

**RAPPORT DES TRAVAUX  
DU  
CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE**

**CONFECTION DES LISTES DE MÉDICAMENTS DU 1<sup>er</sup> AVRIL 2000**

Février 2000

## Table des matières

Table des matières	2
<b>1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS</b>	<b>4</b>
<b>2 TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Avis d'inscription (dossiers particuliers)</b>	<b>4</b>
2.1.1 Infergen <sup>mc</sup> (Amgen) interféron alfacon- sol. inj. 0.03 mg/mL, 0.3 mL et 0.5 mL	4
2.1.2 Vioxx <sup>mc</sup> (Merck) rofécoxib co. 12.5 mg et 25 mg	5
<b>2.2 Avis de refus pour des raisons thérapeutiques</b>	<b>6</b>
2.2.1 Cipro HC <sup>mc</sup> ciprofloxacine (chlorhydrate de)/hydrocortisone susp. ot. 0.2 %/1%	6
2.2.2 Relenza <sup>mc</sup> (G.W.) zanamivir pd. pour inh.(app.) 5 mg/coque	6
2.2.3 Temodal <sup>mc</sup> (Schering) témozolomide caps. 5 mg, 20 mg, 100 mg et 250 mg	7
<b>2.3 Avis de refus pour des raisons économiques</b>	<b>8</b>
2.3.1 Monurol <sup>mc</sup> (Purdue) fosfomycine (trométhamine de) pd. orale 5.63 g/sachet	8
<b>2.4 Médicaments d'exception</b>	<b>9</b>
2.4.1 Transfert dans la section régulière de la liste	9
2.4.1.1 Calcitonine de saumon (synthétique) vap. nasal 200 U.I/dose (Miacalcin <sup>mc</sup> , Novartis)	12
2.4.1.2 Calcium (carbonate de) co. 500 mg à 600 mg , Apo-Cal <sup>mc</sup> , Apotex, Cal-500 <sup>mc</sup> , Pro-Doc, Calcium (carbonate de)/Vitamine D co. 500 mg/125 U.I., Cal-500-D <sup>mc</sup> , Pro-Doc, Calcite D 500 <sup>mc</sup> , Riva	12
2.4.1.3 Estradiol 17β gel top.(Estrogel <sup>mc</sup> ,Schering) timbre cut. [(Estraderm <sup>mc</sup> , Ciba), (Climara <sup>mc</sup> ,Berlex), (Oesclim <sup>mc</sup> , Fournier), (Vivelle <sup>mc</sup> , Novartis)], estradiol 17β, estradiol 17 β/noréthindrone (acétate de) (Estracomb <sup>mc</sup> , Novartis)	13
2.4.1.4 Raloxifène (chlorhydrate de) co. 60 mg (Evista <sup>mc</sup> , Lilly)	13
2.4.2 Modifications des indications reconnues pour fins de paiement	13
2.4.2.1 Époétine alfa	13
2.4.2.2 Filgrastim	15
2.4.3 Ajout de nouveaux médicaments	15
2.4.3.1 Regranex <sup>mc</sup> (J.O.I.) bécaplermine gel 0.01 %	16
2.4.3.2 Zanaflex <sup>mc</sup> (Draxis) tizanidine (chlorhydrate de) co. 4 mg	17
<b>2.5 Réévaluation de certains dossiers</b>	<b>18</b>
2.5.1 Aldara <sup>mc</sup> (3M Canada) imiquimod cr. 5 %, sachet 250 mg	18
2.5.2 Brexidol <sup>mc</sup> 20 (Crystaal) piroxicam-β-cyclodextrine co. 191.2 mg	18
2.5.3 Herceptin <sup>mc</sup> (Roche) trastuzumab 440 mg/fiole	19
2.5.4 Integrilin <sup>mc</sup> (Schering) eptifibatide sol. inj. 0,75 mg/mL, fiole 100 mL, 2 mg/mL, fiole 10 mL	19
2.5.5 Oxycontin <sup>mc</sup> (Purdue) oxycodone (chlorhydrate de) co. L.A. 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	20
2.5.6 Plavix <sup>mc</sup> (Sanofi) clopidogrel (bisulfate de) co. 75 mg	22
2.5.7 Serc <sup>mc</sup> (Solvay) bétahistine (dichlorhydrate de) co. 4 mg et 8 mg	23
2.5.8 Taxotere <sup>mc</sup> (R.P.R.) docétaxel sol. perf. i.v. 20 mg/0.5 mL et 80 mg/2 mL	24
2.5.9 Xenical <sup>mc</sup> (Roche) orlistat caps. 120 mg	24
<b>3 AUTRES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Fabricants de médicaments reconnus</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Détermination des prix payables par la Régie de l'assurance maladie du Québec</b>	<b>25</b>
3.2.1 La méthode du prix le plus bas	25
3.2.2 La limitation de l'augmentation des prix pour les produits déjà inscrits	26
<b>4 RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT (MTS)»</b>	<b>27</b>
<b>5 RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE»</b>	<b>27</b>
<b>ANNEXE I : AVIS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE</b>	

**POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS  
DU 1<sup>er</sup> AVRIL 2000**

**ANNEXE II : MODIFICATIONS QUE LE CONSEIL RECOMMANDE D'APPORTER  
À LA LISTE DES FABRICANTS DE MÉDICAMENTS RECONNUS**

Les avis du Conseil consultatif de pharmacologie portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la Liste de médicaments du régime général ainsi que pour la Liste de médicaments—établissements, qui entreront en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2000, apparaissent à l'annexe I.

Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités ainsi que les données statistiques liées à cette mise à jour des Listes de médicaments.

## 1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS

<b>Demandes</b>	<b>Régime général</b>	<b>Liste—établissements</b>	<b>Total</b>
Acceptées	67	73	79
Refusées	18	17	19
Transferts à liste régulière	2	2	2
<b>Total demandes d'inscription ou de modification traitées</b>			<b>100</b>

## 2 TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL

### 2.1 Avis d'inscription (dossiers particuliers)

#### 2.1.1 Infergen<sup>mc</sup> (Amgen) interféron alfacon- sol. inj. 0.03 mg/mL, 0.3 mL et 0.5 mL

L'interféron alfacon-1 ou consensus est un interféron alfa produit par génie génétique regroupant différentes séquences d'acides aminés entrant dans la composition des divers interférons endogènes ; d'autres interférons alfa, qui sont des copies des substances endogènes, sont inscrits sur les listes de médicaments, les interférons alfa-N1, alfa-2A et alfa-2B. Une association d'interféron alfa-2B et de ribavirine (Rebetron<sup>mc</sup>) est aussi inscrite.

Les données soumises montrent une efficacité légèrement supérieure à celle de l'interféron alfa-2B. Si on compare les données à celles obtenues dans d'autres études pour le Rebetron<sup>mc</sup>, l'efficacité du Rebetron<sup>mc</sup> serait supérieure à celle de l'interféron alfacon-1. Le coût de traitement est comparable à celui du traitement par l'interféron alfa-2B (Intron A<sup>mc</sup>).

En tenant compte des données étudiées et des recommandations issues des consensus existant sur le traitement pharmacologique de l'hépatite virale, le Rebetron<sup>mc</sup> constitue le premier choix de traitement chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement. L'Infergen<sup>mc</sup> devient une alternative de traitement pour les personnes traitées antérieurement par l'interféron alfa-2B qui ne répondent pas ou qui font une rechute. **Le Conseil recommande l'inscription d'Infergen<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament devrait être favorable pour la RAMQ si ce médicament est utilisé au lieu du Rebetron<sup>mc</sup> chez les personnes déjà traitées par l'interféron alfa-2B qui ne répondent pas ou qui font une rechute.

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 janvier 2000, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

### 2.1.2 Vioxx<sup>mc</sup> (Merck) rofécoxib co. 12.5 mg et 25 mg

Le rofécoxib est un agent analgésique et anti-inflammatoire qui agit, aux concentrations thérapeutiques requises, par inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) sans affecter la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), les autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissant en inhibant la COX-1 et la COX-2. Il s'agit du deuxième médicament de cette classe, les inhibiteurs sélectifs COX-2, à être commercialisé, l'autre étant le Celebrex<sup>mc</sup>, médicament déjà inscrit sur les listes de médicaments. Le rofécoxib est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes aigus et chroniques de l'arthrose, pour le traitement de la dysménorrhée et pour le traitement de la douleur chez l'adulte. Contrairement au célécoxib, le rofécoxib n'est pas contre-indiqué lors d'allergie aux sulfamides.

Les nombreuses études soumises montrent une efficacité comparable du rofécoxib à celles d'autres AINS (diclofénac, ibuprofène) lors d'ostéoarthrose. D'autres études montrent l'efficacité comparable du rofécoxib à celles de l'ibuprofène et du naproxène pour contrôler la douleur consécutive à une chirurgie dentaire. Il n'existe pas de données d'efficacité comparatives avec le célécoxib.

Une étude à court terme mesurant la toxicité gastrique montre une incidence d'effets gastriques du rofécoxib comparable à celle du groupe placebo et significativement moins élevée que celle du groupe traité à l'ibuprofène. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents et limitent souvent le traitement avec les autres AINS. Afin de prévenir ou traiter les complications gastro-intestinales liées à la prise d'AINS, la co-administration d'un agent cytoprotecteur (anti-H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons, misoprostol, sucralfate) est devenue une pratique médicale courante ; le taux de co-prescription varie de 17 à 26 p. cent dans les différentes provinces canadiennes. La prévention et le traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des AINS génèrent des coûts importants dans notre système de santé.

Le coût quotidien de traitement par le rofécoxib est de 1,25 \$ à la dose de 12,5 ou 25 mg par jour ; il est égal à celui du célécoxib à la dose de 100 mg 2 fois par jour. Le coût de traitement est plus élevé que celui des versions génériques des autres AINS ; cependant, s'il y a co-administration d'un agent cytoprotecteur, le coût de traitement par le rofécoxib seul devient avantageux.

L'analyse économique met en évidence le fait que l'emploi du rofécoxib entraîne moins de complications gastriques et diminue ainsi les coûts liés à l'évaluation et au traitement des complications gastriques lorsque d'autres AINS sont utilisés. Son emploi à la place des autres AINS permet l'utilisation moins fréquente des médicaments cytoprotecteurs. Le coût additionnel du rofécoxib sera compensé par des économies dans l'emploi de médicaments cytoprotecteurs et dans les coûts liés à l'évaluation et au traitement des complications gastriques liées à l'emploi d'autres AINS ; ce résultat est toutefois tributaire des caractéristiques de la population traitée et de l'utilisation de médicaments cytoprotecteurs à titre prophylactique. **Le Conseil recommande l'inscription de Vioxx<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

Selon le fabricant, l'impact budgétaire de l'inscription du Vioxx<sup>mc</sup> représente un coût additionnel pour la RAMQ, coût variable selon la part de marché que prendra ce médicament au célécoxib et aux autres AINS. Les prévisions sont que les coûts remboursés pour ce médicament seront de 2,95M \$ la première année complète d'inscription (6 309 bénéficiaires), de 7M \$ la deuxième année (14 950 bénéficiaires) et de 8,7M \$ la troisième année (18 679 bénéficiaires), De ces coûts, il faut soustraire le coût des AINS actuellement utilisés et des agents cytoprotecteurs dans certains cas. Cependant, selon le Conseil, les coûts additionnels liés à l'inscription du Vioxx<sup>mc</sup> seront compensés par la réduction des coûts de prévention et de traitement des complications gastro-intestinales des AINS actuels.

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 janvier 2000, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception » lorsque le célécoxib serait le choix de traitement mais est contre-indiqué.

## 2.2 Avis de refus pour des raisons thérapeutiques

### 2.2.1 Cipro HC<sup>mc</sup> ciprofloxacine (chlorhydrate de)/hydrocortisone susp. ot. 0.2 %/1%

Ce médicament est une association d'un antibiotique et d'un corticostéroïde indiqué pour le traitement topique de l'otite externe diffuse d'origine bactérienne. Deux études prospectives sont soumises dont l'objectif est d'identifier les agents responsables de l'otite externe (74 sujets au total). Les données soumises ne montrent pas la supériorité de cette association comparativement à la ciprofloxacine seule ou à l'association polymyxine B-néomycine-hydrocortisone.

Deux séries rétrospectives de cas sont aussi présentées. On montre chez 25 patients une ototoxicité associée à l'emploi de gouttes otiques renfermant un aminoglycoside en présence d'une perforation du tympan ou d'une utilisation prolongée. Or, la ciprofloxacine est aussi contre-indiquée lors de perforation tympanique.

Le coût de ce médicament est de 2,10 \$/mL et le coût d'un autre antibiotique couvrant sensiblement le même spectre et déjà inscrit sur la Liste de médicaments, la gentamycine sol. ot., est de 1,03 \$/mL.

Les données soumises ne montrent pas la supériorité de cette association pour le traitement de l'otite externe sur l'utilisation d'un traitement antibiotique seul. **Le Conseil recommande le refus de l'inscription de Cipro HC<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 2.2.2 Relenza<sup>mc</sup> (G.W.) zanamivir pd. pour inh.(app.) 5 mg/coque

Le zanamivir est le premier inhibiteur sélectif de la neuramidase des virus *influenza* de type A et B. Cette enzyme est essentielle à la réplication virale. Le zanamivir est indiqué pour le traitement des infections aiguës non compliquées causées par le virus de l'influenza chez les personnes de plus de 12 ans qui présentent des symptômes depuis 48 heures ou moins. Aucune donnée permettant d'établir l'efficacité et l'innocuité chez les personnes traitées plus de 48 heures après l'apparition des symptômes ne sont disponibles.

Rappelons que la sévérité de l'infection par le virus de l'influenza dépend de l'âge et de l'état de santé et que le taux d'hospitalisation est le plus élevé chez les enfants de moins d'un an et chez les 65 ans ou plus. Selon des données américaines, de 80 à 90 p. cent des décès surviennent chez les 65 ans ou plus et la présence d'une maladie chronique (asthme, MPOC, diabète et maladie cardiaque) augmente le taux de mortalité de 40 fois.

Trois études randomisées contrôlées sur trois continents et totalisant plus de 1 500 sujets (âge moyen de 37 ans, sauf Amérique du Nord, 30 ans) montrent une évidence très modeste de bénéfices, en terme de soulagement des symptômes et réduction des complications, chez des personnes soupçonnées de présenter un épisode grippal dans un contexte d'épidémie de grippe. La prise précoce de zanamivir à la posologie de 2 inhalations de 10 mg 2 fois par jour durant 5 jours a permis de réduire la durée de l'épisode grippal (jours sans symptômes) de 1,0 à 1,5 jour. Malgré l'absence de données comparatives avec l'amantadine, qui lui est actif sur le type A seulement (le plus fréquent), l'effet du zanamivir est semblable à celui de cet autre antiviral car l'amantadine permet de réduire la durée de l'épisode grippal de 1,0 jour. Mentionnons

que l'étude nord-américaine, la plus importante, ne montre pas de bénéfices quant au soulagement des symptômes.

La clientèle étudiée ne comportait que peu de sujets à risque et la répartition aléatoire n'a pas tenu compte de ceci. On ne connaît donc pas les bénéfices réels de ce médicament chez des personnes à haut risque de complications lors d'influenza, la présomption des bénéfices chez cette clientèle découlant d'une analyse de sous-groupes a posteriori et renfermant un faible échantillon de sujets. Notons que l'effet préventif des complications par l'amantadine chez les personnes à haut risque n'a pas été montré lui non plus. De plus, il n'est pas prouvé que le rapport bénéfices/risques du zanamivir lui confère des avantages sur l'amantadine.

Le zanamivir doit être débuté dans les premières 30 heures du début de l'épisode grippal. Or, en début d'épisode, le diagnostic probabiliste de grippe n'est pas évident et il n'existe pas de données d'efficacité lors de début tardif du traitement ; il est prévisible d'assister à une augmentation du nombre de consultations médicales inutiles. La prise en charge de l'influenza repose toujours sur un traitement préventif, la vaccination, notamment chez les sujets à haut risque.

Le coût du traitement d'un épisode grippal par le zanamivir est de 35,00 \$, coût plus élevé que celui de l'amantadine. le coût de ce dernier étant de 2,60 \$ à 3,60 \$ à la posologie de 100 mg par jour pour 5-7 jours chez les personnes de 65 ans ou plus et de 5,20 \$ à 7,28 \$ à la posologie de 200 mg par jour pour 5-7 jours chez l'adulte.

En conclusion, les bénéfices réels de ce médicament ne sont pas clairement montrés, particulièrement chez les personnes à haut risque de complications de l'influenza. **Le Conseil recommande le refus de l'inscription de Relenza<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 2.2.3 Temodal<sup>mc</sup> (Schering) témozolomide caps. 5 mg, 20 mg, 100 mg et 250 mg

Selon la procédure exceptionnelle d'évaluation prioritaire de certains médicaments, le Conseil consultatif de pharmacologie a procédé à l'évaluation de la demande d'inscription de Temodal<sup>mc</sup>, un antinéoplasique utilisé par la voie orale et indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un glioblastome multiforme ou d'un astrocytome anaplasique et chez lesquels on a objectivé, après l'administration d'un traitement type, une première récurrence de la tumeur ou l'évolution de la maladie. Il s'agit d'un agent alcoylant de la famille des imidazotétrazines ; c'est un analogue de la dacarbazine.

Lors de la réunion du Conseil du 15 décembre 1999, les membres ayant procédé à l'expertise ont émis le souhait d'obtenir les données complètes de l'essai phare, l'étude C94-091 de Yung et collab., étude constituant la base de la soumission à Santé Canada et étude qui sera utilisée, selon le fabricant, par la force de vente spécialisée en oncologie. En effet, cette étude était citée à plusieurs reprises dans le dossier mais n'a pas été soumise intégralement. De plus, lors de la réunion du Conseil du 27 janvier 2000, il a été résolu d'obtenir les données de deux autres études (I94-122, I94-123), afin de procéder à l'évaluation plus approfondie de la valeur thérapeutique de ce médicament.

L'étude C94-091 de Yung et collab. qui compare le témozolomide et la procarbazine n'a toujours pas été soumise, c'est plutôt une autre étude du même auteur intitulée « *Multi-center Phase II Trial of Temozolomide in Patients with Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse* » parue dans *J Clin Oncol* en 1999 qui a été envoyée. Les données des deux autres études demandées (I94-122, I94-123) ont quant à elles été transmises.

Les membres constatent que les données soumises sont issues d'études de phase I ou II de niveau de qualité faible (pas de groupe contrôle adéquat ou données fragmentaires) ; plusieurs études sont des suivis de patients. Dans une étude incluant 28 patients (O'Reilly 1993), 13 patients ont reçu du témozolomide après une radiothérapie ;

des 10 patients qui ont pu être évalués, 5 ont présenté une amélioration clinique (diminution ou stabilisation des lésions) ; des 11 patients qui ont reçu du témozolomide avant la radiothérapie, 9 cas ont pu être évalués et 2 cas ont montré une amélioration clinique. Une autre étude chez 75 patients (Newlands 1996) a montré chez les 27 patients qui ont reçu du témozolomide avant la radiothérapie une réponse objective dans 30 p. cent des cas. Cette réponse était de 25 p. cent chez les 48 patients qui ont reçu du témozolomide après la radiothérapie. Le taux de survie n'a pas été modifié dans cette étude.

L'étude de Bower 1997 chez 103 patients montre une réponse objective dans 11 p. cent des cas et une stabilisation dans 47 p. cent des cas. La durée médiane de la réponse a été de 4,6 mois chez les répondants et la survie médiane totale de 5,8 mois (la survie médiane usuelle depuis le diagnostic est de 10 à 12 mois). La survie sans progression à 6 mois a été de 22 p. cent avec le témozolomide. Le grade histologique de la tumeur n'a pas influencé la réponse. Dans l'étude de Yung 1999 chez 162 patients, une réponse objective a été observée dans 35 p. cent des cas et une stabilisation dans 47 p. cent des cas. La survie médiane sans progression a été de 5,4 mois et la survie médiane totale de 13,6 mois (75 p. cent des sujets étaient vivants à 6 mois et 56 p. cent à 12 mois). La survie sans progression à 6 mois a été de 46 p. cent avec le témozolomide. Enfin, les données selon les rapports internes des études I94-122 et I94-123 qui mesurent des paramètres de qualité de vie et la survie médiane n'ont pas de groupe contrôle.

Il est difficile d'apprécier les résultats de ces études vu l'absence de groupe contrôle. D'après ces études, le témozolomide possède une activité très modeste. L'innocuité de ce médicament est acceptable et peut en partie être prévenue par une thérapie adjuvante. Selon le Conseil, les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur la valeur thérapeutique de ce médicament.

Les données pharmacoéconomiques soumises sont très fragmentaires et font référence à l'essai phare (C94-091) qui comprendrait un volet économique. Le traitement comparateur lors de récurrence est la procarbazine orale, l'agent antinéoplasique actuellement utilisé dans ces cas. Le coût d'un cycle de traitement de 28 jours par le témozolomide est de 1 742 \$ à 2 495 \$ selon la posologie donnée ; celui du procarbazine est de 59 \$ par cycle de 56 jours. Le coût additionnel par cycle de traitement de 28 jours est donc de 1 712 \$ à 2 465 \$ pour un effet modeste.

En conclusion, il est difficile de se prononcer sur la valeur de ce médicament compte tenu de l'insuffisance de données et de l'absence de groupes contrôles ou de contrôles historiques. **Le Conseil recommande le refus de l'inscription de Temodal<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### **2.3 Avis de refus pour des raisons économiques**

#### **2.3.1 Monurol<sup>mc</sup> (Purdue) fosfomycine (trométhamine de) pd. orale 5.63 g/sachet**

Le trométhamine de fosfomycine est un antibiotique. Pris en une seule dose, il est indiqué pour le traitement des infections des voies urinaires basses non compliquées (cystite aiguë). Son efficacité et son innocuité ne sont pas montrées chez les moins de 18 ans.

Les études cliniques soumises comparent l'efficacité de ce médicament à la norfloxacin et à la nitrofurantoïne. Les résultats montrent une efficacité comparable du trométhamine de fosfomycine à celles des autres antibiotiques étudiés (cure clinique et bactériologique, taux de rechute ou de réinfection).



Le coût d'un traitement unidose de 3 g est de 20,00 \$. Les recommandations actuelles pour la durée de traitement d'une cystite aiguë sont de 3 jours. Voici donc le coût de traitement avec divers antibiotiques.

Médicament	Posologie	Coût du médicament (\$) x 3 jours
Ciprofloxacine	100 mg 2 fois par jour	12,30
	250 mg 2 fois par jour	13,33
Norfloxacine	400 mg 2 fois par jour	9,15
Ofloxacine	200 mg 2 fois par jour	8,69
Nitrofurantoïne (monohydrate de) macrocristaux	100 mg 2 fois par jour	3,70
TMP-SMX DS	160 mg-800 mg 2 fois par jour	0,73

Compte tenu de son coût élevé par rapport aux autres antibiotiques utilisés pour le traitement de 3 jours de la cystite aiguë, **le Conseil recommande le refus de l'inscription de Monurol<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

## 2.4 Médicaments d'exception

### 2.4.1 Transfert dans la section régulière de la liste

Dans le cadre des travaux de confection des présentes listes de médicaments, le Conseil a procédé à la **réévaluation du dossier de tous les médicaments utilisés pour le traitement préventif et actif de l'ostéoporose**. L'hormonothérapie de remplacement (estrogènes, HTR ou traitement hormonal), les biphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques dont actuellement seul le raloxifène est commercialisé au Canada et la calcitonine de saumon sont les divers médicaments utilisés pour le traitement de l'ostéoporose.

#### Situation actuelle :

Les diverses formulations orales d'estrogènes (estradiol-17 $\beta$ , estrogènes estérifiés, estrogènes conjugués biologiques, estrogènes conjugués synthétiques, estropipate et éthinylestradiol) sont inscrites dans la section régulière de la liste de médicaments. Les timbres cutanés d'estradiol-17 $\beta$ , d'estradiol-17 $\beta$  et d'acétate de noréthindrone ainsi que le gel topique d'estradiol-17 $\beta$  sont inscrits dans la section des médicaments d'exception pour utilisation chez les personnes ne pouvant recevoir d'estrogènes par la voie orale en raison d'intolérance ou lorsque des facteurs médicaux favorisent la voie transdermique.

Les biphosphonates, l'etidronate disodique/carbonate de calcium (Didrocal<sup>mc</sup>, P. & G. Pharma) et l'alendronate co. 5 mg et 10 mg (Fosamax<sup>mc</sup>, Merck) sont inscrits dans la section régulière de la liste de médicaments. La calcitonine de saumon vap. nasal (Miacalcin<sup>mc</sup>, Novartis) est actuellement inscrite dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général pour le traitement de l'ostéoporose pour les personnes chez lesquelles les biphosphonates sont contre-indiqués ou non tolérés. Le raloxifène (Evista<sup>mc</sup>, Lilly) est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes qui ne peuvent recevoir une hormonothérapie de remplacement (HTR) ou un biphosphonate.

Pour le traitement de l'ostéoporose, les suppléments calciques, sauf pour l'association étidronate disodique/carbonate de calcium, et la vitamine D, à la posologie utilisée pour le traitement de l'ostéoporose, ne sont pas remboursés dans le cadre du régime général d'assurance médicaments. Rappelons qu'en juillet 1990, découlant d'actions entreprises pour réaliser des économies dans les divers programmes de médicaments, les suppléments calciques, pouvant être obtenus sans ordonnance et à peu de frais, ont été transférés dans la section des médicaments d'exception afin de restreindre leur utilisation à

quelques situations particulières. Le Conseil d'alors rappelait que la non-inscription de ces produits ne remettait pas en cause leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose. Les indications reconnues pour le paiement des suppléments calciques ont été modifiées depuis 1990 ; actuellement, leur remboursement est limité aux cas suivants : comme chélateur du phosphore, comme supplément calcique pour les enfants souffrant d'intolérance aux protéines bovines ou au lactose et pour les personnes souffrant d'hypoparathyroïdie, de déficience en lactase ou de malabsorption. Diverses formulations de vitamine D sont inscrites dans la section régulière de la liste de médicaments. Les formulations inscrites sont utilisées lors de carence en vitamine D. Comme suppléments lors d'ostéoporose, on recommande de 400 à 800 U.I. de vitamine D par jour. Or, seule la vitamine D sol. orale 400 U/mL pourrait être utilisée à un coût beaucoup plus élevé que les formulations solides habituellement prescrites lors d'ostéoporose.

### **Réévaluation du statut de tous les médicaments selon une vision globale- Résumé des éléments pris en compte**

En décembre 1999, le Conseil a réuni un groupe d'experts dont le mandat était de faire des recommandations au Conseil quant à l'utilisation optimale des médicaments destinés à la prévention primaire de l'ostéoporose, et ce, en regard de leur valeur thérapeutique et de leur coût. Les observations de ce groupe d'experts ont été prises en compte dans la réévaluation de ce dossier. Les recommandations du Conseil s'appuient aussi sur les avis de la Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose et de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).

En résumé, tous les médicaments possèdent une valeur thérapeutique, que ce soit par un effet sur la densité minérale osseuse ou sur le remodelage osseux, dans le traitement préventif ou actif de l'ostéoporose. L'hormonothérapie de remplacement (HTR) constitue la première ligne de traitement pour le traitement préventif ou actif de l'ostéoporose. Les biphosphonates, la calcitonine de saumon et le raloxifène constituent des alternatives efficaces lorsque l'HTR est contre-indiquée ou que la femme ne veut pas en recevoir à cause des risques liés à leur utilisation à long terme. De plus, un apport quotidien adéquat de calcium et de vitamine D est fondamental ; des suppléments doivent être prescrits dans toute intervention préventive ou de traitement actif dès que l'apport alimentaire est inadéquat ou limité à un niveau inférieur à celui recommandé. Notons que des suppléments de calcium et de vitamine D étaient, dans la majorité des études d'efficacité des autres médicaments pour le traitement de l'ostéoporose, utilisés conjointement. Ils constituent le traitement de base de l'ostéoporose dans plusieurs cas.

Le statut de l'inscription de ces divers médicaments doit ensuite être déterminé par leur coût-efficacité. Le tableau qui suit illustre les coûts de divers traitements pour la prévention de l'ostéoporose. On remarque que les coûts de traitement par les biphosphonates, la calcitonine de saumon et le raloxifène sont semblables, mais plus élevés que ceux du traitement hormonal (HTR) et de l'association étidronate/calcium.

Coût du traitement de l'ostéoporose incluant les honoraires du pharmacien	
<b>Traitement hormonal :</b>	<b>Coût mensuel (\$)</b>
Estrogénothérapie seule ou opposée, voie orale	11,26 –20,96
Estrogénothérapie seule ou opposée, voie transdermique	26,58 –27,65
Estradiol gel hémihydraté	19,90
<b>Traitement non hormonal :</b>	<b>Coût mensuel (\$)</b>
Alendronate 5 mg die	48,48
Alendronate 10 mg die	57,65
Calcitonine de saumon 200 U.I. nasal die	57,50
Calcium (carbonate de) 1000 mg Ca <sup>++</sup> die	8,30
Calcium (carbonate de) 1500 mg Ca <sup>++</sup> die	8,94
Calcium (carbonate de) 500 mg Ca <sup>++</sup> /Vitamine D 125 U	
1000 mg Ca <sup>++</sup> die/250 U vit. D die (prix le plus bas)	11,55
1500 mg Ca <sup>++</sup> die/375 U vit. D die (prix le plus bas)	13,83
Étidronate/calcium séquentiel	14,57
Raloxifène 60 mg die	46,80
Vitamine D 400 U die	8,11
Vitamine D 800 U die	9,22

Le coût-efficacité de ces divers médicaments est apprécié à partir du nombre nécessaires de patientes à traiter (NNT) pour prévenir une fracture vertébrale. D'après les données maintenant disponibles, les NNT de ces médicaments pour prévenir une fracture vertébrale, selon les diverses études, sont semblables.

NNT pour prévenir une fracture vertébrale (analyse intention de traitement)								
Étude	Médicament	Traitement actif		Placebo		↓ risque absolu	↓ risque relatif	NNT
		No. de fractures	No. total de patients	No. de fractures	No. total de patients			
Black 1996	Alendronate	78	1022	145	1005	0.068	0.471	15
Liberman 1995	Alendronate	17	597	22	397	0.027	0.486	37
Chesnut 1999	Calcitonine de saumon	40	316	59	311	0.063	0.333	16
Watts 1990	Étidronate	5	105	10	104	0.049	0.505	21
Ettinger 1999	Raloxifène 60 mg (traitement)	113	769	163	770	0.065	0.306	15
Lufkin 1992	HTR opposée	8	36	20	39	0.291	0.567	3

L'observance au régime médicamenteux et le consentement de la patiente au traitement proposé sont des éléments importants du traitement de l'ostéoporose. Diverses sources confirment que l'adhérence et la persévérance au traitement de l'ostéoporose, comme dans plusieurs maladies chroniques, est trop faible. Entre autres, seulement de 15 à 30 p. cent des femmes continueront de recevoir un traitement hormonal (HTR) après que les symptômes de la ménopause seront disparus, se privant ainsi des bénéfices à long terme de ce traitement. Plusieurs femmes, selon l'âge et le statut ménopausique, refuseront une HTR et cela probablement dû à une multitude de facteurs dont le retour des menstruations (estrogénothérapie opposée), l'apparition d'effets indésirables et les risques liés à l'HTR (augmentation possible des risques de cancer du sein et de cancer de l'endomètre).

Afin de favoriser une plus grande adhérence au traitement à long terme et d'en retirer tous les bénéfices escomptés dans notre système de santé, autant en prévention qu'en traitement actif, le Conseil doit faire des recommandations afin de rendre facilement accessibles toutes les options de traitement disponibles.

Voici les recommandations découlant de cet avis:

2.4.1.1 *Calcitonine de saumon (synthétique) vap. nasal 200 U.I./dose (Miacalcin<sup>mc</sup>, Novartis)*

**Le Conseil recommande le transfert de la calcitonine de saumon vap. nasal dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général .**

Cette recommandation devrait représenter des coûts additionnels pour la RAMQ d'environ 1,3 M \$, en se basant sur les données de remboursement des demandes de médicament d'exception.

2.4.1.2 *Calcium (carbonate de) co. 500 mg à 600 mg , Apo-Cal<sup>mc</sup>, Apotex, Cal-500<sup>mc</sup>, Pro-Doc, Calcium (carbonate de)/Vitamine D co. 500 mg/125 U.I., Cal-500-D<sup>mc</sup>, Pro-Doc, Calcite D 500<sup>mc</sup>, Riva*

Le coût mensuel d'un traitement en association de ces suppléments (carbonate de calcium et vitamine D) obtenu sans ordonnance varie, selon la posologie (1000 à 1500 mg de calcium++ et 400 à 800 U.I. de vitamine D). Notre estimation de ce coût mensuel est basée sur le prix remboursé pour le carbonate de calcium et le prix de vente suggéré pour les capsules de 400 U.I. de vitamine D, le Calcite D 500<sup>mc</sup> et le Cal-500-D<sup>mc</sup> par Medis Services (juin 1999) ; ce coût est de 7,38 \$ à 17,01 \$, soit de 88,56 \$ à 204,12 \$ sur une base annuelle. Comme ces suppléments sont le plus souvent requis chez une clientèle âgée et très sensible au coût des médicaments, le Conseil croit que le coût de ces suppléments, si les produits ne sont pas couverts par le régime général d'assurance médicaments, ne soit un frein à leur utilisation. De plus, malgré le faible coût du carbonate de calcium, il est actuellement remboursé à d'autres clientèles. Comme il n'y a aucun doute sur la nécessité de ces suppléments chez bon nombre de femmes ménopausées, qu'il y a souvent, chez les femmes ayant une densité de masse osseuse faible ou en présence d'une ostéoporose fracturaire, avantage à la co-prescription de ces suppléments avec l'HTR, les biphosphonates, la calcitonine de saumon ou le raloxifène, et qu'il y a peu de danger de potentiel d'utilisation inappropriée du calcium et de la vitamine D en raison de leur effets indésirables, **le Conseil recommande le transfert du carbonate de calcium dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général ;**

Comme aucun des fabricants reconnus par la ministre n'offre de forme orale sèche de 400 unités de vitamine D, **le Conseil recommande d'inscrire uniquement dans la section régulière de la Liste de médicaments la dénomination commune, la forme et la teneur de ce médicament, soit « vitamine D 400 U.I., caps. ou co. », sans préciser le nom du fabricant, la marque de commerce et le prix du produit.** Les pharmaciens seraient alors libres de réclamer à la RAMQ le produit répondant à cette description et son prix coûtant. Un prix maximum payable serait alors transmis à la RAMQ pour fins de validation. Sur une base exceptionnelle, quelques médicaments sont inscrits de cette façon sur la Liste de médicaments.

Par ailleurs, nous avons contacté les fabricants de préparations qui renferment une association de carbonate de calcium et de vitamine D afin qu'ils nous soumettent des demandes d'inscription. **Le Conseil recommande l'inscription de Cal-500-D<sup>mc</sup> et de Calcite D 500<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

Ces recommandations peuvent représenter des coûts additionnels pour la RAMQ de 8,2 à 16,2 M \$. Ces coûts sont basés sur le scénario suivant :

- toutes les ordonnances d'alendronate, de calcitonine de saumon vap. nasal et de raloxifène ainsi qu'un pourcentage, que l'on estime entre 15% et 30% des ordonnances actuelles d'estrogènes (voie orale et timbres cutanés) qui seraient accompagnées d'une ordonnance de calcium et d'une de vitamine D.
- par ailleurs, des préparations renfermant une association de carbonate de calcium et de vitamine D seront également inscrites sur la Liste ; ainsi les préparations disponibles permettront une grande flexibilité posologique.
- les coûts estimés tiennent compte du taux de prescription ainsi que des posologies qui devraient normalement se situer entre 1000 et 1500 mg de calcium et entre 400 et 800 U.I. de vitamine D par jour selon les préparations utilisées.

*2.4.1.3 Estradiol 17 $\beta$  gel top.(Estroge<sup>l</sup><sup>mc</sup>, Schering) timbre cut. [(Estrader<sup>m</sup><sup>mc</sup>, Ciba), (Climara<sup>mc</sup>, Berlex), (Oesclim<sup>mc</sup>, Fournier), (Vivelle<sup>mc</sup>, Novartis)], estradiol 17 $\beta$ , estradiol 17  $\beta$ /noréthindrone (acétate de) (Estracomb<sup>mc</sup>, Novartis)*

Les diverses préparations orales d'estrogènes (estrogènes conjugués biologiques, estrogènes estérifiés, estradiol-17  $\beta$ , estrogènes conjugués synthétiques, estropipate) sont inscrites dans la section régulière de la liste. Les préparations topiques d'estrogènes sont inscrites dans la section des médicaments d'exception car elles sont plus coûteuses que celles destinées à la voie orale et ne présentent pas d'avantages thérapeutiques pouvant justifier ce coût plus élevé. Le Conseil conclut que rien actuellement ne peut justifier leur transfert dans la section régulière de la Liste de médicaments.

**Le Conseil recommande le maintien des préparations topiques d'estrogènes dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général.**

*2.4.1.4 Raloxifène (chlorhydrate de) co. 60 mg (Evista<sup>mc</sup>, Lilly)*

**Le Conseil recommande le transfert du raloxifène dans la section régulière de la Liste de médicaments.**

Cette recommandation devrait représenter des coûts additionnels pour la RAMQ d'environ 2,9 M \$, en se basant sur les données de remboursement des demandes de médicament d'exception.

## 2.4.2 Modifications des indications reconnues pour fins de paiement

### 2.4.2.1 Époétine alfa

À la demande de la ministre, le Conseil a étudié la possibilité d'ajouter une indication reconnue pour le paiement de l'époétine alfa, soit afin de faciliter le don de sang autologue en prévision d'une intervention chirurgicale. Le fabricant a été contacté afin de soumettre un dossier à cette fin. L'intérêt de l'utilisation de l'époétine dans ces cas repose sur le fait que l'époétine augmente le taux d'hémoglobine et permet le prélèvement d'un plus grand nombre d'unités de sang, diminuant ainsi l'exposition à du sang allogénique et aux risques associés lors de chirurgies électives.

Les données soumises montrent l'efficacité de l'époétine pour augmenter le nombre d'unités de sang prélevées lors de don autologue chez des patients devant subir une chirurgie élective orthopédique ou un pontage aorto-coronarien et réduire, mais non éviter, les transfusions allogéniques. Il faut noter que les doses d'époétine varient d'une étude à l'autre. Une étude (Mercuriali 1998) montre une relation linéaire entre la posologie et le nombre d'unités de sang prélevées. La voie utilisée dans la plupart de ces études est la voie intraveineuse mais tel que montré lors de dialyse, la voie sous-cutanée devrait permettre un meilleur effet pour une dose moindre.

Étude	Résultats observés	
	Unités de sang prélevées (groupe traité vs placebo)	Transfusion allogène (groupe traité vs placebo)
Price 1996, chirurgie orthopédique 173 sujets	4,5 vs 3,0 (p<0,001)	26 % vs 38% (p= 0.072) 20 % vs 31% (p= 0.09) si analyse « intention de traiter »
Mercuriali 1993, chirurgie orthopédique	4,5 vs 2,8 (p<0,05)	0,4 vs 1,2 unité (p<0,05)
Kulier 1993, chirurgie cardio-vasculaire	776 mL vs 682 mL , volume de sang prélevé, p < 0,05	8% vs 67% (p < 0,01)
Goodnough 1989, Chirurgie orthopédique	5,4 vs 4,1	0,1 vs 0,1 unité

L'objectif recherché par l'administration d'époétine est d'éviter d'exposer des personnes au sang allogène et éviter ainsi les risques liés à ces transfusions. L'indicateur retenu pour mesurer le coût-efficacité de l'époétine dans cette indication est le nombre de patients qui n'auront pas besoin de recourir à des unités de sang allogènes, en plus des unités de sang autologues.

Voici un tableau qui résume, selon divers essais prospectifs contrôlés avec placebo disponibles, les divers taux de transfusion allogènes observés.

Étude	Type de chirurgie	Nombre de patients	Nombre de patients avec Transfusion allogène	NNT
Price	orthopédique	173	Placebo: 27/87, 31% Époétine : 17/86, 20%, p= 0,09	9
Goodnough	orthopédique	91	Placebo : 2/23, 9% Époétine : 6/68, 9%	∞
Nydegger	orthopédique	62	Placebo : 2 Époétine : 0	N.D.
Sowade	cardiaque	76	Placebo : 19/37, 53% Époétine : 4/39, 11%, p = 0,0003	2
Hayashi	cardiaque	86	Placebo: 38% Époétine : 10 ou 11% selon la posologie	3,5
Caxenave	orthopédique et cardiaque	80	Placebo : 17,4% Époétine : 3,3 ou 7,4% selon la posologie	10
Mercuriali	orthopédique	38	Placebo: 6/9, 66,7% Époétine : (5/8, 62,5%), (5/9, 55,6%ou 5/10, 50%) selon la posologie, p= NS	6
Faris	orthopédique	185	Placebo: 54% Époétine : 17 ou 25% selon la posologie, p < 0,01	9
De Pree	cardiaque	44	Placebo: 9/21, 43% Époétine : 6/23, 26%, p= 0,34	6
<b>Total</b>	<b>Cardiaque, orthopédique</b>	<b>879</b>	<b>Placebo: 118/323, 33%</b> <b>Époétine : 93/556, 17%</b>	<b>6</b>

Source : Conseil consultatif de pharmacologie, février 2000

Si l'on regroupe tous les patients de ces études (879), le taux de transfusion allogène dans les diverses études passe de 33 p. cent à 17 p. cent chez les patients qui reçoivent l'époétine alfa. Le nombre de patients nécessaires à traiter (NNT) pour éviter une transfusion allogène est en moyenne de 6 lors de chirurgie élective cardiaque et orthopédique, c'est-à-dire que l'utilisation d'époétine alfa évitera à 1 patient sur 6 d'être exposé à du sang allogène. Le coût du traitement est de 1 600 \$ à la dose de 300 U/kg pour 6 doses et de 3 200 \$ à la dose de 600 U. Le coût d'une unité de sang allogène est estimé à 150 \$. Ainsi, pour sauver à un patient toute transfusion allogène, il en coûte de 9 600 \$ à 19 200 \$.

Il faut aussi se questionner sur le coût de cette mesure pour éviter la transmission de maladies infectieuses ou d'autres événements. Voici la fréquence estimée des principaux risques lors de transfusion sanguine selon un article du New Eng J Med 1999 :

Hépatite A	1/1 000 000
Hépatite B	1/30 000-1/250 000
Hépatite C	1/30 000-1/150 000
HIV	1/200 000-1/ 2 000 000
HTLV types I et II	1/250 000-1/ 2 000 000
Parvovirus B19	1/10 000
Contamination bactérienne : globules rouges	1/500 000, plaquettes 1/12 000
Réactions hémolytiques aiguës	1/250 000-1/ 1 000 000
Réactions hémolytiques retardées	1/1 000
Domage pulmonaire aigu	1/5 000.

En tenant compte de la fréquence estimée des risques associés aux transfusions allogènes, il faudrait, par exemple, pour éviter une réaction hémolytique retardée, traiter 1 000 personnes pour un coût de 9,6 à 19,2 M \$. Pour éviter la transmission d'une hépatite C, il faudrait traiter 30 000 personnes pour un coût de 198 à 576 M \$. Enfin, pour ajouter à l'efficacité d'une telle mesure, il devrait y avoir une coordination parfaite entre les dons de sang autologues et le moment réel de la chirurgie.

**Le Conseil recommande de ne pas modifier les indications reconnues pour le paiement d'Éprex<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

#### 2.4.2.2 Filgrastim

Le filgrastim est déjà inscrit dans la section des médicaments d'exception. Le fabricant demande l'ajout d'une nouvelle indication, soit pour le traitement d'appoint lors de leucémie myéloïde aiguë.

Une seule étude a été présentée ; il s'agit d'une étude multicentrique randomisée contrôlée chez 521 patients. Les données soumises montrent que l'administration de filgrastim, lors du traitement d'induction et du traitement de consolidation permet, en plus d'atteindre plus rapidement le taux de neutrophiles visé, de réduire significativement la durée de la fièvre, le nombre de jours d'antibiothérapie et la durée de l'hospitalisation. Le nombre de traitements antifongiques est diminué mais de façon non statistiquement significative ( $p = 0,04$ ). Enfin, le taux de rémission, le délai avant la progression de la maladie et le taux global de survie ne sont pas modifiés par le filgrastim.

Le coût de ce traitement d'appoint à la dose de 350 mcg pour 13 jours est de 2 123 \$ ; ce coût additionnel est compensé par une réduction des coûts liés à l'antibiothérapie et à l'hospitalisation, **le Conseil recommande l'ajout d'une indication reconnue pour le filgrastim soit :**

#### ◆ pour le traitement d'appoint lors de leucémie myéloïde aiguë.

L'impact budgétaire de l'ajout de cette nouvelle indication reconnue est fonction du nombre de cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui recevraient ce traitement. L'incidence de la LMA est de 1,3 par 100 000 personnes de moins de 65 ans et de 11,7 par 100 000 personnes de plus de 65 ans. Selon les statistiques de la RAMQ de 1997, 129 bénéficiaires seraient susceptibles de recevoir le filgrastim pour cette indication ; le chiffre actualisé pour 2000 serait de 135 cas pour un coût total de 286 600 \$. Ce coût additionnel serait cependant compensé par une réduction d'autres coûts (diminution du coût des antibiotiques et des coûts d'hospitalisation).

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 janvier 2000, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

#### 2.4.3 Ajout de nouveaux médicaments

#### 2.4.3.1 Regranex<sup>mc</sup> (J.O.I.) bécaplermine gel 0.01 %

Le bécaplermine sous forme de gel topique est un produit renfermant le facteur de croissance des plaquettes sanguines humaines obtenu par recombinaison génétique. Il est indiqué pour favoriser la cicatrisation des ulcères de pleine épaisseur des extrémités inférieures chez les diabétiques. Lors de travaux antérieurs de confection des listes de médicaments, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de ce médicament en raison de l'insuffisance de données pour statuer sur la valeur thérapeutique de ce médicament.

Lors de leur réunion du 15 décembre 1999, les membres du Conseil ont rencontré des représentants du fabricant accompagnés d'un expert. Le fabricant a alors rediscuté des résultats de l'étude de Wieman 1998 et présenté les données finales d'une étude déjà soumise auparavant, l'étude canadienne multicentrique, ouverte et non contrôlée maintenant terminée. Dans cette étude, le temps moyen de fermeture des ulcères par le bécaplermine, associé à des soins de plaies optimaux, est de 63 jours et on observe un taux de fermeture complète à 20 semaines de 57,5 p. cent ; il est à noter que le taux de fermeture complète varie beaucoup selon la compliance ou la non compliance du patient. Sur une période d'observation de 6 mois, le taux de récurrence de l'ulcère est de 21 p. cent.

Le fabricant soumet aussi des données sur la fonctionnalité et la qualité de vie, des patients diabétiques ayant un ulcère du pied. L'amélioration relative de la qualité de vie selon différentes méthodes de mesure indirectes, varie de 17 p. cent à 50 p. cent. Selon le fabricant, le coût-utilité de ce médicament se situe entre 4 800 \$ et 12 600 \$ par année de vie indexée en fonction de la qualité de vie. Ce coût-utilité est questionnable car les coûts annuels du traitement d'un ulcère diabétique du pied utilisés pour calculer ce rapport semblent très élevés. Une étude rétrospective américaine de 3 524 ulcères de pied diabétique impute des coûts directs de 1 929 \$US pour la guérison sans progression, de 3 980 \$US pour une ostéomyélite, et de 15 792 \$US pour une gangrène et une amputation.

Le coût-efficacité de ce médicament peut être calculé d'après les résultats de l'étude canadienne soumise lors de la présente réévaluation et selon l'étude de Wieman soumise antérieurement. Selon Wieman, le bécaplermine réduit le temps de cicatrisation de l'ulcère de 6 semaines par rapport au traitement usuel du soin des plaies, le taux de fermeture complète de l'ulcère est de 50 p. cent vs 35 p. cent associé à des soins de plaie optimaux (réduction relative, 43 p. cent, réduction absolue, 15 p. cent). Il faut donc traiter 7 patients (NNT=7) pour obtenir une fermeture d'ulcère supplémentaire 6 semaines plus rapidement sans toutefois modifier l'incidence des infections et de récurrence de l'ulcère. Le coût par traitement étant de 1 090 \$ ou 1 590 \$ selon le nombre de tubes requis, il en coûte donc de 7 630 \$ à 11 144 \$ par fermeture plus rapide. Selon le Conseil et les divers experts consultés, des soins de plaie optimaux sont nécessaires afin de retirer le maximum de bénéfices du traitement par le bécaplermine (voir plus bas l'indication reconnue pour le paiement pour la description de ces soins).

Compte tenu de la valeur thérapeutique de ce médicament lors d'ulcères de pleine épaisseur du pied diabétique lorsqu'associé à des soins optimaux de plaies, **le Conseil recommande l'inscription de Regranex<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. L'indication reconnue pour le paiement serait :**

**pour le traitement des ulcères neuropathiques (mal perforant) de grade I ou II (Wagner) du pied diabétique non infecté cliniquement, répondant de plus aux critères suivants :**

- vascularisation acceptable, dont un indice tibio-huméral (ITH) > 0,70 du membre inférieur atteint, ou présence de pouls palpables ;
- pas d'infection sous-jacente ni ostéite à la radiographie et à la scintigraphie osseuse;



- soins de plaie optimaux antérieurs obligatoires c'est-à-dire : soins de plaie pendant une période de 8 semaines comprenant débridement, pansement favorisant un milieu humide de cicatrisation et système de dégagement des points d'appui du pied ;
- observance du patient aux mesures de contrôle du diabète, aux soins de plaie et au système de dégagement des points d'appui ;

Lors d'une demande de renouvellement, le médecin devra être en mesure de démontrer que les mesures adjuvantes suivantes ont été utilisées lors du premier traitement au bécaplermine :

- nettoyage de l'ulcère au sérum physiologique seulement ;
- débridement hebdomadaire (exérèse de callosité, de tissu nécrotique ou de corps étranger) ;
- utilisation et observance d'un système de dégagement des points d'appui (botte de marche, plâtre, chaise roulante) ;
- changement journalier du pansement (pansement non adhérent et pansement sec) ;
- amélioration minimale de 30 p. cent de l'ulcère (preuve par photo au dossier, copie de dessins et mesures à l'appui) ;
- absence de cellulite et d'ostéomyélite.

L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament, selon le fabricant, prévoit un coût pour la RAMQ pour l'an 2000 de 114 417 \$ à 171 625 \$, coût variant selon le nombre de tubes nécessaires pour fermer l'ulcère.

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 janvier 2000, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

#### 2.4.3.2 Zanaflex<sup>mc</sup> (Draxis) tizanidine (chlorhydrate de) co. 4 mg

Ce médicament est un relaxant musculaire chimiquement non apparenté à ceux qui sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. La tizanidine est un agoniste des récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques utilisée pour le traitement de la spasticité associée à la sclérose en plaques ou à d'autres conditions résultant de lésions spinales.

Les études soumises montrent que la tizanidine, comparativement au placebo, réduit significativement le tonus musculaire sans affecter la force musculaire. Selon deux méta-analyses, l'efficacité de la tizanidine sur le tonus musculaire est comparable à celle du baclofène et du diazépam. Ce médicament est mieux toléré que le baclofène ou le diazépam et présente des effets indésirables différents ; les principaux effets rapportés sont la somnolence, la fatigue, les étourdissements et la xérostomie.

Le coût du traitement par la tizanidine est plus élevé ; voici une comparaison des coûts de traitement selon l'écart posologique.

Médicament	Posologie/jour	Coût unitaire (\$)	Coût quotidien (\$)
Baclofène	20-80 mg	0,2911 (10 mg) 0,5667 (20 mg)	0,58-2,33
Clonazépam	2-8 mg	0,20 (2 mg)	0,20-0,80
Diazépam	5-60 mg	0,0061 (5 mg) 0,0069 (10 mg)	0,01-0,04
Tizanidine	4-36 mg	0,6808 (4 mg)	0,68-6,13

Le coût de traitement plus élevé est justifié chez les personnes qui ne peuvent tolérer le baclofène. **Le Conseil recommande l'inscription de Zanaflex<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. L'indication reconnue pour le paiement serait :**

**pour le traitement de la spasticité lorsque le baclofène est inefficace, contre-indiqué ou non toléré.**

L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament est faible ; le fabricant prévoit un coût additionnel pour la RAMQ de 70 000 \$ à 99 000 \$, coût variant selon lequel des médicaments habituellement utilisés pour le traitement de la spasticité sera substitué par la tizanidine.

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 janvier 2000, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

## **2.5 Réévaluation de certains dossiers**

### **2.5.1 Aldara<sup>mc</sup> (3M Canada) imiquimod cr. 5 %, sachet 250 mg**

Ce médicament, un modificateur de la réponse immunitaire, est indiqué pour le traitement des condylomes génitaux externes et périanaux ainsi que des condylomes acuminés. Le seul autre médicament utilisé pour l'autotraitement de ces condylomes est le podofilox et est déjà inscrit sur les listes de médicaments. Une première évaluation de ce dossier a été faite lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 2000. Le Conseil concluait alors que, compte tenu qu'aucune évidence scientifique, tant au niveau de l'efficacité ni de l'innocuité, ne pouvait justifier un coût de traitement environ quatre fois plus élevé que le traitement de référence, le podofilox, il ne pouvait recommander l'inscription de ce médicament.

Le dossier soumis lors de cette réévaluation ne contient malheureusement pas de nouvelles données. **Le Conseil recommande à nouveau le refus de l'inscription d'Aldara<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### **2.5.2 Brexidol<sup>mc</sup> 20 (Crystaal) piroxicam-β-cyclodextrine co. 191.2 mg**

Ce médicament, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), est indiqué pour le soulagement des douleurs aiguës légères à modérées. Il s'agit en fait d'une nouvelle formulation de piroxicam, le β-cyclodextrine étant lié à la molécule de piroxicam afin d'en faciliter l'absorption. Le piroxicam seul (Feldene<sup>mc</sup> et autres) est inscrit sur les listes de médicaments. Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments d'octobre 1999, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Brexidol<sup>mc</sup>. En effet, ce médicament possède un effet analgésique plus précoce, ceci est significatif pour les 4 à 6 premières heures du premier jour de traitement, mais dans l'ensemble, ce médicament possède une efficacité comparable à d'autres AINS déjà inscrits sur les listes de médicaments. Aucun bénéfice clinique additionnel ne justifie le coût de traitement plus élevé par le Brexidol<sup>mc</sup> (coût quotidien additionnel de traitement, par rapport aux autres AINS, varie de 0,72 \$ à 2,30 \$).

Le fabricant soumet de nouvelles données. Dans une seule étude effectuée chez un faible nombre d'athlètes présentant des blessures musculo-squelettiques ou articulaires, le Brexidol<sup>mc</sup> s'est avéré légèrement supérieur au naproxène. Ces données sont insuffisantes pour illustrer l'efficacité potentiellement supérieure de ce médicament dans la population générale. Une autre étude s'intéresse à l'incidence des effets indésirables rapportés pour ce médicament ; l'incidence serait moindre qu'avec les anciens AINS.

Compte tenu que ces nouvelles données n'ont pas permis de dégager des bénéfices cliniques pouvant justifier un coût de traitement plus élevé, **le Conseil recommande à nouveau de ne pas inscrire le Brexidol<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 2.5.3 Herceptin<sup>mc</sup> (Roche) trastuzumab 440 mg/fiole

L'Herceptin<sup>mc</sup> est un anticorps monoclonal recombinant humain spécifique pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il agit comme un médiateur de la toxicité cellulaire dépendant des anticorps. Il est indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2 (25 à 30 p. cent des patientes). Cette surexpression est liée à une forme plus agressive de cancer et à une réduction de la survie. Il est à noter que peu de centres hospitaliers offrent le dosage de la protéine HER2. Ce médicament est actuellement utilisé en association avec la chimiothérapie.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 2000, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription d'Herceptin<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments—établissements compte tenu que les données soumises étaient insuffisantes pour statuer sur la valeur thérapeutique de ce médicament.

Le fabricant soumet maintenant les données finales des deux études pivot soumises antérieurement. Dans l'étude H0649g faite chez 222 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant la protéine HER2, on observe une durée médiane de réponse (complète ou partiellement) de 9,1 mois avec l'utilisation du trastuzumab seul ; la survie médiane a été de 13 mois. Dans une autre étude randomisée et contrôlée (H0648g) faite chez 469 patientes, on observe un effet significatif sur la durée sans progression de la maladie chez les femmes qui reçoivent une chimiothérapie associée au trastuzumab par rapport à celles qui reçoivent la chimiothérapie seule.

#### Temps moyen jusqu'à la progression de la maladie :

trastuzumab + cyclophosphamide et doxorubicine : 7,6 mois  
vs cyclophosphamide et doxorubicine, 6,0 mois

trastuzumab + paclitaxel, 6,7 mois  
vs paclitaxel seul, 3,0 mois

Globalement,  
trastuzumab + chimiothérapie, 7,3 mois  
vs chimiothérapie seule, 4,6 mois

Comme mesure secondaire, cette étude a montré un effet significatif sur la survie globale (25,4 mois vs 20,3 mois pour la chimiothérapie seule, période de suivi de 25 mois).

Une dose de charge de 4 mg/kg est administrée suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg, ce qui représente un coût, pour une patiente de 60 kg, de 1 473 \$ pour la dose de charge et de 736 \$ par semaine pour la dose d'entretien, ce coût s'additionnant à celui des agents de chimiothérapie utilisés. Dans les études soumises, le trastuzumab a été donné sur une période de 9 mois, soit un coût total pour cette période de 27 233 \$. Le coût par année de vie sauvée, en se basant sur la survie médiane additionnelle de 5 mois, est de 57 729 \$.

Compte tenu des nouvelles données, **le Conseil recommande l'inscription de ce médicament sur la Liste de médicaments—établissements. Le critère reconnu pour ce médicament serait :**

**pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2, en association à la chimiothérapie.**

### 2.5.4 Integrilin<sup>mc</sup> (Schering) eptifibatide sol. inj. 0,75 mg/mL, fiole 100 mL, 2 mg/mL, fiole 10 mL

L'eptifibatide est un antagoniste peptidique des récepteurs GPIIb-IIIa. Il est indiqué, tout comme le tirofiban (Aggrastat<sup>mc</sup>, Merck), en association avec l'héparine et l'acide acétylsalicylique (AAS) pour le traitement des patients présentant un syndrome coronarien

aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q), dont ceux qui pourraient ultérieurement subir une angioplastie coronaire transluminale percutanée ou athérectomie (ACTP), dans le but de diminuer le taux des épisodes d'ischémie rebelle, de nouveaux infarctus du myocarde (IM) et de décès. L'abciximab, un anticorps monoclonal, est déjà inscrit sur la Liste de médicaments—établissements comme traitement d'appoint, lors d'ATCP, pour la prévention des complications cardiaques ischémiques aiguës chez les personnes à risque élevé d'occlusion soudaine du vaisseau coronarien traité.

En janvier 2000, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription d'Integrilin<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments—établissements compte tenu du profil d'effets indésirables de ce médicament et de son efficacité inférieure à celle du tirofiban. L'efficacité de l'eptifibatide a été comparée à celle du tirofiban à partir des données des études PURSUIT (eptifibatide) et PRISM-PLUS (tirofiban). De plus, le Conseil avait alors noté que dans l'étude PURSUIT (eptifibatide), menée dans plusieurs pays, on remarquait une hétérogénéité des traitements médicaux associés ainsi qu'une grande hétérogénéité dans les résultats observés.

Or, le fabricant soumet, cette fois-ci, les données du sous-groupe de patients d'Amérique du Nord et un argumentaire faisant état des principales différences dans le devis entre ces deux grandes études. À partir de ces données, on remarque que l'eptifibatide diminue de façon significative l'incidence d'évènements cardiaques (infarctus du myocarde, décès) associé au syndrome coronarien aigu et le nombre de patients nécessaires à traiter (NNT) pour l'eptifibatide pour sauver un évènement morbide est semblable à celui calculé pour le tirofiban. Quant au taux d'hémorragies majeures plus élevé que pour le tirofiban, le fabricant fait valoir que dans l'étude PURSUIT, ces évènements ont été monitorés jusqu'au moment du congé, incluant les évènements liés au pontage aorto-coronarien, tandis que dans l'étude PRISM-PLUS, on se limitait à la période allant jusqu'à la fin de la perfusion du médicament.

### **Le Conseil recommande l'inscription de ce médicament sur la Liste de médicaments—établissements.**

#### **2.5.5 Oxycontin<sup>mc</sup> (Purdue) oxycodone (chlorhydrate de) co. L.A. 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg**

L'oxycodone est un analgésique indiqué pour le soulagement des douleurs modérées à sévères requérant l'emploi prolongé d'un analgésique opioïde. Lors d'évaluations antérieures, le Conseil était d'avis que l'oxycodone à libération prolongée ne possédait pas d'avantages thérapeutiques pouvant justifier un coût de traitement plus élevé.

Dans ce nouveau dossier de demande de réévaluation, le fabricant soumet une étude portant sur le soulagement des douleurs post-herpétiques ; cette étude montre l'efficacité de l'oxycodone par rapport au placebo pour soulager ces douleurs. Dans les dossiers antérieurs, les études soumises, comparant ce médicament à la morphine à libération prolongée, ont permis de conclure à une efficacité thérapeutique comparable. Le fabricant est d'ailleurs en accord avec le comparateur retenu.

Le fabricant fait valoir d'autres arguments en faveur de l'inscription de son médicament. De nombreux protocoles de traitement de la douleur prônent une rotation opioïde. Or, les formulations d'oxycodone à libération régulière sont inscrites sur les listes de médicaments et, comparativement aux autres analgésiques opiacés pour qui les formulations à libération régulière et longue action sont inscrites, les formulations longue action d'oxycodone ne sont pas inscrites et ceci limite donc l'utilisation d'oxycodone comme une des alternatives lorsque le médecin veut effectuer une rotation opioïde. De plus, selon le fabricant, l'Oxycontin<sup>mc</sup> serait une alternative de plus, lorsque la morphine orale à libération prolongée ne peut plus être utilisée et que l'on songe à prescrire les timbres cutanés de fentanyl, qui sont plus coûteux. Quant à ce dernier argument, le Conseil est plutôt d'avis que la comparaison de coût que fait le fabricant avec les timbres cutanés de fentanyl n'est pas un argument à retenir car, lorsque la voie orale ne peut plus être

utilisée pour le soulagement de la douleur, la voie transdermique s'avère une alternative intéressante à la voie sous-cutanée.

Le profil d'innocuité des analgésiques opioïdes est relativement semblable quoique l'incidence d'hallucinations, selon plusieurs cliniciens, est plus faible avec l'oxycodone.

Afin d'avoir une opinion sur le coût comparatif du traitement par l'oxycodone à longue action vs la morphine à longue action, il est important de préciser les doses équianalgésiques retenues. Le fabricant soutient que la dose équianalgésique orale par rapport à la morphine est de 2 mg d'oxycodone vs 1 mg de morphine. Mentionnons qu'il existe des variations interindividuelles à l'effet des divers analgésiques opiacés ainsi qu'à leurs effets indésirables et que l'effet d'un traitement est titré pour chaque personne selon la réponse observée. Les doses équianalgésiques guident le clinicien lorsqu'il désire effectuer un changement dans la thérapie mais des ajustements selon la réponse observée chez un patient sont souvent nécessaires. Il existe de nombreux guides de traitement de la douleur et les doses équivalentes orales de morphine et d'oxycodone sont très variables ; l'écart va d'un ratio 1/1 à 1/ 2. Voici selon des études bien faites, le ratio observé selon les dose moyennes d'oxycodone et de morphine nécessaires pour contrôler la douleur.

<b>Étude</b>	<b>Dose moyenne d'oxycodone (O) LA</b>	<b>Dose moyenne de morphine (M) LA</b>	<b>Ratio O/M</b>
Bruera 1998	46 mg	72 mg	1/1,6 (1/ 2,3)
Kalso 1990	132-162 mg	168-228 mg	1/1,3-1/1,4
Mucci-LoRusso 1998	101 mg (40-360 mg)	140 mg (60-300 mg)	1/1,4

Voici donc un tableau de coût comparatif selon diverses posologies utilisées et selon divers ratios. Le premier tableau calcule les coûts comparatifs avec les autres préparations de morphine à libération prolongée selon diverses doses. Les doses ont été arrondies pour répondre aux teneurs disponibles. Un mg d'oxycodone équivaut à 1.5 mg de morphine.

Médicament	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)
Oxycontin <sup>mc</sup>	60 mg/3,60 \$	90 mg/4,64 \$	120 mg/5,92 \$	180 mg/8,88 \$
M-Eslon <sup>mc</sup>	90 mg/2,08 \$	140 mg/2,99 \$	180 mg/3,78 \$	<b>260 mg/5,19 \$</b>
MS Contin <sup>mc</sup>	90 mg/2,99 \$	<b>150 mg/4,36 \$</b>	<b>200 mg/4,83 \$</b>	<b>260 mg/6,63 \$</b>
Kadian <sup>mc</sup>	<b>100 mg/2,18 \$</b>	140 mg/3,86 \$	<b>200 mg/4,36 \$</b>	270 mg/4,11 \$

Voici le même tableau lorsque le ratio 1/ 2 est utilisé (1 mg d'oxycodone équivaut à 2 mg de morphine).

Médicament	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)	Dose/jour (coût)
Oxycontin <sup>mc</sup>	60 mg/3,60 \$	90 mg/4,64 \$	120 mg/5,92 \$	180 mg/8,88 \$
M-Eslon <sup>mc</sup>	120 mg/2,41 \$	<b>160 mg/3,11 \$</b> <b>200 mg/3,82 \$</b>	<b>230 mg/4,51 \$</b>	<b>400 mg/7,64 \$</b>
MS Contin <sup>mc</sup>	120 mg/3,17 \$	<b>160 mg/4,00 \$</b> <b>200 mg/4,49 \$</b>	<b>230 mg/5,39 \$</b>	<b>400 mg/8,98 \$</b>
Kadian <sup>mc</sup>	120 mg/2,86 \$	<b>200 mg/4,36 \$</b>	<b>250 mg/5,61 \$</b>	<b>350 mg/7,79 \$</b>

De ces tableaux, on voit que les coûts de l'Oxycontin<sup>mc</sup>, selon les doses utilisées et le ratio d'équianalgésie retenu, varie de 0 à 11,5 p. cent de plus (ratio 1/ 2) et de 20 à 34 p. cent de plus (ratio 1/1,5) par rapport au coût du deuxième produit le plus cher.

En tenant compte des éléments de rotation opioïde, d'un profil d'effets indésirables légèrement différent et des divers ratios de doses équianalgésiques qui font varier sensiblement l'écart de coût de traitement avec l'Oxycontin<sup>mc</sup>, **le Conseil recommande l'inscription d'Oxycontin<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament devrait être minime pour la RAMQ, les prescriptions pour ce médicament se substituant à celles d'autres analgésiques de coût légèrement plus faible et considérant que nous acceptons déjà de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

#### 2.5.6 Plavix<sup>mc</sup> (Sanofi) clopidogrel (bisulfate de) co. 75 mg

Le clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire apparenté à la ticlopidine (Ticlid<sup>mc</sup>, Roche et autres), médicament déjà inscrit sur les listes de médicaments. Il est indiqué pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques. Tout comme il l'avait fait en juillet 1999, le fabricant demande à nouveau le transfert de son médicament dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général.

En avril 1999, à cause de son coût d'acquisition élevé, le Conseil a recommandé l'inscription de Plavix<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques chez les personnes pour lesquelles un antiplaquettaire est indiqué mais chez qui l'acide acétylsalicylique (AAS) ou la ticlopidine est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de juillet 1999, une rencontre avec des représentants du fabricant, qui étaient accompagnés de plusieurs médecins

cliniciens, a permis à ces derniers de faire valoir leur interprétation des résultats de l'étude CAPRIE et de déposer de nouvelles données sur l'utilisation du clopidogrel chez les personnes porteuses d'une endoprothèse coronarienne. Le Conseil a recommandé de maintenir l'inscription du Plavix<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général, compte tenu que le transfert du clopidogrel dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général pourrait permettre son utilisation en première ligne de traitement, à la place de l'AAS pour la prévention secondaire d'évènements chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires et générer un coût incrémental pour la RAMQ de plusieurs dizaines de millions de dollars, compte tenu du grand nombre de québécois atteints de maladies cardiovasculaires et que le coût moyen annuel incrémental par personne recevant le clopidogrel à la place de l'ASA est de 798 \$. Le Conseil a cependant recommandé de modifier les indications reconnues pour le paiement afin de n'obliger un traitement antérieur qu'avec l'AAS et non avec la ticlopidine, compte tenu de l'hématotoxicité rencontrée avec cette dernière. Le Conseil a aussi autorisé son utilisation en association avec l'AAS chez les porteurs d'endoprothèse coronarienne.

Le fabricant soumet des données montrant que le coût du traitement par le clopidogrel est moins cher que celui de la ticlopidine si l'on considère les tests de laboratoire et les visites médicales liées à l'hématotoxicité de celle-ci ; comme la ticlopidine est inscrite dans la section régulière, il veut donc le transfert du clopidogrel dans cette même section. **Or, le clopidogrel est dans la section des médicaments d'exception non pas par comparaison à la ticlopidine mais par comparaison à l'AAS ; des statistiques internes confirment que le nombre d'ordonnances de ticlopidine chute au profit du clopidogrel.**

Le fabricant informe de plus le Conseil qu'il est actuellement en train de faire une étude de marché afin d'évaluer les habitudes de pratique des omnipraticiens quant à la prescription du clopidogrel au Québec et de déterminer le nombre de patients chez lesquels le clopidogrel a été prescrit en raison d'inefficacité ou d'intolérance à l'AAS ; les données ne sont pas encore disponibles.

Il n'y a donc aucun argument valable, selon le Conseil, pour justifier le transfert du clopidogrel dans la section régulière de la liste. Comme l'AAS demeure l'agent de premier choix dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'autres affections cardiovasculaires et que le coût quotidien de traitement par le clopidogrel est plus élevé que celui de l'acide acétylsalicylique (clopidogrel, 75 mg par jour, 2,47 \$ vs AAS, 325 mg par jour, 0,16 à 0,41 \$); **le Conseil recommande à nouveau de maintenir l'inscription de Plavix<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général.**

#### 2.5.7 Serc<sup>mc</sup> (Solvay) bétahistine (dichlorhydrate de) co. 4 mg et 8 mg

La bétahistine est un agoniste histaminergique indiqué pour atténuer les vertiges récurrents liés au syndrome de Ménière. Ce médicament est commercialisé depuis 1968 mais n'a jamais fait l'objet d'une inscription sur les listes de médicaments compte tenu de l'insuffisance de données soumises pour supporter son inscription.

Le dossier soumis par le fabricant est bien monté et traduit un réel effort de synthèse des données disponibles sur ce médicament commercialisé depuis plus de 30 ans. Les études soumises, même si elles ont été effectuées il y a plusieurs années (sauf une datant de 1991), comportent un devis à double insu. Les données issues de ces essais montrent un effet favorable de la bétahistine, contre placebo, pour réduire le nombre d'accès de vertiges ; la différence est statistiquement significative. Ce médicament est bien toléré. Le coût quotidien du médicament, à la dose de 8 mg trois fois par jour, est de 0,70 \$ et il n'existe pas vraiment de traitement comparateur.

**Le Conseil recommande l'inscription de Serc<sup>mc</sup> dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. L'indication reconnue pour le paiement serait :**

**pour réduire la sévérité des vertiges liés à la maladie de Ménière ou lors de labyrinthite.**

L'impact budgétaire pour la RAMQ devrait être minimal car des demandes sont déjà acceptées pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception » chez les personnes souffrant de la maladie de Ménière et qui ne répondent pas à d'autres traitements, dont un diurétique, ou lorsqu'un essai thérapeutique avec ce médicament est produit de bons résultats.

**2.5.8 Taxotere<sup>mc</sup> (R.P.R.) docétaxel sol. perf. i.v. 20 mg/0.5 mL et 80 mg/2 mL**

Cet antinéoplasique est inscrit sur la Liste de médicaments—établissements pour le traitement de deuxième ligne du cancer du sein métastatique. Le fabricant soumet des données pour le traitement de deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Les données soumises montrent un taux de réponse et une survie améliorée lorsque le docétaxel est utilisé en traitement d'une récidive du CPNPC par rapport à l'association ifosfamide-vinorelbine. Lorsque comparé à des contrôles historiques, le docétaxel procure une survie additionnelle de 4,5 mois. À la dose de 75 mg/M<sup>2</sup>, le coût d'une récidive de CPNPC est de 15 762 \$ comparativement à 9 136 \$ pour le coût de l'association ifosfamide-vinorelbine ; cependant ce coût additionnel procure un taux de réponse et une survie améliorée.

**Le Conseil recommande l'ajout d'un nouveau critère reconnu pour ce médicament soit :**

- ◆ **pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première ligne aux platines.**

**2.5.9 Xenical<sup>mc</sup> (Roche) orlistat caps. 120 mg**

L'orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales indiqué pour le traitement de l'obésité. Le fabricant a demandé l'inscription de ce médicament dans la section des médicaments d'exception pour le traitement des diabétiques de type II ayant une surcharge pondérale. Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 2000, le Conseil a considéré que les données étaient insuffisantes pour évaluer la valeur thérapeutique de ce médicament. Le Conseil a donc recommandé le refus de l'inscription de Xenical<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Le fabricant soumet des données additionnelles sur la relation entre certains paramètres biochimiques mesurés dans les études déjà présentées et le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire. Une étude de cohorte prospective montre que le risque de mortalité de toutes causes augmente chez les personnes présentant un surpoids modéré à sévère ; cette information est déjà connue et ne modifie en rien l'opinion du Conseil. En effet, rappelons que les changements observés dans les études déjà soumises de certains paramètres biologiques (glycémie à jeûn, HbA1c, cholestérol-LDL, rapport cholestérol-LDL/cholestérol-HDL) utilisés pour évaluer les facteurs de risque et prédire des résultantes cliniques, ont été modifiés de façon statistiquement significative mais l'impact clinique de ces modifications sur le risque cardiovasculaire, par exemple, n'est pas connu. Aussi, les données cliniques ne montrent pas d'effets bénéfiques mesurables chez les diabétiques, en fait ces derniers ont perdu moins de poids que les obèses non diabétiques.

Le fabricant informe aussi de son désir d'instaurer un programme de contrôle du poids où seront colligées, de façon prospective, toutes les données de patients recevant un



traitement pharmacologique ou non pharmacologique de contrôle du poids en situation réelle. Il propose aussi une étude prospective pour évaluer l'efficacité de l'orlistat chez des personnes obèses et diabétiques de type II.

En conclusion, l'étude de cohorte soumise ne montre toujours pas d'effet direct de ce médicament sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire et la signification des changements observés sur certains paramètres biochimiques est toujours inconnue. L'interrogation du Conseil à savoir si la perte pondérale de 4 kg ou moins observée dans des conditions d'études très contrôlées sera maintenue à long terme en situation réelle d'utilisation, ceci afin d'observer des effets sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire, est toujours présente. Le Conseil considère toujours que les données sont insuffisantes pour évaluer la valeur thérapeutique de ce médicament. **Le Conseil recommande à nouveau le refus de l'inscription de Xenical<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 3 AUTRES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE

#### 3.1 *Fabricants de médicaments reconnus*

Dans le cadre de l'actuelle mise à jour de la Liste de médicaments du régime général, huit fabricants ont demandé leur reconnaissance. Enfin, la reconnaissance de huit fabricants de médicaments doit être retirée à la suite de leur fusion ou de leur achat par d'autres compagnies pharmaceutiques.

**L'annexe II** regroupe les modifications à apporter à la liste des fabricants de médicaments reconnus en vertu de la réglementation.

#### 3.2 *Détermination des prix payables par la Régie de l'assurance maladie du Québec*

##### 3.2.1 La méthode du prix le plus bas

Cinq médicaments (dénomination commune, forme, teneur) deviendront soumis à la méthode du prix le plus bas à partir du 1<sup>er</sup> avril 2000, en raison de l'inscription de nouveaux produits génériques.

Ces médicaments sont les suivants :

Nouveaux multisources:

Calcium (carbonate de)/vitamine D	Caps. ou co.	500 mg/125 U.I.
Dihydroergotamine	Sol. Inj.	1 mg / mL
Ergocalciferol	Caps.	50,000 U
Oxtriphylline	Sir.	50 mg/5 mL
Pyréthrines/butoxyde de pipéronyle	Shamp.	0.33% - 3% à 4%

Projection de l'épargne

Le montant annuel d'épargne projetée est de 24,500 M\$. Cette projection a été réalisée en utilisant les inscriptions et les prix de la liste de avril 2000 et en assumant une consommation comparable à celle observée entre octobre à décembre 1999.

### 3.2.2 La limitation de l'augmentation des prix pour les produits déjà inscrits

La politique adoptée fait qu'aucune augmentation de prix pour les produits inscrits sur la Liste de médicaments du régime général n'est acceptable pour l'année 2000, sauf pour des exceptions très particulières.

Lors de la mise à jour du 1<sup>er</sup> avril 2000, quelques fabricants ont demandé des hausses de prix pour certains de leurs produits.

Après leur avoir réitéré la politique ministérielle en vigueur, certains fabricants ont décidé de maintenir les hausses demandées tout en fournissant au Conseil les explications et justifications de leur demande.

#### APOTEX

Le fabricant Apotex a demandé des hausses de prix pour les petits formats de produits non ordonnancés inscrits. Les gros formats de ces produits ne font pas l'objet de demande d'augmentation de prix.

**Le Conseil recommande de retirer les formats de 100 unités de l'Apo-Acétaminophène, d'Apo-Cal et d'Apo-Ferrous sulfate.**

#### NOVARTIS CONS.

La compagnie Novartis Consumer Health Canada Inc. demande une hausse de prix de 4 pour cent pour l'Eurax, un parasiticide qui n'a pas d'équivalent. Sur une base annuelle, la hausse représente des coûts supplémentaires se situant à environ 820 \$.

**Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, la hausse de prix demandée.**

#### PHARMASCIENCE

La compagnie Pharmascience demande des hausses de prix pour onze (11) produits à faible volume de ventes. Il s'agit de l'Hydrate de chloral sirop, Diazepam solution orale, Dicitrate solution orale, Fluphénazine élixir, Hydroxyzine sirop, Isoniazid comprimés, Lithium citrate sirop, Polystyrène sulfonate sodique suspension orale et rectale et tri-fluopérazine solution orale. Sur une base annuelle, ces hausses représentent des coûts supplémentaires se situant à environ 6 600 \$.

Ces produits sont exclusifs, c'est-à-dire que la compagnie Pharmascience est le seul fournisseur à l'exception de l'hydroxyzine sirop dont le nouveau prix serait quand même inférieur à celui du seul autre compétiteur.

**Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées.**

#### SCHEIN PHARMACEUTICAL

La compagnie Schein soumet des hausses de prix pour dix (10) produits de sa gamme d'ampicilline sodique, pénicilline potassique et pénicilline sodique. Pour trois (3) de ces produits, Schein est le seul fournisseur, pour quatre autres il augmente les prix au niveau de son plus proche compétiteur, alors que pour les trois autres, soit l'ampicilline sodique 250 mg, 1 g et 2 g, il y a un autre fournisseur dont les prix sont inférieurs.

Ces hausses de prix se traduisent par des augmentations de coûts de 11 438 \$.

**Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées pour sept produits et de retirer de la Liste de médicaments les trois autres dont les prix excèdent ceux du compétiteur. Ces trois produits sont l'ampicilline sodique 250 mg, 1 g et 2 g.**

## SMITH KLINE BEECHAM

La compagnie Smith Kline Beecham demande une hausse de prix de 5 pour cent pour chacune des trois teneurs de Dexedrine, médicament dont elle est le seul fournisseur et qui est surtout utilisé pour traiter l'hyperactivité et le déficit d'attention. Cette augmentation de prix se traduira par une augmentation de coûts d'environ 4 645 \$ annuellement.

**Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, la hausse de prix demandée pour chacune des trois teneurs de Dexedrine.**

## WYETH

La compagnie Wyeth-Ayerst soumet une demande d'augmentation de prix de 18,3 pour cent pour le Bicilline 1200 LA en cartouche seringue. Wyeth-Ayerst est le seul fabricant qui offre une telle présentation. L'augmentation des coûts serait d'environ 1 285 \$ annuellement.

**Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, la hausse de prix demandée pour le Bicilline 1200 LA.**

## Résumé

L'ensemble des hausses de prix que le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, représente des augmentations de coûts estimés à environ 24 300 \$ annuellement.

## **4 RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT (MTS)»**

Après évaluation des demandes d'inscription soumises ou réévaluation de médicaments déjà inscrits, le Conseil recommande de n'apporter aucune modification à la liste des médicaments couverts dans le cadre du *«Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS)»*.

## **5 RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE»**

Après évaluation des demandes d'inscription soumises ou réévaluation de médicaments déjà inscrits, le Conseil recommande de n'apporter aucune modification à la liste des médicaments couverts dans le cadre du *«Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose»*.