sensipar^{mc} sur les listes de médicaments étant donné que la démonstration de sa valeur thérapeutique repose sur des paramètres intermédiaires et non des issues cliniques, et que des données à plus long terme sont nécessaires pour valider l'efficacité sur de plus longues périodes de temps.

■ Avis de refus pour la justesse du prix

1. Aldara^{mc} (3M), imiquimod, Cr. Top. 5 %

Ce médicament topique, un modificateur de la réponse immunitaire, est actuellement inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement des condylomes externes génitaux et périanaux ainsi que des condylomes acuminés lors de l'échec d'une thérapie de première intention. Depuis juin 2004, Aldara^{mc} est indiqué pour le traitement de la kératose actinique typique, non kératosique et non hypertrophique au visage ou sur le cuir chevelu des adultes atteints de calvitie. Les résultats des études soumises démontrent l'efficacité de l'imiquimod pour le traitement des lésions de kératose actinique. Cependant il n'existe aucune comparaison directe avec le traitement actuel, la crème topique de fluorouracile. Les profils d'efficacité et d'innocuité des deux produits semblent toutefois assez similaires. Quant au coût de traitement, il s'avère nettement supérieur à celui du comparateur. Étant donné ce qui précède, le Conseil n'a pu dégager pour Aldara^{mc}, des bénéfices cliniques lui permettant de justifier un coût de traitement supérieur. C'est pourquoi il a recommandé de refuser l'ajout d'une indication de paiement et d'un critère d'utilisation pour Aldara^{mc} pour le traitement des kératoses actiniques.

2. Gynazole 1^{mc} (Ferring), butoconazole (nitrate de), Cr. Vag. 2 %

Le nitrate de butoconazole est un dérivé de l'imidazole doté de propriété antifongique. Il est indiqué pour le traitement local des infections vulvo-vaginales à *Candida albicans*. Une étude démontre que Gynazole 1^{mc} a un taux de guérison clinique et bactériologique ainsi qu'un profil d'innocuité comparables à ceux du miconazole. Le coût d'un traitement avec Gynazole 1^{mc} est de 17,25 \$ et celui d'un traitement avec le miconazole est de 6,25 \$. Le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Gynazole 1^{mc} dans le traitement de la vulvo-vaginite à *C. albicans* mais il n'a pu dégager de bénéfices cliniques pouvant justifier un coût de traitement beaucoup plus élevé que celui de son comparateur, le miconazole. Le Conseil a donc recommandé le refus d'inscrire Gynazole 1^{mc} sur les listes de médicaments.

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

1. **Oxytrol^{mc} (Paladin), oxybutynine, Timbre Cut. 36 mg**

Oxytrol^{mc} est un système transdermique qui contient de l'oxybutynine. Il est indiqué pour le traitement de la vessie hyperactive chez les patients présentant les symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, d'urgence mictionnelle et de fréquence mictionnelle. Le Conseil reconnaît que la valeur thérapeutique d'Oxytrol^{mc} est bien démontrée comparativement au traitement standard, l'oxybutynine à libération immédiate, et à la tolterodine, un traitement de seconde intention bien établi. Il présente en plus un profil d'innocuité supérieur à celui du traitement de première intention. Quant à son coût, il s'avère plus élevé que celui de la formulation régulière mais semblable à ceux des traitements de deuxième intention. C'est pourquoi le Conseil a recommandé l'inscription d'Oxytrol^{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 retenus pour Oxytrol^{mc} sont les mêmes que ceux de Ditropan XL^{mc} soit :

- ◆ **pour le traitement de l'hyperactivité vésicale lorsque l'oxybutynine à libération immédiate est mal tolérée;**

2. **Pegasys^{mc} RBV (Roche), ribavirine / peginterféron alfa-2A, Trousse 200 mg - 180 mg/0,5 mL et 200 mg - 180 mg/1 mL**

Pegasys^{mc} RBV est l'association de peginterféron alfa-2A, la forme péguylée de l'interféron alfa-2A, et de ribavirine. Il s'agit de la deuxième combinaison de ce genre, l'autre associant l'interféron alfa-2B péguylé (Pegatron^{mc}, Schering). Pegasys^{mc} RBV est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes ne présentant pas de cirrhose et les adultes atteints de cirrhose compensée. Le Conseil croit que la valeur thérapeutique de Pegasys^{mc} RBV est bien démontrée. De plus, son coût est semblable à celui de son comparateur le plus proche. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Pegasys^{mc} RBV 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.

Au cours de l'étude de ce dossier, le Conseil a revu la documentation scientifique traitant de l'hépatite C chronique et a recommandé des modifications

aux indications reconnues pour le paiement des traitements contre l'hépatite C chronique. Le Conseil recommande notamment, l'ajout d'une évaluation quantitative et qualitative de la réponse virologique respectivement à 12 semaines et à 24 semaines chez les personnes co-infectées avec le VIH. Une baisse de 2 log de la charge virale à 12 semaines et une analyse qualitative négative à 24 semaines seront requises pour la poursuite du traitement. De plus, en conformité avec les nouvelles recommandations canadiennes sur le traitement de l'hépatite C chronique, en présence d'une réponse qualitative négative à 12 semaines, la poursuite du traitement pourra, d'emblée, être autorisée jusqu'à la fin des 48 semaines. Les indications reconnues pour le paiement de Pegasys^{mc} RBV et les critères d'utilisation reconnus deviennent les suivants :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype 2 ou 3;**

La durée maximale de l'autorisation sera de 24 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec une association ribavirine / peginterféron alfa-2A, n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après 24 semaines de traitement ou encore une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement, ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype autre que 2 ou 3
et
pour le traitement, chez les personnes infectées par le VIH, de l'hépatite C chronique de tous les 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 2 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 une association ribavirine / peginterféron alfa-2A,

- n'ont pas obtenu une baisse de 2 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.

- ♦ pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes ayant reçu une greffe;

La durée maximale de l'autorisation sera de 48 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec une association ribavirine / peginterféron alfa-2A, n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après 48 semaines de traitement ou encore une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement, ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

3. Prometrium^{mc} (Schering), progestérone, Caps. 100 mg

Prometrium^{mc}, qui renferme de la progestérone micronisée, est indiqué chez les femmes non hystérectomisées, comme traitement adjuvant de l'oestrogénothérapie substitutive postménopausique, dans le but de réduire significativement les risques d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer qui pourrait en résulter. Un autre médicament utilisé aux mêmes fins est actuellement inscrit sur les listes de médicaments, soit le médroxyprogestérone (Provera^{mc}, Pharmacia et autres). Les études

cliniques montrent que Prometrium^{mc} est d'efficacité comparable à Provera^{mc}. Concernant l'innocuité des deux médicaments, des différences ont été observées quand au profil lipidique, au trouble du sommeil, au gain de poids et aux saignements utérins. Le coût d'une capsule de 100 mg de Prométrium est de 0,82 \$. Le coût mensuel d'un traitement par Prometrium^{mc} est donc de 22,96 \$ en excluant les honoraires du pharmacien. Pour sa part, le traitement par Provera^{mc} coûte 3,30 \$ par ordonnance, selon les statistiques de facturation actuelles. Compte tenu de son coût plus élevé que celui de son comparateur, le Conseil a recommandé l'inscription de Prometrium^{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 pour les personnes qui ne tolèrent pas le médroxyprogestérone. L'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour les personnes ne pouvant recevoir l'acétate de médroxyprogestérone en raison d'une intolérance importante;**

4. Remodulin^{mc} (Northern), treprostnil sodique, Sol. Inj. 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL

Le treprostnil est un analogue de la prostacycline PGI₂ qui se donne en perfusion continue par voie sous-cutanée en milieu ambulatoire. Il est indiqué pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients de classe NYHA III et IV qui n'ont pas bien répondu au traitement conventionnel. La mise à jour des données cliniques supporte l'usage de ce médicament dans cette indication. De plus, le fabricant a révisé à la baisse le prix de son produit. Sur une base mensuelle, le coût lors de l'initiation de la thérapie devient en moyenne 2 650 \$ pour atteindre un maximum de 6 075 \$ en fin de titration de la dose. Comme l'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare et que le coût du traitement est très élevé, le Conseil croit que le remboursement de Remodulin^{mc} doit être fait dans un cadre favorisant son utilisation optimale. C'est pourquoi il a recommandé l'inscription de Remodulin^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et à la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation. L'indication reconnue pour le paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III ou IV de l'OMS, qu'elle soit primitive ou secondaire à la sclérodermie, et qui est symptomatique malgré le traitement conventionnel optimal;**

Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins oeuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

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

1. **Élidel^{mc} (Novartis), pimécrolimus, Cr. Top. 1 %**

Le pimécrolimus est un immunomodulateur topique indiqué pour le traitement à court terme ou pour le traitement intermittent à long terme de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients non immunodéprimés de 2 ans ou plus, chez qui l'emploi des traitements traditionnels est à proscrire en raison des risques qu'ils comportent, ou en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements traditionnels. La dermatite atopique est une affection dermatologique chronique caractérisée par un prurit et une éruption cutanée. Les corticostéroïdes topiques sont les piliers de la pharmacothérapie. Élidel^{mc} a été inscrit en juin 2003 pour le traitement de la dermatite atopique modérée chez les enfants lors d'échec à un traitement avec un corticostéroïde topique. Dans un objectif d'allègement, le Conseil croit que la dermatite atopique peut se définir comme modérée lorsqu'elle ne répond pas à un traitement avec un corticostéroïde topique. D'autre part, il croit que la restriction pour la dermatite atopique grave peut être levée, considérant que les données disponibles à cet égard sont peu prometteuses et qu'il juge le risque d'usage inapproprié faible. C'est pourquoi il a recommandé de modifier les indications pour le paiement d'Élidel^{mc} et les critères d'utilisation en éliminant le mot « modérée ». L'indication de paiement et le critère d'utilisation deviennent :

- ◆ **pour le traitement de la dermatite atopique chez les enfants lors d'échec à un traitement avec un corticostéroïde topique;**

2. **Eprex^{mc} (J.O.I.), époétine alfa, Sol. Inj. toutes les teneurs**

Le Conseil a procédé à la réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement d'Eprex^{mc} dans le traitement de l'anémie non liée à l'insuffisance rénale chronique. La valeur thérapeutique d'Eprex^{mc} est établie. Cependant, Eprex^{mc} n'est pas indiqué pour le traitement de l'anémie dont la cause est réversible et pour laquelle il existe un traitement spécifique. Les études effectuées auprès des personnes atteintes de cancer ont démontré que le traitement par l'époétine alfa entraîne une augmentation du taux

d'hémoglobine. Le nombre de patients transfusés et le nombre de transfusions requises sont réduits mais non nuls, c'est-à-dire que la grande majorité des patients nécessiteront moins de transfusions avec Eprex^{mc}, mais en auront encore besoin. Le traitement nécessite un suivi fréquent et rigoureux afin que des ajustements de doses à la hausse comme à la baisse puissent être effectués en temps opportun; en effet, la dose doit être augmentée si l'effet recherché n'est pas atteint après trois à quatre semaines de traitement. Par ailleurs, il n'est pas souhaitable ni sécuritaire de laisser le taux d'hémoglobine s'élever au-delà de 120-130 g/L. D'autre part, il est inutile de poursuivre le traitement par Eprex^{mc} si le besoin transfusionnel n'est pas réduit significativement. Il faut alors considérer la pertinence de poursuivre le traitement. L'indication reconnue pour le traitement de l'anémie non liée à l'insuffisance rénale chronique devient :

- ◆ **pour le traitement de l'anémie non hémolytique chronique avec symptomatologie, lorsqu'elle n'est pas causée par une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂ chez les personnes avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 100 g/L ;**

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 3 mois. Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet bénéfique défini par une augmentation de la numération des réticulocytes d'au moins $40 \times 10^9/L$ ou une augmentation de la mesure de l'hémoglobine d'au moins 10 g/L.

3. Fludara^{mc} (Berlex), fludarabine, Co. 10 mg

La fludarabine en comprimé de 10 mg est inscrite sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes souffrant de leucémie lymphoïde chronique et pour le traitement du lymphome non hodgkinien de faible malignité, selon certaines modalités. Le Conseil a maintenant étudié les données disponibles concernant l'usage de la fludarabine pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström. La fludarabine possède une efficacité significativement supérieure à celle de la combinaison, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, pour ce qui est du taux de réponse partielle uniquement. La survie globale, qui est l'objectif principal de traitement, est semblable avec les deux traitements. Bien que ces résultats ne concernent que la formulation injectable, les données pharmacocinétiques disponibles pour la leucémie lymphoïde chronique nous permettent d'extrapoler pour la macroglobulinémie de Waldenström. Toutefois, le Conseil considère que le coût de traitement par Fludara^{mc} oral, bien que similaire à celui de la fludarabine injectable, est nettement supérieur à celui de la chimiothérapie combinée. C'est pourquoi le Conseil a proposé l'usage de la fludarabine

orale après une chimiothérapie combinée de deuxième intention. Ainsi, il a recommandé l'ajout d'une indication pour le paiement de Fludara^{mc} oral sur la Liste de médicaments du régime général et l'ajout d'un critère d'utilisation sur la Liste de médicaments—établissements. L'indication de paiement et le critère d'utilisation sont :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de macroglobulinémie de Waldenström lors d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une chimiothérapie de deuxième intention, soit le CAP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone), le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) et le CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone);**

4. Neupogen^{mc} (Amgen), filgrastim, Sol. Inj. 300 mcg/mL 1,0 mL et 1,6 mL

Le Conseil a procédé à une réévaluation des indications reconnues de Neupogen^{mc} chez les personnes recevant une chimiothérapie myélosuppressive. Dans le cadre de ses travaux, il a consulté le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie qui a formulé un avis en conformité avec les meilleures pratiques internationales. Le Conseil a pris connaissance de cet avis et en a tenu compte afin de couvrir toutes les situations cliniques pour lesquelles la valeur thérapeutique du filgrastim est démontrée. Ainsi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement :

- ◆ **lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération des neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables;**

5. Protopic^{mc} (Fujisawa), tacrolimus, Pom. Top. 0,03 % et 0,1 %

Le tacrolimus en pommade est un immunosuppresseur topique. Il est indiqué pour le traitement intermittent à court et à long termes de la dermatite atopique modérée à grave chez les enfants de plus de 2 ans et chez les adultes pour qui les thérapies classiques ne peuvent être utilisées à cause d'inefficacité ou d'effets indésirables. La dermatite atopique est une affection dermatologique chronique caractérisée par un prurit et une éruption cutanée. Les corticostéroïdes topiques sont les piliers de la pharmacothéra-

pie. Protopic^{mc} est inscrit dans la section des médicaments d'exception. Dans un objectif d'allègement, le Conseil croit que la dermatite atopique peut se définir comme modérée ou grave lorsqu'elle ne répond pas à un traitement avec un corticostéroïde topique. C'est pourquoi il recommande de modifier les indications reconnues pour le paiement de Protopic^{mc} et les critères d'utilisation reconnus en éliminant l'expression « modérée ou grave ». Les indications de paiement et les critères d'utilisation deviennent :

- ◆ **pour le traitement de la dermatite atopique chez les enfants lors d'échec à un traitement avec un corticostéroïde topique;**
- ◆ **pour le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, lors de l'échec à au moins deux traitements avec un corticostéroïde topique différent de puissance intermédiaire ou plus, ou bien lors de l'échec à au moins deux traitements avec un corticostéroïde topique différent de puissance faible au visage;**

6. Pegetron^{mc} (Schering), ribavirine / interféron alfa-2B péguylé, Trousse 200 mg – 50 mcg/0,5 mL, 200 mg – 80 mcg/0,5 mL, 200 mg – 100 mcg/0,5 mL, 200 mg – 120 mcg/0,5 mL, 200 mg – 150 mcg/0,5 mL

Pegetron^{mc} est l'association de l'interféron alfa-2B péguylé et de la ribavirine. Il est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une hépatite C chronique objectivée par des examens histologiques, présentant des taux de transaminases élevés, sans qu'il y ait toutefois de décompensation hépatique, et qui sont séropositifs à l'égard de l'ARN du VHC. Pegetron^{mc} est inscrit 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. Étant donné les nouvelles données scientifiques dont a pris connaissance le Conseil, ce dernier a recommandé des modifications aux indications reconnues pour le paiement de Pegetron^{mc} et aux critères d'utilisation reconnus. Les indications de paiement et les critères d'utilisation deviennent :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype 2 ou 3;**

La durée maximale de l'autorisation sera de 24 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec une association ribavirine/interféron alfa-2B péguylé, n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après 24 semaines de traitement ou encore une réponse virologique soutenue

24 semaines après la fin du traitement, ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique, de génotype autre que 2 ou 3
et
pour le traitement, chez les personnes infectées par le VIH, de l'hépatite C chronique de tous les 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 2 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 une association ribavirine/interféron alfa-2B péguylé,
- n'ont pas obtenu une baisse de 2 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.

- ◆ pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes ayant reçu une greffe;

La durée maximale de l'autorisation sera de 48 semaines.

Cependant les personnes qui, au cours d'un traitement antérieur avec une association ribavirine/interféron alfa-2B péguylé, n'ont pas obtenu une négativation de leur virémie après 48 semaines de traitement ou encore une réponse virologique soutenue 24 semaines après la fin du traitement, ne sont pas admissibles à un deuxième traitement.

■ Application de la méthode du prix le plus bas (PPB) à l'oméprazole

Apo-Oméprazole^{mc} est la première formulation d'oméprazole produite et commercialisée par un fabricant générique. L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons connu et inscrit sur la Liste de médicaments depuis 1990. Apo-Oméprazole^{mc} est disponible en capsule de 20 mg alors que Losec^{mc} (oméprazole magnésien) est formulé en comprimé. Ils sont actuellement inscrits à la Liste de médicaments sous la dénomination commune oméprazole Caps. ou Co. 20 mg. Les comprimés à 20 mg et les capsules à 20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'ASC, la C_{max} et le t_{max} de l'oméprazole plasmatique. Par contre, la monographie d'Apo-Oméprazole^{mc} fait état d'une étude comparative qui conclut à la bioéquivalence d'Apo-Oméprazole^{mc} et de Losec^{mc} en capsule, chez les personnes à jeun. De plus, en 1995, lors du remplacement des capsules de Losec^{mc} par les comprimés, le fabricant Astra Canada a fourni des études qui démontrent que les deux formulations ont la même efficacité pour réduire le pH gastrique et qu'elles sont donc cliniquement équivalentes. Le coût de traitement avec Apo-Oméprazole^{mc} est très avantageux. En effet, le coût d'une capsule d'Apo-Oméprazole^{mc} 20 mg est de 1,25 \$ alors que le coût d'un comprimé de Losec^{mc} 20 mg est de 2,20 \$. L'usage d'Apo-Oméprazole^{mc} représente donc une économie de 43 % comparativement à la prise de Losec^{mc}. Le Conseil a donc recommandé l'application de la méthode du prix le plus bas (PPB) pour l'oméprazole.

■ **Interprétation des indications de paiement pour Ezetrol^{mc}**

L'ézétimibe est un hypolipémiant de la classe des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Il est indiqué seul ou en combinaison avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou « statine » pour le traitement de l'hypercholestérolémie primitive, en combinaison pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et comme traitement d'appoint pour la systérolémie homozygote. Les données actuelles sur l'ézétimibe concernent uniquement son effet sur les paramètres lipidiques, aucune information n'étant disponible sur l'impact de l'utilisation du produit sur la morbidité ou la mortalité.

EZETROL^{mc} EN ASSOCIATION AVEC UNE STATINE

Lorsqu'il est associé à une statine, l'ézétimibe permet une réduction supplémentaire du LDL-C de 16 % en moyenne. L'effet métabolique de l'ézétimibe 10 mg associé à l'atorvastatine ou à la simvastatine à raison de 10 mg semble équivalent à celui obtenu avec le dosage maximal de ces statines prises en monothérapie, soit 80 mg. La plupart des patients atteignent les valeurs cibles avec une statine en monothérapie. Toutefois, l'administration combinée d'Ezetrol^{mc} et d'une statine permettra à environ 12 % de plus de patients d'atteindre ces cibles comparativement à une statine en monothérapie. Ces données reposent principalement sur des périodes de traitement de 12 semaines. Les effets cliniques de l'association sur la morbidité et la mortalité ne sont pas encore connus.

Stratégie préconisée par le Conseil : l'ézétimibe devrait être associé à une statine lorsque la dose de celle-ci est titrée jusqu'à la dose maximale tolérée sans obtenir le résultat escompté. Dans le cas où la dose maximale ne peut être atteinte en raison d'effets indésirables, ou en présence d'un facteur augmentant le risque de toxicité musculaire tel l'association avec un fibrate, il est approprié d'associer l'ézétimibe à une dose moindre de statine. L'indication actuellement reconnue pour le paiement de l'ézétimibe en association avec une statine est la suivante :

- ◆ **lorsque l'ézétimibe est utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) :
si le traitement avec la statine, à dose optimale ou à dose moindre en cas d'intolérance à cette dose, n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie;**

Pour déterminer les doses efficaces des statines devant être utilisées, le Conseil s'est basé sur les données des principaux essais cliniques portant sur les effets de l'utilisation des statines sur la morbidité ou la mortalité. Il s'est également référé au dosage des différentes statines permettant une réduction comparable du taux de LDL-C.

Dose optimale

Avant d'obtenir une autorisation de paiement pour l'ézétimibe utilisé en association avec une statine, le Conseil croit que la dose de statine, pour une personne donnée, doit se situer dans l'écart défini au tableau ci-dessous. De plus, en l'absence d'un facteur augmentant le risque de toxicité musculaire, il demeure essentiel que la thérapie avec une statine comporte au moins une tentative de titration de la dose, à l'intérieur des doses énoncées ci-après, pour que la dose soit considérée optimale.

Doses des statines utilisées en monothérapie jugées efficaces par le Conseil selon les données probantes sur la morbidité et la mortalité et le pourcentage de réduction du taux de LDL-C

Médicament	Doses efficaces en monothérapie
Atorvastatine, Lipitor ^{mc} (1-5)	10 mg à 80 mg
Fluvastatine, Lescol ^{mc} (6)	80 mg
Lovastatine, Mevacor ^{mc} et autres (7)	40 mg à 80 mg
Pravastatine, Pravachol ^{mc} et autres (8-11)	40 mg
Rosuvastatine ¹ , Crestor ^{mc} (12)	10 mg à 40 mg
Simvastatine, Zocor ^{mc} et autres (13-14)	20 mg à 80 mg

Note 1 : Doses déterminées selon la réduction comparative du taux de LDL-C et selon les données de la monographie du produit.

EZETROL^{mc} NON UTILISÉ EN COMBINAISON AVEC UNE STATINE

Les résultats d'études à court terme démontrent que l'ézétimibe en monothérapie diminue le taux de LDL-C d'environ 18 %. Lorsqu'il n'est pas associé à une statine, le Conseil est d'avis que l'ézétimibe doit être utilisé après les traitements conventionnels qui ont fait la preuve d'une réduction de la morbidité ou de la mortalité. Ainsi, le Conseil croit qu'il est approprié de tenter l'ézétimibe notamment chez une personne qui a fait l'essai de deux statines différentes et qui n'a pu les tolérer ou encore chez une personne qui présente une intolérance à une statine et à un hypolipémiant d'une autre classe. L'indication reconnue pour le paiement de l'ézétimibe, lorsqu'il n'est pas adjoind à une statine, est la suivante :

- ◆ **lorsque l'ézétimibe n'est pas utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) :
lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants;**

-
1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
 3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
 4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
 5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 220-8.
 6. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
 7. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.

9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
12. Law MR, Wald NJ et Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-9.
13. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
14. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS

Février 2005

■ Médicaments d'exception – Ajout de nouveaux médicaments

1. Alimta^{mc} (Lilly), pemetrexed, Pd Inj. 550 mg

Alimta^{mc} est un antinéoplasique de la classe des antagonistes des folates. Il agit en inhibant trois processus métaboliques clés tributaires des folates qui sont essentiels à la réplication cellulaire. Le pemetrexed, en association avec le cisplatine, est indiqué comme traitement de première intention du mésothéliome pleural malin chez les sujets qui ont une tumeur non résécable ou qui ne peuvent subir une chirurgie à visée curative. Les données cliniques montrent que le pemetrexed à la dose de 500 mg/m² en association avec le cisplatine prolonge la survie médiane à 12 mois. Cette association entraîne également une hausse du taux de survie à un an, une hausse du taux de réponse (réduction de 50 % et plus de la lésion) et une prolongation du délai avant la progression de la maladie. De plus, d'autres données nous indiquent que ce traitement permet une légère amélioration de la qualité de vie. Le traitement s'administre par perfusion intraveineuse le premier jour de chaque cycle de 21 jours. Un supplément d'acide folique et de vitamine B₁₂ doit être ajouté à la chimiothérapie pour réduire la leucopénie et les effets indésirables de type gastro-intestinal. Le Conseil est d'avis que le traitement par pemetrexed doit être réservé aux personnes dont l'expectative de vie est supérieure à trois mois et dont l'indice de Karnofsky excède 70 %. Le coût d'une fiole de 500 mg d'Alimta^{mc} est de 2 145 \$. Le coût de traitement par l'association pemetrexed et cisplatine est de 25 740 \$ pour six cycles de traitement. En conséquence, le Conseil recommande d'inscrire Alimta^{mc} sur la Liste de médicaments—établissements avec un critère d'utilisation afin que son usage soit réservé aux patients atteints d'un mésothéliome pleural malin inopérable. Le critère d'utilisation est le suivant :

- ◆ **pour le traitement du mésothéliome pleural malin en association avec un traitement à la cisplatine chez une personne inopérable n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le traitement initial est d'une durée maximale de 6 cycles. Le traitement peut être prolongé si un effet bénéfique clinique est démontré;**

■ Médicaments d'exception – Ajout de critères d'utilisation

1. Fludara^{mc} injectable (Berlex), fludarabine, Pd Inj. I.V. 50 mg

La fludarabine injectable est utilisée depuis plusieurs années dans les établissements de santé sans critère d'utilisation reconnu. Les données revues par le Conseil démontrent que la fludarabine injectable possède une efficacité équivalente à certains régimes thérapeutiques comparateurs dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, du lymphome non hodgkinien de faible malignité, et de la maladie de Waldenström. Toutefois, son coût est nettement plus élevé. Maintenant qu'il a revu et statué sur l'ensemble des indications de traitement pour la fludarabine, le Conseil recommande d'ajouter des critères d'utilisation reconnus pour Fludara^{mc} injectable, déjà inscrit sur la Liste de médicaments—établissements. Les critères d'utilisation sont les mêmes que pour la fludarabine orale, soit :

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de leucémie lymphoïde chronique qui n'ont pas répondu ou sont intolérantes à une chimiothérapie de première intention;**
- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant de lymphome non hodgkinien de faible malignité ou de macroglobulinémie de Waldenström, lors d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une chimiothérapie de deuxième intention, soit le CAP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone), le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) et le CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone);**

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**