

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

CONFECTION DES LISTES DE MÉDICAMENTS DU 1^{er} JUILLET 2000

Mai 2000

Table des matières

Table des matières		2
1	STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS	4
2	TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL	4
2.1	Avis d'inscription (dossiers particuliers)	4
2.1.1	Diastat ^{mc} (Draxis) diazépam gel rectal 5 mg/mL	4
2.1.2	Monocor ^{mc} (Crystaal) bisoprolol (fumarate de) co. 5 mg, 10 mg	5
2.1.3	Plan B ^{mc} (Paladin Labs) lévonorgestrel co. 0.75 mg	5
2.1.4	Zenapax ^{mc} (Roche) daclizumab 5 mg/mL, 5 mL	6
2.2	Avis de retrait (dossier particulier)	7
2.2.1	Nu-Énalapril (Nu-Pharm) énalapril (maléate d') co. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg.	7
2.3	Avis de refus pour des raisons thérapeutiques	8
2.3.1	Imitrex ^{mc} (G.W.) sumatriptan (succinate de) co. 25 mg	8
2.3.2	Refludan ^{mc} (Aventis) lépirudine ADNr pd. inj. i.v. 50 mg	8
2.4	Médicaments d'exception	9
2.4.1	Modifications des indications reconnues pour fins de paiement	9
2.4.1.1	Bécaplermine (Regranex ^{mc} , J.O.I.)	9
2.4.1.2	Calcium (gluconate de)/ calcium (glucoheptonate de) sol. orale 95 à 100 mg Ca ⁺⁺ /5 mL (Calcium-Rougier ^{mc} , Rougier, Calcium Stanley ^{mc} , Stanley)	9
2.4.2	Ajout de nouveaux médicaments	10
2.4.2.1	Alertec ^{mc} (Draxis) modafinil co. 100 mg	10
2.4.2.2	GlucNorm ^{mc} (N.Nordisk) répaglinide co. 0.5 mg, 1 mg et 2 mg	11
2.4.2.3	Resource Concentré de protéines ^{mc} (Novartis-N) protéines pd. orale 227g	12
2.4.2.4	Temodal ^{mc} (Schering) témozolomide caps. 5 mg, 20 mg, 100 mg et 250 mg	12
2.5	Réévaluation de certains dossiers	14
2.5.1	Estradiol-17β timbre cut. (Estraderm ^{mc} , Vivelle ^{mc} , Novartis), estradiol-17β, estradiol-17β/noréthindrone (acétate de) (Estracomb ^{mc} , Novartis)	14
2.5.2	Tobi ^{mc} (P. Genesis) tobramycine sol. inh. 300 mg/5 ml	14
2.5.3	Monurol ^{mc} (Purdue) fosfomycine (trométhamine de) pd. orale 5.63 g/sachet	16
2.5.4	Plavix ^{mc} (Sanofi) clopidogrel (bisulfate de) co. 75 mg	17
3	AUTRES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE	19
3.1	Fabricants de médicaments reconnus	19
3.2	Détermination des prix payables par la Régie de l'assurance maladie du Québec	19
3.2.1	La méthode du prix le plus bas	19
3.2.2	La limitation de l'augmentation des prix pour les produits déjà inscrits	20
3.2.3	Baisses de prix pour des produits déjà inscrits	24
4	RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT (MTS)»	24
5	RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE»	24

**ANNEXE I : AVIS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE
POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS
DU 1^{er} JUILLET 2000**

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

**ANNEXE III : AVIS DU CONSEIL CONCERNANT LES PRODUITS DES
COMPAGNIES APOTEX, PRO DOC ET NU-PHARM AYANT
FAIT L'OBJET D'UNE HAUSSE DE PRIX**

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^{er} juillet 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

Demandes	Régime général	Liste—établissements	Total
Acceptées	73	69	75
Refusées	35	36	36
Transferts à liste régulière	-	-	-
Total demandes d'inscription ou de modification traitées			111

2 TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL

2.1 Avis d'inscription (dossiers particuliers)

2.1.1 Diastat^{mc} (Draxis) diazépam gel rectal 5 mg/mL

Il s'agit d'une nouvelle formulation de diazépam pour utilisation par la voie intra-rectale ; des préparations orales ainsi qu'une solution injectable de ce médicament sont déjà inscrites sur les listes de médicaments. L'indication de cette formulation est pour le traitement des crises convulsives successives. Cette formulation peut être administrée rapidement en milieu ambulatoire par les aidants naturels et éviter le transfert vers une clinique médicale ou un établissement de santé.

Une étude randomisée contre placebo chez 125 sujets adultes et pédiatriques a été faite. Le gel rectal de diazépam est plus efficace que le placebo et réduit de façon significative la fréquence des convulsions chez les enfants ($p < 0,001$) ; chez les adultes, la valeur de p est de 0,02. L'appréciation globale des soignants (fréquence et sévérité des crises, toxicité) était favorable et l'amélioration globale était significative chez les enfants. Le principal effet indésirable rencontré est la somnolence chez 28 % des sujets. Une autre étude, ouverte cependant, chez 149 sujets montre l'efficacité du gel rectal de diazépam ; 77% des 1 587 administrations du gel ont permis une période de 12 heures sans convulsion après un événement. Des 149 sujets, 125 ont nécessité deux traitements ou plus.

Le coût d'une dose de ce gel est de 67,25 \$; le coût quotidien maximal est de 134,50 \$. On pourrait le comparer à la solution injectable de diazépam qui est actuellement utilisée par la voie rectale sans cependant avoir reçu cette indication. Cependant, nous n'avons aucunes données précisant les doses équivalentes et la préparation d'une dose à partir de la solution injectable est plus complexe (mise en seringue et mesure de la dose en situation d'urgence).

Compte tenu de l'intérêt de cette nouvelle formulation de diazépam en milieu ambulatoire et des données montrant son efficacité et son innocuité, le Conseil

recommande l'inscription de Diastat^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Le fabricant n'a pas soumis de données pharmacoéconomiques. Selon ce dernier, l'impact budgétaire pour la RAMQ de l'inscription de ce médicament est de 80 000 \$ la première année et de 160 000 \$ la deuxième ; cet impact pourrait être compensé par une réduction du nombre de consultations médicales et de visites à l'urgence.

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

2.1.2 Monacor^{mc} (Crystaal) bisoprolol (fumarate de) co. 5 mg, 10 mg

Le bisoprolol est un bêta-bloqueur qui inhibe sélectivement les récepteurs β_1 adrénergiques, tout comme l'aténolol, médicament déjà inscrit sur les listes de médicaments. Il est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée et peut être utilisé seul ou en association à d'autres antihypertenseurs.

Les études soumises montrent l'efficacité du bisoprolol comparativement au placebo, à l'aténolol et à la nifédipine pour maîtriser la tension artérielle. Le coût de traitement est de 0,35 \$ (5 mg) ou 0,58 \$ (10 mg) par jour et est identique à celui des versions génériques d'aténolol qui est de 0,35 \$ (50 mg) ou 0,58 \$ (100 mg).

Le Conseil recommande l'inscription de Monacor^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Le fabricant a fourni une analyse détaillée de l'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament pour la RAMQ. Cette analyse envisage différents scénarios de pénétration du marché des médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle par le bisoprolol. Le bisoprolol pourra être substitué à d'autres bêta-bloqueurs, à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, à des bloqueurs des canaux calciques et à des agonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En faisant varier la proportion du taux de conversion des prescriptions d'autres bêta-bloqueurs ou des médicaments d'autres classes vers le bisoprolol et la distribution des prescriptions de bisoprolol 5 mg et 10 mg entre autres, presque toutes les analyses de sensibilité (21 sur 24) sont favorables au bisoprolol. Il pourrait donc en résulter des économies allant jusqu'à 1,64 M \$ par année.

2.1.3 Plan B^{mc} (Paladin Labs) lévonorgestrel co. 0.75 mg

Plan B^{mc} est un médicament d'ordonnance qui représente une nouvelle méthode de contraception d'urgence ne renfermant qu'un progestatif ; les autres anovulants actuellement utilisés pour la contraception d'urgence renferme un progestatif et un estrogène. D'autres progestatifs seuls sont inscrits sur les listes de médicaments mais il n'existe aucune données de leur utilisation comme contraceptif d'urgence.

Plan B^{mc} est présenté dans un emballage renfermant deux comprimés de lévonorgestrel et un feuillet d'information. Il est indiqué comme contraceptif d'urgence et peut prévenir la grossesse si le premier comprimé est pris dans les 72 heures suivant une relation sexuelle non protégée ou lors d'échec d'une autre méthode contraceptive ; le deuxième comprimé est pris 12 heures plus tard.

Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et à double insu chez 1 998 femmes compare l'efficacité et l'innocuité du lévonorgestrel (0,75 mg, 2 doses à 12 heures d'intervalle) à celle du régime de Yuzpe (100 μ g d'éthinylestradiol et 0,5 mg de lévonorgestrel, 2 doses à 12 heures d'intervalle) après une relation non protégée. Cette étude montre l'efficacité supérieure du lévonorgestrel ; le taux de grossesse observé dans le groupe lévonorgestrel est de 1,1 (0,6-2,0) contre 3,2 (2,2- 4,5) dans le groupe Yuzpe. Plus le médicament est pris tôt après la relation, meilleure est l'efficacité. De

plus, on note moins d'effets indésirables avec le lévonorgestrel (nausées, 23,1 % vs 50,5 % et vomissements, 5,6 % vs 18,8 %).

Une autre étude randomisée chez 834 femmes compare l'efficacité et l'innocuité du lévonorgestrel (0,75 mg, 2 doses à 12 heures d'intervalle) à celle du régime de Yuzpe. Cette étude montre peu de différence d'efficacité entre les deux groupes mais on note moins d'effets indésirables avec le lévonorgestrel (nausées, 16,1 % vs 46,5 % et vomissements, 2,7 % vs 22,4 %).

L'efficacité de ce médicament est égale ou supérieure à celle de l'association estrogène-progestatif (Yuzpe). De plus, l'innocuité de ce médicament est supérieure : l'incidence de nausées et de vomissements est nettement inférieure avec Plan B^{mc}. Enfin, ce médicament peut être utilisé lorsque les estrogènes sont contre-indiqués car aucun lien n'a été établi entre l'apparition de troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires et l'administration d'un progestatif seul. Le coût d'un épisode de traitement est de 22,95 \$ pour le Plan B^{mc}.

Compte tenu des données montrant son efficacité et son innocuité, du besoin d'avoir une contraception d'urgence sans estrogènes pour les femmes chez lesquelles les estrogènes sont contre-indiqués, le Conseil recommande l'inscription de Plan B^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Le calcul de l'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament pour les trois premières années est basé sur une analyse de minimisation des coûts. Cette analyse tient compte du nombre de Québécoises en âge d'enfanter et de statistiques canadiennes (nombre de femmes utilisant la contraception d'urgence, nombre de femmes enceintes selon l'âge; coût d'un avortement et d'une naissance). Le fabricant prévoit un coût additionnel du médicament pour la RAMQ de 172 019 \$ la première année, de 377 766 \$ la deuxième et de 529 373 \$ la troisième année. Cependant, le fabricant estime qu'il y aura des économies réalisées dans le système de santé global par réduction des grossesses non désirées, ce qui devrait se traduire par des économies nettes d'environ 547 000 \$ la première année d'inscription de Plan B^{mc}, de 1,3 M \$ la deuxième année et de 1,8 M \$ la troisième année. Même si les statistiques québécoises peuvent différer des statistiques canadiennes, l'impact de l'inscription de ce médicament devrait générer des économies dans notre système de santé.

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

2.1.4 Zenapax^{mc} (Roche) daclizumab 5 mg/mL, 5 mL

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur de l'interleukine-2 sur les lymphocytes T, inhibant leur activation et réduisant ainsi la réponse immunitaire. Il est indiqué comme adjuvant pour la prophylaxie du rejet aigu chez les receveurs de greffe rénale en association à d'autres agents immunosuppresseurs (azathioprine, corticostéroïdes et cyclosporine).

Une étude de phase III randomisée chez 260 sujets compare le daclizumab associé à une trithérapie immunosuppressive (azathioprine, cyclosporine et prednisone) à la trithérapie seule. Le daclizumab est administré par la voie intraveineuse avant la transplantation et une fois par semaine pendant les 4 semaines suivantes, pour un total de 5 doses. Après 6 mois, l'incidence de rejet aigu, confirmé par biopsie, était de 22 % avec le daclizumab et de 35 % avec la trithérapie seule ($p = 0,03$) ; le délai avant le premier rejet est de 73 jours avec le daclizumab et de 30 jours avec la trithérapie seule ($p = 0,008$). On n'a pas observé une incidence accrue d'infections ou de cancers chez les patients recevant le daclizumab ni de différence significative entre les deux traitements sur la survie du greffon et sur la survie du patient à 1 an.

Une autre étude de phase III multicentrique, contrôlée, à double insu et randomisée chez 275 sujets compare le daclizumab associé à une bithérapie immunosuppressive (cyclosporine et prednisone) à la bithérapie seule. Le daclizumab est administré par la voie intraveineuse avant la transplantation et une fois par semaine pendant les 4 prochaines semaines, pour un total de 5 doses. Après 6 mois, l'incidence de rejet aigu, confirmé par biopsie, était de 28 % avec le daclizumab et de 47 % avec la bithérapie seule ($p = 0,001$). La dose cumulative de corticostéroïdes était significativement moins élevée avec le daclizumab (3 750 mg vs 4 438 mg, $p = 0,01$). On n'a pas observé de différence significative entre les deux traitements sur la survie du greffon. La survie du patient à 1 an était de 99 % dans le groupe daclizumab et de 94 % dans le groupe bithérapie seule ($p = 0,01$). Les effets indésirables étaient comparables dans les 2 groupes.

Le coût du traitement à la dose de 1 mg/kg chez une personne de 70 kg pour 5 doses est de 7 600 \$. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour éviter un rejet aigu est de 6,5 (moyenne des deux études) ; il en coûte donc 49 400 \$ pour éviter un rejet aigu. Le coût du traitement d'un rejet aigu au Québec est très variable et dépendant des médicaments utilisés et de la nécessité ou non d'une hospitalisation ; dans certains cas, le coût peut représenter des dizaines de milliers de dollars. Selon les données du fabricant, le nombre de nouveaux transplantés rénaux en 1997 était de 1 010 au Canada et de 181 au Québec. Selon le taux d'adhérence à ce nouveau traitement, il pourrait en résulter des coûts d'acquisition du médicament variant de 152 000 \$ (10 %, 20 patients) à 380 000 \$ (50 %, 100 patients).

Le daclizumab réduit donc la fréquence de rejet aigu lors d'allogreffe rénale sans toxicité accrue et augmente le temps moyen avant le premier épisode de rejet. **Le Conseil recommande l'inscription de ce médicament sur la Liste de médicaments—établissements. Le critère reconnu pour ce médicament serait :**

- ♦ **comme adjuvant pour la prophylaxie du rejet aigu chez les receveurs de greffe rénale en association à d'autres agents immunosuppresseurs.**

2.2 Avis de retrait (dossier particulier)

2.2.1 Nu-Énalapril (Nu-Pharm) énalapril (maléate d') co. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments du 1^{er} juillet 1999, le fabricant a déposé une demande d'inscription pour une version générique du médicament énalapril (Vasotec^{mc}, Merck), médicament inscrit sur les Listes de médicaments. Une version générique d'énalapril avait déjà été ajoutée en février 1994 sur les listes de médicaments par la compagnie Apotex sous le nom d'Apo-Énalapril^{mc}. Un jugement rendu en décembre 1994 était venu déclarer que la compagnie Apotex a contrevenu au brevet détenu par la compagnie Merck concernant ce médicament. Le produit n'étant plus disponible sur le marché, il a été retiré par la suite des listes de médicaments.

Le dossier soumis, en mars 1999, par la compagnie Nu-Pharm, pour le Nu-Énalapril répondait aux exigences du Conseil, renfermant notamment un avis de conformité émis par le gouvernement fédéral, une monographie officielle du produit de même qu'une preuve de commercialisation. Le prix soumis était d'environ 20 % inférieur à celui des préparations de Vasotec^{mc} ; il est à noter que cet écart était identique à celui qui existait entre les préparations d'Apo-Énalapril^{mc} et de Vasotec^{mc}.

La compagnie Merck nous a alors informés qu'elle a déposé une action en violation des droits de brevets contre la compagnie Nu-Pharm ainsi qu'une requête visant à obliger le ministère de la Santé du gouvernement fédéral à suspendre l'avis de conformité accordé à Nu-Pharm pour ce produit. Tel qu'indiqué dans un jugement de la Cour supérieure en janvier 1994, le Conseil n'a pas à se prononcer sur le litige opposant les parties

quant à la validité d'un brevet ni à faire des recommandations à la ministre sur cet aspect du dossier.

Comme les préparations Nu-Énalapril^{mc} 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg satisfaisaient aux exigences quant à la valeur thérapeutique et la justesse des prix, le Conseil a recommandé leur inscription sur la Liste de médicaments du régime général du 1^{er} juillet 1999.

Dans une lettre du 31 mars 2000, Monsieur Dann M. Michols, directeur général du Programme de produits thérapeutiques de Santé Canada, a informé les gestionnaires provinciaux des programmes de médicaments que : « *À moins qu'une ordonnance judiciaire subséquente soit délivrée, l'AC (avis de conformité) pour Nu-Énalapril est invalide à partir de la date de la décision de la Cour d'Appel, le 13 mars 2000. La vente ou l'annonce de Nu-Énalapril par toutes les personnes est contraire à l'article C.08.002 du Règlement sur les aliments et drogues. Ceci inclut la distribution ou la dispense de l'inventaire existante de la drogue qui a été acheté de Nu-Pharm avant la délivrance de l'Arrêt.* ».

Le fabricant Nu-Pharm (lettres des 15 mars, 27 mars et 26 avril 2000) a informé le Conseil de ses démarches devant les tribunaux pour le maintien des droits de commercialisation des différents teneurs de Nu-Énalapril^{mc}. Comme le dossier des préparations Nu-Énalapril^{mc} 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg ne satisfait plus aux éléments pris en compte dans le choix des médicaments apparaissant sur les listes de médicaments, **le Conseil recommande le retrait des différents teneurs de Nu-Énalapril^{mc} de la Liste de médicaments du régime général.**

2.3 Avis de refus pour des raisons thérapeutiques

2.3.1 Imitrex^{mc} (G.W.) sumatriptan (succinate de) co. 25 mg

Le fabricant soumet une demande d'inscription pour une nouvelle teneur de ce médicament utilisé pour le traitement des migraines. D'autres préparations orales de sumatriptan (co. 50 mg et 100 mg) sont déjà inscrites sur les listes de médicaments.

Les études soumises montrent que le sumatriptan à la dose de 25 mg est plus efficace que le placebo mais moins efficace que les doses de 50 mg et 100 mg. Selon les données soumises, le profil d'effets indésirables est le même pour les doses de 25 mg et de 50 mg. Le fabricant fait valoir le fait que la dose de 25 mg pourrait être envisagée chez les personnes qui souffrent d'insuffisance hépatique légère à modérée. Or, dans cette demande d'inscription, le fabricant ne soumet aucunes données sur l'utilisation du sumatriptan lors d'insuffisance hépatique.

Comme ce médicament

- ne peut être administré de façon continue mais seulement lors d'une crise aiguë de migraine à la dose de 50 mg ou 100 mg ;
- que l'on peut répéter la dose 2 heures après la dose initiale lors de réponse partielle ou de récurrence de la migraine mais pour un maximum de 200 mg par 24 heures ;
- qu'à la dose de 50 mg, des concentrations plasmatiques jusqu'à deux fois celles observées chez des sujets normaux peuvent être rencontrés lors d'insuffisance hépatique légère à modérée mais que l'effet de l'insuffisance hépatique sur la sécurité et l'efficacité du sumatriptan n'a pas été évaluée, les membres n'ont pas retenu cet argument.

Compte tenu de l'efficacité moindre de la dose de 25 mg et d'un profil d'effets indésirables semblable, **le Conseil recommande le refus de l'inscription d'Imitrex^{mc} co. 25 mg sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

2.3.2 Refludan^{mc} (Aventis) lépirudine ADNr pd. inj. i.v. 50 mg

La lépirudine est un agent anti-thrombotique, un analogue synthétique de l'hirudine, indiqué pour la prévention des complications thromboemboliques chez le patient présentant ou ayant présenté une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Un autre médicament utilisé dans le même cas, le danaparoïde sodique, est déjà inscrit dans la section des médicaments d'exception.

Le fabricant soumet des articles relatant des séries de cas ou des revues du traitement de la TIH ; aucune étude comparative n'est soumise. Il est difficile d'évaluer l'efficacité thérapeutique de ce médicament par rapport à celle du danaparoïde sodique compte tenu qu'aucune étude avec un devis acceptable n'a été soumise. De plus, le coût incrémental d'un épisode de traitement avec ce médicament est d'environ 2 000 \$ comparativement au coût de traitement du danaparoïde sodique.

Compte tenu que les données sont insuffisantes pour évaluer la valeur thérapeutique de la lépirudine, **le Conseil recommande le refus de l'inscription de Refluidan^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

2.4 Médicaments d'exception

2.4.1 Modifications des indications reconnues pour fins de paiement

2.4.1.1 Bécaplermine (*Regranex^{mc}, J.O.I.*)

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. 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 a recommandé l'inscription de la bécaplermine dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. Selon le Conseil et les divers experts consultés, l'observance du patient aux mesures de contrôle du diabète ainsi que des soins de plaie optimaux sont nécessaires afin de retirer le maximum de bénéfices du traitement par le bécaplermine. Or, il s'avère difficile, voire même impossible, de vérifier l'observance du patient aux mesures de contrôle du diabète, car malgré une bonne observance, le patient peut présenter des variations de la glycémie et une hémoglobine glycosylée déviant des valeurs idéales à atteindre.

Afin de ne pas priver certains patients des avantages de ce traitement, patients qui malgré des valeurs non idéales des paramètres reflétant le contrôle du diabète, observent de façon optimale pour eux les consignes quant au traitement du diabète, **le Conseil recommande de modifier l'indication reconnue pour le paiement de la bécaplermine en enlevant l'observance du patient aux mesures de contrôle du diabète.**

L'impact budgétaire de cette modification à l'indication reconnue pour la RAMQ est difficilement quantifiable.

2.4.1.2 Calcium (*gluconate de*)/ calcium (*glucoheptonate de*) sol. orale 95 à 100 mg Ca⁺⁺/5 mL (*Calcium-Rougier^{mc}, Rougier, Calcium Stanley^{mc}, Stanley*)

Les comprimés de carbonate de calcium ont été inscrits dans la section régulière de la liste de médicaments afin de faciliter leur utilisation lors d'ostéoporose. Afin de permettre aux personnes qui ne peuvent recevoir de comprimés d'avoir accès à la solution orale, **le Conseil recommande de modifier les indications reconnues pour le paiement de la solution orale de calcium en ajoutant l'indication reconnue sui-**

vante, comme supplément calcique lors d'ostéoporose chez les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés.

L'impact budgétaire de cette modification à l'indication reconnue pour la RAMQ est difficilement quantifiable.

2.4.2 Ajout de nouveaux médicaments

2.4.2.1 *Alertec^{mc} (Draxis) modafinil co. 100 mg*

Le modafinil est un stimulant du système nerveux central indiqué pour le traitement de l'hypersomnolence chez les patients atteints de narcolepsie. Actuellement, le méthylphénidate (Ritalin^{mc}, Novartis et autres), et le sulfate de dexamphétamine (Dexedrine^{mc}, SBP), déjà inscrits sur les listes de médicaments, sont utilisés dans ces cas.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de juillet 1999, le Conseil n'a pas recommandé l'inscription de ce médicament en raison de l'absence de données cliniques pouvant justifier un coût de traitement supérieur. Rappelons que les données soumises lors de la demande initiale montraient un effet modeste du modafinil et que le coût quotidien de traitement par le modafinil est supérieur à celui du méthylphénidate (2,40 \$ à 4,80 \$ par jour vs 0,48 \$ à 0,88 \$) et de la dexamphétamine (0,26 \$ à 1,84 \$).

Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'octobre 1999, le fabricant a soumis de nouvelles données d'efficacité de ce médicament ainsi que des données voulant montrer que ce médicament présente des avantages thérapeutiques qui pourraient justifier un coût de traitement plus élevé. En effet, selon le fabricant, le modafinil causerait moins d'effets indésirables que les autres stimulants du système nerveux central sur le système cardio-vasculaire et modifierait peu l'humeur.

Malgré l'absence de données comparatives, les données soumises montrent l'efficacité comparable du modafinil à celle du méthylphénidate. Cependant, les autres données ne permettent pas de conclure que le modafinil est dépourvu d'effets cardiovasculaires ; des études à long terme comparant le modafinil et les autres stimulants du système nerveux central chez des patients narcoleptiques ayant une maladie cardiovasculaire ou une hypertension artérielle non contrôlée sont requises. Quant à l'effet sur l'humeur, la seule étude soumise (données brutes, durée de 3 jours) ne permet pas de conclure à un effet significatif de ce médicament. Le Conseil n'a pas recommandé l'inscription de ce médicament car le modafinil ne possède pas d'avantages thérapeutiques pouvant justifier un coût de traitement plus élevé.

Lors des travaux de confection des présentes listes de médicaments, comme le Conseil a reconnu une valeur thérapeutique à ce médicament, le fabricant demande l'inscription de son produit dans la section des médicaments d'exception dans les cas où les médicaments habituellement utilisés pour le traitement de la narcolepsie sont inefficaces ou ne peuvent être utilisés.

Le Conseil recommande l'inscription d'Alertec^{mc} 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 narcolepsie lorsque le sulfate de dexamphétamine ou le méthylphénidate sont inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés.**

L'impact budgétaire pour la RAMQ de l'ajout de ce médicament, basé sur la prévalence de la maladie, sur une estimation du pourcentage de patients diagnostiqués et traités et sur la part de marché que prendra le modafinil (50 %), serait, selon le fabricant, de 39 310 \$ la première année de l'inscription, de 78 621 \$ la deuxième année et de 117 937 \$ la troisième année.

2.4.2.2 GlucoNorm^{mc} (N.Nordisk) répaglinide co. 0.5 mg, 1 mg et 2 mg

Le répaglinide est un agent sécrétagogue de l'insuline, un hypoglycémiant oral d'une nouvelle classe, indiqué pour le traitement du diabète non insulino-dépendant. Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'octobre 1999, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de GlucoNorm^{mc}, compte tenu d'une efficacité comparable à celles du glyburide (Diabeta^{mc} et autres) et de la metformine (Glucophage^{mc} et autres), hypoglycémiant déjà inscrits sur les listes de médicaments, et compte tenu que les données soumises ne permettaient pas de dégager des avantages thérapeutiques pouvant justifier un coût de traitement plus élevé que celui des autres hypoglycémiant oraux déjà inscrits. Rappelons que le coût quotidien de traitement par le GlucoNorm^{mc} à la dose de 4 mg 3 fois par jour (1,62 \$) est nettement plus élevé que celui du glyburide générique à la dose de 10 mg par jour (0,14 \$) et de la metformine générique à la dose de 500 mg 4 fois par jour (0,49 \$).

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 2000, aucune nouvelles données scientifiques n'ont été soumises ; cependant, le fabricant a alors soumis un document élaborant principalement deux éléments de discussion extraits des études déjà soumises, à savoir que ce médicament causerait moins d'hypoglycémies sévères et permettrait un meilleur contrôle de la glycémie, ce qui amènerait une diminution des complications macrovasculaires du diabète. Le Conseil a recommandé à nouveau le refus de l'inscription de GlucoNorm^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements en raison de données actuelles insuffisantes pour conclure que des avantages thérapeutiques puissent être attribués à ce médicament et justifier un coût de traitement plus élevé.

Lors des travaux des présentes listes de médicaments, le fabricant demande l'inscription du répaglinide comme médicament d'exception. Il soumet un article de revue situant l'utilisation de cette classe d'hypoglycémiant, les sécrétagogues de l'insuline, dans le traitement du diabète. Il fait valoir de plus les avantages de son produit en terme d'innocuité ; le répaglinide causerait possiblement moins d'hypoglycémie, surtout si l'alimentation du diabétique est irrégulière, mais cette affirmation du fabricant est non supportée par des données scientifiques. Il soumet de plus des données d'utilisation de son médicament au Canada et de la posologie utilisée, plus faible qu'initialement, ce qui fait chuter l'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament.

Après réévaluation, les membres du Conseil sont d'avis que ce médicament peut être utile chez les personnes allergiques aux sulfamidés, chez celles qui ne tolèrent pas une sulfonurée ou lorsqu'elles sont inefficaces et chez les personnes en insuffisance rénale. Aux doses plus faibles utilisées, le coût de traitement s'approche de celui d'autres hypoglycémiant oraux (acarbose, gliclazide) déjà inscrits sur les listes de médicaments.

Le Conseil recommande l'inscription de GlucoNorm^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. Les indications reconnues pour le paiement seraient :

- ◆ lorsqu'une sulfonurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace ;
- ◆ pour le traitement des personnes diabétiques non insulino-dépendantes présentant une insuffisance rénale.

L'impact budgétaire pour la RAMQ de l'ajout de ce médicament, selon le fabricant, serait de 106 149 \$ la première année d'inscription.

2.4.2.3 Resource Concentré de protéines^{mc} (Novartis-N) protéines pd. orale 227g

Ce produit n'est pas une formule nutritive complète, ne renfermant pas, entre autres, des carbohydrates et des lipides. L'inscription de ce produit, selon l'avis d'un expert en diététique, permettra d'augmenter, en l'ajoutant à d'autres formules nutritives, l'apport en protéines chez des patients pour lesquels on veut par ailleurs limiter l'apport en carbohydrates et en lipides. Le coût par gramme de protéines est de 0,08 \$ et est moins élevé que ce coût calculé dans les autres formules nutritives.

Le Conseil recommande l'inscription de Resource Concentré de protéines^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général. L'indication reconnue pour le paiement serait :

- ◆ **pour augmenter la teneur protéique des autres formules nutritives.**

L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament est faible et difficilement quantifiable.

2.4.2.4 Temodal^{mc} (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 en décembre 1999 à l'évaluation de la demande d'inscription de Temodal^{mc}, 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.

Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2000, les membres ayant procédé à l'expertise de ce dossier étaient prêts à faire des recommandations. L'étude C94-091 de Yung et collab. qui fut demandée, celle qui compare le témozolomide et la procarbazine n'avait toujours pas été soumise, c'est plutôt une autre étude du même auteur intitulée « *Multicenter 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 de la 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.

Le Conseil concluait alors qu'il était 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 a alors recommandé le refus de l'inscription de Temodal^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments de juillet 2000, les membres ont enfin eu accès aux données confidentielles de l'étude C94-091 de Yung et collab. qui compare le témozolomide et la procarbazine lors de récurrence de la tumeur. Il s'agit d'une étude prospective ouverte multicentrique avec contrôle actif chez des patients présentant un glioblastome multiforme ayant déjà été traités par radiothérapie. L'objectif principal de cette étude était de mesurer le temps de survie sans progression après 6 mois de traitement. Le témozolomide amène une survie sans progression de la maladie chez 21 % des sujets comparativement à 8 % pour la procarbazine ($p = 0,008$). La durée médiane de la survie sans progression est de 12,4 semaines pour le témozolomide et de 8,3 semaines pour la procarbazine ($p = 0,0063$). La survie totale à 6 mois atteint 60 % des sujets recevant le témozolomide et 44 % des sujets recevant la procarbazine. Le taux de réponse tumorale, partielle et complète, est de 45,6 % pour le témozolomide et de 32,7 % pour la procarbazine ($p = 0,049$). Ces données montrent un effet supérieur du témozolomide par rapport à celui de la procarbazine, quoique modeste. Il est à noter que le pronostic du glioblastome n'est pas favorable, qu'il n'existe pas de traitement efficace à présent et que la survie médiane, après le diagnostic, est de 12 mois.

À partir des données recueillies dans l'étude C94-091, une évaluation de l'amélioration de la qualité de vie de 138 patients a été faite en utilisant un questionnaire européen (EORTC QLQ-C30) et le module BCM20. Les variations des résultats au départ dans 7 domaines (rôle social, fonctionnement social, troubles visuels, dysfonction motrice, capacité de communication, somnolence et qualité de vie globale) ont été mesurées

6 mois plus tard. La mesure des indices d'amélioration de la qualité de vie chez les 63 sujets ne présentant pas de progression de la maladie après 6 mois de traitement est favorable au témozolomide ; les patients ont montré, soit un maintien ou une amélioration des résultats de départ dans les sept domaines mesurés. Chez les patients où l'on a observé la progression de la maladie, une détérioration significative a été observée dans cinq des sept domaines. Globalement, les mesures d'amélioration de la qualité de vie sont statistiquement significatives dans deux domaines, soit le fonctionnement social et la qualité de vie globale.

Le Conseil recommande l'inscription de Témodal^{mc} 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 personnes atteintes d'un astrocytome anaplasique ou d'un glioblastome multiforme et présentant, après l'administration d'un traitement de première ligne, une récurrence ou l'évolution de la maladie.**

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 avril 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 Estradiol-17 β timbre cut. (Estraderm^{mc}, Vivelle^{mc}, Novartis), estradiol-17 β , estradiol-17 β /noréthindrone (acétate de) (Estracomb^{mc}, Novartis)

Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2000, le Conseil a procédé à la réévaluation du dossier de tous les médicaments utilisés pour le traitement préventif et actif de l'ostéoporose, incluant les préparations topiques d'estrogènes. Voici un extrait de l'avis du Conseil émis à cette occasion :

« Les diverses préparations orales d'estrogènes (estrogènes conjugués biologiques, estrogènes estérifiés, estradiol-17 β , estrogènes conjugués synthétiques, estropipate et éthinylestradiol) sont inscrites dans la section régulière de la liste. Les préparations topiques d'estrogènes (timbres cutanés d'estradiol-17 β , d'estradiol-17 β et d'acétate de noréthindrone ainsi que le gel topique d'estradiol-17 β) sont inscrites 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 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 fabricant Novartis demande à nouveau le transfert de ses produits dans la section régulière de la liste. Il fait valoir l'importance pour les patientes et les médecins d'avoir accès à un libre choix de traitement de la ménopause et de l'ostéoporose, d'augmenter l'observance au régime médicamenteux en offrant une diversité de médicaments sans barrière ; il fait aussi valoir que le coût de traitement avec les timbres cutanés (coût annuel moyen de 330 \$) se compare avantageusement avec le coût d'autres médicaments appartenant à d'autres classes thérapeutiques mais aussi utilisés pour le traitement de l'ostéoporose (coût annuel variant de 150 \$ à 700 \$).

Compte tenu que les préparations topiques d'estrogènes sont plus coûteuses que celles destinées à la voie orale et ne présentent pas d'avantages thérapeutiques pouvant justifier un coût de traitement plus élevé, **le Conseil recommande à nouveau le maintien des préparations topiques d'estrogènes dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général.**

2.5.2 Tobim^{mc} (P. Genesis) tobramycine sol. inh. 300 mg/5 ml

En octobre 1999, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Tobim^{mc}, la première formulation sans agent de conservation de la tobramycine en solution pour inhalation bronchique, sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements compte tenu que les données alors soumises ne permettaient pas de justifier un coût de traitement plus élevé que celui de la solution parentérale de tobramycine utilisée en nébulisation lors du traitement des infections respiratoires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* rencontrées lors de fibrose kystique.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 2000, le fabricant a contesté l'évaluation antérieure qui concluait en l'absence d'avantages thérapeutiques qui pourraient justifier un coût de traitement plus élevé avec Tobim^{mc}, en faisant valoir que les doses comparatives utilisées ne s'appuyaient pas sur des études cliniques de qualité et donc que la différence dans les coûts de traitement comparatifs est moindre. Après révision de cet aspect, des études de qualité permettaient de conclure que des doses de tobramycine de 80 mg 2 fois par jour jusqu'à 600 mg trois fois par jour sont efficaces ; les doses plus élevées permettraient cependant d'atteindre, dans les expectorations bronchiques, des concentrations plus élevées de tobramycine. En pratique, au Québec, les doses utilisées dans les cliniques de fibrose kystique sont de 80 mg 2 fois par jour mais on observe, chez certains pneumologues, la prescription de doses plus élevées de tobramycine, soit 120 mg et même 300 mg 2 fois par jour.

En considérant cet écart dans les différentes posologies, le coût annuel additionnel de traitement avec Tobim^{mc} demeure cependant trop élevé sans avantages thérapeutiques évidents (+ 5,287 \$ à + 14,963 \$).

Médicament	Posologie	Coût unitaire \$	Coût annuel \$
Tobim ^{mc} 300 mg/5 mL	300 mg bid (28 jours/56)	50,62 (300 mg)	18,482
Tobramycine sol. inj. 40 mg/mL	80 mg bid	4,82 (80 mg)	3,519
	80 mg tid	Idem	5,278
	300 mg bid (28 jours/56)	Idem	6,579
	300 mg bid	Idem	13,195

Rappelons que cette formulation a été développée afin de minimiser la réactivité bronchique qui peut survenir lorsque des solutions renfermant des agents de conservation (phénol, sulfites) sont inhalées. Or, un document faisant état d'un consensus canadien sur l'utilisation d'antibiotiques en aérosol lors de fibrose kystique ne mentionne pas de différence dans les diverses préparations de tobramycine quant à l'efficacité et la toxicité (bronchospasme secondaire). Le Conseil a alors recommandé à nouveau le refus de l'inscription de Tobim^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Le Conseil, lors de sa réunion du 29 juillet 1999, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du « Programme Patient d'exception » chez les individus qui montrent une hyperréactivité bronchique lors d'administration de la solution injectable de tobramycine.

Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments du 1^{er} juillet 2000, les membres du Conseil ont accepté de rencontrer, lors de leur réunion du 23 mars 2000, des représentants du fabricant, dont le médecin impliqué dans la recherche sur ce produit et un médecin clinicien agissant comme consultant. Sont alors présentés diverses informations générales sur la fibrose kystique (incidence de la maladie, taux d'infection par le *Pseudomonas aeruginosa*, traitements antibiotiques disponibles, avantages de Tobim^{mc}) ainsi que les résultats d'études et les coûts comparatifs avec la solution parentérale de tobramycine utilisée en nébulisation. Un accent est mis sur les effets néfastes du phénol présent dans la formulation parentérale de tobramycine administrée en nébulisation ; une concentration en phénol excédant le seuil permis pour l'exposition des travailleurs à cet agent de conservation serait présente et, de plus, le phénol augmente la perméabilité des poumons et l'absorption de l'antibiotique, ce qui se traduirait par une augmentation de la toxicité.

Les membres du Conseil conviennent alors de la nécessité de revoir le dossier et d'évaluer plus précisément certains points dont la posologie efficace maximale, le régime d'administration idéal et la toxicité des agents de conservation (phénol et sulfite) soulevée par le fabricant.

Il fut par la suite convenu que la meilleure façon de répondre à ces interrogations serait de réunir à nouveau le groupe d'experts sur la fibrose kystique afin qu'il puisse faire des recommandations au Conseil sur la conduite thérapeutique optimale (prévention et traitement) en regard de la colonisation et de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Un expert en toxicologie et un pédiatre allergologue seront invités à se joindre aux experts ayant déjà participé aux travaux de ce groupe. Ce groupe sera donc réuni prochainement et le Conseil sera en mesure de transmettre un avis sur Tobim^{mc} dans le cadre des travaux de mise à jour des listes d'octobre 2000.

2.5.3 Monurol^{mc} (Purdue) fosfomycine (trométhamine de) pd. orale
5.63 g/sachet

Le trométhamine de fosfomycine est un antibiotique qui, pris en une seule dose, 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.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2000, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de Monurol^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements compte tenu de son coût élevé par rapport aux autres antibiotiques utilisés pour le traitement de 3 jours de la cystite aiguë. En effet, les résultats des études cliniques soumises montrent une efficacité comparable du trométhamine de fosfomycine à celles des autres antibiotiques utilisés pour le traitement de la cystite aiguë mais le coût d'un traitement unidose de 3 g avec le Monurol^{mc} est de 20 et est supérieur au coût de traitement avec divers autres 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

Le fabricant ne soumet pas de nouvelles données cliniques mais des données de facturation de la RAMQ montrant que 72 à 96 % des prescriptions de diverses quinolones et de l'association TMP-SMX sont pour une durée de traitement de plus de 4 jours, si on exclut la ciprofloxacine 100 mg. Le fabricant évoque donc la possibilité d'une utilisation non optimale des antibiotiques. De plus, le fabricant fait valoir le taux de résistance aux antibiotiques qui s'élève, d'où la nécessité de disposer d'autres antibiotiques.

Malheureusement, il est difficile d'analyser les données fournies par le fabricant car les demandes de remboursement de médicaments prescrits ne sont pas accompagnées de l'intention de traitement. Or, ces antibiotiques sont utilisés dans plusieurs types d'infections et il est impossible de déterminer la proportion de celles-ci visant à traiter les cystites aiguës seulement.

Le Conseil recommande à nouveau le refus de l'inscription de Monurol^{mc} sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements compte tenu de son coût élevé par rapport aux autres antibiotiques utilisés pour le traitement de 3 jours de la cystite aiguë.

2.5.4 Plavix^{mc} (Sanofi) clopidogrel (bisulfate de) co. 75 mg

Le clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire apparenté à la ticlopidine (Ticlid^{mc}, Roche et autres), médicament déjà inscrit sur les listes de médicaments. Il est indiqué pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques. En avril 2000, tout comme il l'avait fait en juillet 1999, le fabricant a demandé à nouveau le transfert de son médicament dans la section régulière de la Liste de médicaments du régime général.

Lors de la première demande d'inscription en avril 1999, à cause de son coût d'acquisition élevé, le Conseil a recommandé l'inscription de Plavix^{mc} 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 alors recommandé de maintenir l'inscription du Plavix^{mc} 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 des données soumises concernant l'hématotoxicité rencontrée avec cette dernière. Le Conseil a aussi autorisé son utilisation en association avec l'AAS chez les porteurs d'endoprothèse coronarienne.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2000, le fabricant a soumis 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 a informé alors le Conseil qu'il procédait à un sondage 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 a recommandé à nouveau de maintenir l'inscription de Plavix^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général.

Dans le cadre des travaux de confection des listes de médicaments de juillet 2000, le fabricant dépose les résultats du sondage dont il avait informé les membres du Conseil de sa tenue. Ce sondage a été réalisé, par téléphone ou par courriel en février 2000, chez un échantillonnage de 75 omnipraticiens ayant prescrit dans le mois précédent du clopidogrel à des bénéficiaires d'une assurance privée. Les résultats de ce sondage, dont la validité du questionnaire et la méthodologie sont discutables, ne vient en rien modifier l'avis du Conseil.

- ◆ 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 ;
- ◆ Comme 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 d'environ 800 \$, malgré la réduction de 2,77 % du prix d'acquisition du clopidogrel en avril 2000 ;
- ◆ Comme le montrent les statistiques de remboursement du clopidogrel par la RAMQ, le nombre de prescriptions de clopidogrel a doublé dans les derniers 6 mois, malgré son statut de médicament d'exception, le nombre de prescriptions de ticlopidine chute constamment et le taux d'utilisation de clopidogrel, en première intention par rapport à la ticlopidine, est passé de 56,2 % à 87,2 % en 6 mois ;

le Conseil recommande à nouveau de maintenir l'inscription de Plavix^{mc} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général.

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, deux fabricants ont demandé leur reconnaissance alors que deux autres doivent être retirés, n'ayant plus de médicaments d'inscrits sur la Liste de médicaments du régime général.

L'annexe II regroupe les modifications que le Conseil recommande d'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) seront soumis à la méthode du prix le plus bas à compter du 1^{er} juillet 2000 en raison de l'expiration du délai de 15 ans ou de l'inscription de nouveaux produits génériques.

Ces médicaments sont :

DC	Forme	Teneur
Acétaminophen	Co. mast.	80 mg
Acétaminophen	Co. mast	160 mg
Clindamycine	Caps.	150 mg
Clindamycine	Caps.	300 mg
Flurbiprofène	Co.	50 mg
Flurbiprofène	Co.	100 mg
Flurbiprofène	Caps. L.A.	200 mg
Flurbiprofène	Co. ou Caps. L.A.	100 mg / 200 mg L.A.
Gemfibrozil	Caps.	300 mg
Gemfibrozil	Co.	600 mg
Ketoconazole	Co.	200 mg
Methylprednisolone	Pd. Inj.	40 mg
Methylprednisolone	Pd. Inj.	125 mg
Sotalol (chlorhydrate de)	Co.	80 mg
Sotalol (chlorhydrate de)	Co.	160 mg
Sotalol (chlorhydrate de)	Co.	240 mg

Projection de l'épargne

L'épargne annuelle projetée est de 1,592 M \$. Cette projection a été réalisée en utilisant les inscriptions et les prix de la liste d'avril 2000 et en assumant une consommation comparable à celle observée entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2000.

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

La politique adoptée par la ministre 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^{er} juillet 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.

ALLERGAN

La compagnie Allergan demande des hausses de prix pour des lubrifiants oculaires inscrits comme médicaments d'exception.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
Celluvisc sol. oph. 1 %	7,15	7,58
Lacri-Lube pom. Oph.	5,21	5,47
Refresh sol. oph. 1.4 %	6,69	7,37
Refresh Plus sol. oph. 0.5 %	6,87	7,29
Refresh Tears sol. oph. 0.5 %	5,20	5,35
Refresh Plus sol. oph. 15 mL	5,64	6,21
Refresh Plus sol. oph. 30 mL	9,04	9,95

Étant d'avis que ces produits sont essentiels, le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées. L'impact budgétaire total annuel de ces augmentations de prix se situe à 1 762 \$.

APOTEX, PRODOC ET NUPHARM

La compagnie Apotex a informé le Conseil, le 25 avril 2000, de sa décision d'augmenter le prix de 64 produits actuellement inscrits sur la Liste de médicaments du régime général.

Le 26 avril 2000, le fabricant Pro Doc nous a transmis une lettre dans laquelle il nous transmettait la liste de ses produits pour lesquels une hausse de prix est demandée.

La compagnie Nu Pharm, dans une lettre le 27 avril 2000, nous a avisés de sa décision d'augmenter le prix de 6 de ses produits inscrits.

Chacun de ces fabricants a été informé par écrit de la politique ministérielle en vigueur. De plus, ils ont été avisés que s'ils maintenaient leur décision d'augmenter le prix de leurs produits, le Conseil n'aura d'autre choix que de réévaluer le bien-fondé du maintien de l'inscription de ces produits afin, s'il y a lieu, de recommander à la ministre de les retirer de la Liste de médicaments du régime général dès le 1^{er} juillet 2000.

Le procureur de ces trois fabricants nous a écrit, le 2 mai 2000, pour nous informer de l'opposition de ses clients quant à l'application de la politique ministérielle de ne pas accepter d'augmentation de prix pour les produits inscrits sur la Liste de médicaments.

Faisant suite à sa lettre, une rencontre entre le procureur de ces trois fabricants ainsi qu'un représentant de la compagnie Apotex a été tenue avec du personnel de la permanence du Conseil. Lors de ces discussions, ils ont été invités à rencontrer les membres du Conseil, invitation qu'ils ont acceptée.

Les membres du Conseil ont reçu et entendu le procureur de ces 3 fabricants ainsi que le représentant de la compagnie Apotex lors de leur réunion du 19 mai 2000.

Les avis du Conseil quant à l'inscription des produits de ces 3 fabricants, suite aux augmentations de prix demandées, sont regroupés en annexe III. On y retrouve les produits pour lesquels le Conseil recommande d'accepter les hausses de prix demandées sur une base exceptionnelle ainsi les produits que le Conseil recommande de retirer de la Liste de médicaments du régime général sur la base de la justesse de leur prix.

L'impact budgétaire annuel des hausses de prix jugées acceptables se situe à 18 172 \$.

KNOLL

La compagnie Knoll demande des hausses de prix pour quatre formats différents de pansements Hydrasorb.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
20 cm X 25 cm	10,20	17,00
10 cm X 10 cm	3,00	4,43
10 cm X 20 cm	5,30	12,62
9 cm X 8 cm	2,70	3,70

Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées pour les formats qui sont exclusifs à ce fabricant (20 cm X 25 cm, 9 cm X

8 cm), au format dont le nouveau prix demeure moins cher que ceux des concurrents (10 cm X 10 cm). Comme le prix du format 10 cm X 20 cm devient plus élevé que celui d'un produit déjà inscrit, le Conseil recommande son retrait. L'impact budgétaire des hausses de prix jugées acceptables sont 578 \$ par année.

LEO PHARMA

Leo Pharma demande des hausses de prix pour deux produits pour lesquels il est le seul fournisseur.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
Fucidin co. 250 mg	112	112,50
Héparine 25 000 U/mL		
0.2 mL	1,51	1,79
2 mL	11,41	13,56

Considérant que le Fucidin en comprimé 250 mg est essentiel pour traiter certaines infections et que cette compagnie est le seul fabricant de l'héparine 25 000 U/mL, le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées. Ces augmentations de prix entraîneront un impact budgétaire annuel estimé à moins de 5 900 \$.

ROCHE PHARMA

La compagnie Roche demande des hausses de prix de 11,7 % pour l'Accutane 10 mg et 40 mg, médicament préconisé pour certaines formes sévères d'acné.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
Accutane 10 mg	44,30	49,50
Accutane 40 mg	90,40	101,00

Ce fabricant est le seul fabricant qui commercialise ce médicament.

Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées. Ces augmentations auront un impact budgétaire supplémentaire de 212 849 \$.

SCHEIN PHARMACEUTICALS

La compagnie Schein demande des hausses de prix pour sept de ses produits.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
Ampicilline 500 mg	1,80	3,59
Pénicilline potassique		
1 MU	2,80	3,49
5 MU	5,40	6,25
10 MU	9,45	11,50
Pénicilline sodique		
1 MU	2,15	3,49
5 MU	4,50	6,25
10 MU	7,90	11,50

Comme le prix demandé pour l'ampicilline 500 mg et les trois teneurs de pénicilline sodique est supérieur à celui de produits compétiteurs déjà inscrits, le Conseil recommande de retirer ces produits de la Liste de médicaments du régime général. Pour ce qui est des trois teneurs de pénicilline potassique, Schein étant le seul fabricant, le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées. L'impact budgétaire de ces nouveaux prix se situe à 33 \$ par année.

STANLEY

La compagnie Stanley demande des hausses de prix pour sept produits.

Produit	Prix actuel (\$)	Prix demandé (\$)
Niacin 500 mg	30,88	33,15
Pedident comprimés	1,80	1,93
Pedident solution	1,80	1,93
Phénobarbital 60 mg	12,35	18,18
Phénobarbital 100 mg	16,50	21,48
Phénobarbital élixir	5,76	9,30
Sulfadiazine 500 mg	10,32	11,08

Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées pour les produits pour lesquels Stanley est le seul fournisseur, soit Pedident solution, Phénobarbital 100 mg et élixir, ainsi que le sulfadiazine 500 mg. Comme les nouveaux prix soumis pour les produits Niacin 500 mg et Pedident comprimés demeurent moins élevés que ceux des produits déjà inscrits, le Conseil recommande d'accepter les nouveaux prix demandés. L'impact budgétaire des nouveaux prix jugés acceptables se situe annuellement à 4 566 \$.

Comme le nouveaux prix soumis devient supérieur à celui d'un produit déjà inscrit, le Conseil recommande de retirer les produits Phénobarbital 60 mg.

3.2.3 Baisses de prix pour des produits déjà inscrits

Dans le cadre des travaux de l'actuelle mise à jour, des fabricants ont soumis des diminutions de prix pour des produits déjà inscrits. Ces baisses de prix se traduiront par des économies estimées sur une base annuelle à environ 47 000 \$.

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 l'ajout de 2 médicaments à la liste des médicaments couverts dans le cadre du «*Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS)*».

Ces médicaments sont :

Fabricant	Marque de commerce	Forme	Teneur
Riva	Riva-Norfloxacine	Co.	400 mg
Riva	Riva-SEP-DS	Co.	160 mg - 800 mg

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 l'ajout de 2 médicaments à la liste des médicaments couverts dans le cadre du «*Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose*».

Ces médicaments sont :

Fabricant	Marque de commerce	Forme	Teneur
J.O.I.	Lévaquin	Co.	250 mg
J.O.I.	Lévaquin	Co.	500 mg