

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

**CONFECTION DES LISTES DE MÉDICAMENTS DU 1<sup>er</sup> JUILLET 2001**

Mai 2001

## Table des matières

<b>1.</b>	<b>STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL</b>	<b>4</b>
<b>2.1.</b>	<b>Avis d'inscription (dossiers particuliers)</b>	<b>4</b>
2.1.1.	Androderm <sup>mc</sup> (Paladin), testostérone timbre cut. 2,5 mg/24h	4
2.1.2.	Kaletra <sup>mc</sup> (Abbott), lopinavir/ritonavir caps. 133,3 mg/33,3 mg, sol. orale 80 mg/20 mg/mL	6
2.1.3.	Mirena <sup>mc</sup> (Berlex) lévonorgestrel disp. intra-utér. 52 mg	7
2.1.4.	Tequin <sup>mc</sup> (B.-M. S.) gatifloxacin co. 400 mg	8
<b>2.2.</b>	<b>Avis de refus pour la valeur thérapeutique</b>	<b>10</b>
2.2.1.	Agenerase <sup>mc</sup> (G.W.), amprénavir caps. 50 mg et 150 mg, sol. orale 15 mg/mL	10
2.2.2.	Antizol <sup>mc</sup> (Paladin) fomépizole sol. perf. i.v. 1g/mL	10
<b>2.3.</b>	<b>Avis de refus pour la justesse du prix</b>	<b>11</b>
2.3.1.	Imovane <sup>mc</sup> (ICN) zopiclone co. 5 mg	11
<b>2.4.</b>	<b>Médicaments d'exception</b>	<b>12</b>
2.4.1.	Modifications des critères reconnus	12
2.4.1.1.	Caelyx <sup>mc</sup> (Schering) doxorubicine (chlorhydrate de) liposomes péguylés sol. inj. 2 mg/mL	12
2.4.2.	Ajout de nouveaux médicaments	14
2.4.2.1.	One-Alpha <sup>mc</sup> (Leo) alfacalcidol sol. inj. i.v. 2 mcg/mL	14
2.4.2.2.	Peg-Intron <sup>mc</sup> (Schering) interféron alfa-2B pégylé pd. inj. s.c. 50, 80, 120 et 150 mcg/0,5 mL	14
2.4.2.3.	Renage <sup>lmc</sup> (Genzyme) sévélamer (chlorhydrate de) caps. 403 mg	17
2.4.2.4.	Synercid <sup>mc</sup> (Aventis) quinupristine/dalfopristine pd. inj. 150 mg/350 mg	18
2.4.2.5.	Tequin <sup>mc</sup> (B.-M. S.) gatifloxacin sol. perf. i.v. 10 mg/mL	19
<b>2.5.</b>	<b>Réévaluation de certains dossiers</b>	<b>20</b>
2.5.1.	Estradiol-17 $\beta$ timbre cut. (Estraderm <sup>mc</sup> , Vivelle <sup>mc</sup> , Novartis), estradiol-17 $\beta$ , estradiol-17 $\beta$ /noréthindrone (acétate de) (Estracomb <sup>mc</sup> , Novartis)	20
2.5.2.	FemHRT <sup>mc</sup> (Pfizer), éthinylestradiol/noréthindrone (acétate de) co. (28) 5 mcg-1 mg	21
2.5.3.	Réévaluation des indications reconnues pour le paiement des médicaments utilisés pour le traitement de la SEP	22
2.5.3.1.	Avonex <sup>mc</sup> (Biogen) interféron bêta-1A pd. inj. i.m. 30 mcg, Rebif <sup>mc</sup> (Serono) interféron bêta-1A ser. 22 mcg et 44 mcg	24
2.5.3.2.	Betaseron <sup>mc</sup> (Berlex) interféron bêta-1B pd. inj. 0,3 mg	27
2.5.3.3.	Copaxone <sup>mc</sup> (Aventis-S) glatiramère (acétate de) pd. inj. s.c. 20 mg	27
<b>3.</b>	<b>AUTRES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE</b>	<b>28</b>
<b>3.1.</b>	<b>Fabricants de médicaments et grossistes en médicaments reconnus</b>	<b>28</b>
<b>3.2.</b>	<b>Détermination des prix payables par la Régie de l'assurance maladie du Québec</b>	<b>28</b>
3.2.1.	La méthode du prix le plus bas	28
3.2.2.	La limitation de l'augmentation des prix pour les produits déjà inscrits	29
<b>4.</b>	<b>RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES SEXUELLEMENT (MTS)»</b>	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>RECOMMANDATION CONCERNANT LE «PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE»</b>	<b>33</b>

- ANNEXE I :** AVIS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE  
POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS  
DU 1<sup>er</sup> JUILLET 2001
- ANNEXE II :** MODIFICATIONS QUE LE CONSEIL RECOMMANDE  
D'APPORTER À LA LISTE DES FABRICANTS DE  
MÉDICAMENTS RECONNUS
- ANNEXE III A) :** AVIS DU CONSEIL CONCERNANT LES PRODUITS DES COM-  
PAGNIES APOTEX, NU-PHARM ET PRO DOC AYANT FAIT  
L'OBJET D'UNE DEMANDE DE HAUSSE DE PRIX
- ANNEXE III B) :** AVIS DU CONSEIL CONCERNANT LES PRODUITS DE DIVERS  
FABRICANTS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE DEMANDE DE  
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<sup>er</sup> juillet 2001, 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>Recommandations</b>	<b>Régime général</b>	<b>Établissements</b>
Inscriptions acceptées	80	80
Inscriptions refusées	7	7
Retraits de la Liste	0	0
Dossiers encore sous étude	1	1
Autres : Appl. du PPB sur KCl 20 mmol co. L.A.	2	-
<b>Médicaments d'exception</b>		
Transferts à la liste régulière		
acceptés	-	-
refusés	15	15
Modifications indication ou critère		
acceptées	-	1
refusées	-	-
Transferts comme médicaments d'exception	0	0
Total de demandes d'inscription ou de modification traitées 110		

## 2. TRAVAUX D'ÉVALUATION DU CONSEIL

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

#### 2.1.1. Androderm<sup>mc</sup> (Paladin), testostérone timbre cut. 2,5 mg/24h

Il s'agit ici de la première formulation de testostérone permettant un mode d'administration continu par la voie transdermique. Plusieurs autres présentations de testostérone sont déjà inscrites sur les listes de médicaments, soit la forme intramusculaire, le cypionate de testostérone (Depo-Testosterone<sup>mc</sup>, P & U) et l'énanthate de testostérone (pms-Testosterone<sup>mc</sup>, Phmscience, Énanthate de Testosterone<sup>mc</sup>, Taro et Delatestryl<sup>mc</sup>, The-ramed) ou la forme orale, l'undécanoate de testostérone (Andriol<sup>mc</sup>, Organon). Androderm<sup>mc</sup> est indiqué pour la thérapie de remplacement de la testostérone (hypogonadisme primaire et secondaire). Chaque timbre libère in vivo 2,5 mg de testostérone par jour.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2001, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription d'Androderm<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. Les études soumises ont montré que l'application quotidienne de 2 timbres de testostérone (5 mg/24h) permet d'atteindre une concentration sérique normale de testostérone chez la plupart des sujets. Une étude ouverte multicentrique a montré que les effets de la testostérone transdermique, chez des hommes suivis sur une période d'un an, sont semblables à ceux rencontrés chez les mêmes hommes ayant été traités antérieurement par la testostérone intramusculaire ; cette étude n'a pas montré de différences entre ces deux modes d'administration. Une autre étude randomisée et contrôlée chez 66 hommes montre que les timbres produisent des niveaux physiologiques plus faibles de testostérone que les injections intramusculaires (éнанthate de testostérone i.m. 200 mg aux 2 semaines) tout en maintenant leur efficacité clinique. Aucune étude n'a été soumise comparant les timbres à la testostérone par voie orale. Cependant, le coût du traitement par la voie transdermique est plus élevé que celui des autres préparations.

<b>Coûts comparatifs de traitement avec diverses formulations de testostérone</b>				
	<b>Médicament</b>	<b>Posologie</b>	<b>Coût unitaire</b>	<b>Coût de traitement mensuel*</b>
<b>Voie Transdermique :</b>	Androderm <sup>mc</sup>	2 timbres/24 h	2,20 \$/timbre	139 \$
<b>Voie intramusculaire :</b> Cypionate de testostérone 100 mg/mL	Depo-Testostérone <sup>mc</sup>	200 mg aux 2 semaines	4,64 \$ /200 mg	16,28 \$**
Éнанthate de testostérone 200 mg/mL	Delatestryl <sup>mc</sup> , Éнанthate de testostérone <sup>mc</sup> et pms-Testosterone <sup>mc</sup>	200 mg aux 2 semaines	1,89 \$/200 mg	10,78 \$**
<b>Voie orale :</b> Undécanoate de testostérone 40mg/caps.	Andriol <sup>mc</sup>	80 mg 2 fois par jour	0,94 \$/caps.	119,80 \$
* Les honoraires du pharmacien sont inclus dans le coût de traitement.				
** Les honoraires du pharmacien sont inclus dans le coût de traitement mais non le coût de la visite médicale.				

Le Conseil concluait que les études soumises n'ont pas montré aucun bénéfice clinique pouvant justifier le coût de traitement plus élevé des timbres cutanés de testostérone.

Lors des présents travaux, le fabricant ne soumet pas de nouvelles données cliniques quant à l'efficacité relative de la testostérone transdermique par rapport à la testostérone orale mais un argumentaire sur les doses comparatives à utiliser selon les différentes voies d'administration et sur les fluctuations des niveaux de testostérone observées lorsque la voie orale est utilisée. De plus, il nous informe que le prix d'Androderm<sup>mc</sup>, depuis le 30 avril 2001, est maintenant de 1,88 \$ par timbre, ce qui représente une baisse de 15 p. cent par rapport au prix soumis lors de la demande initiale.

Selon le fabricant, pour le traitement de l'hypogonadisme, une dose orale quotidienne de 160 mg est insuffisante pour obtenir des niveaux sériques matinaux de testostérone se situant à l'intérieur de la plage de référence normale. Or, selon les statistiques de remboursement de la RAMQ pour la testostérone par voie orale, la dose quotidienne moyenne de 160 mg retenue par le Conseil à des fins de comparaison des coûts de traitement est tout à fait réaliste. D'autre part, selon les données publiées dans la litté-

ture scientifique et selon l'avis d'endocrinologues cliniciens, cette estimation de la dose comparative est adéquate. Quant aux fluctuations des niveaux de testostérone observés par la voie orale, ce qui pourrait théoriquement présenter certains inconvénients, le fabricant ne dispose d'aucunes données cliniques pour vérifier son hypothèse.

Comme le timbre transdermique peut représenter une alternative efficace de traitement pour les personnes qui ne peuvent recevoir la testostérone par la voie orale et en tenant compte de la baisse de prix qui fait que le coût du traitement mensuel par la voie transdermique à raison de 2 timbres par jour est maintenant de 119,80 \$ et est identique à celui de la voie orale, **le Conseil recommande l'inscription d'Androderm<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

L'impact budgétaire pour la RAMQ sera nul considérant que la part de marché d'Androderm<sup>mc</sup> sera enlevée à celle d'Andriol<sup>mc</sup>, le traitement par la voie orale, dont le coût de traitement est identique.

### **2.1.2. Kaletra<sup>mc</sup> (Abbott), lopinavir/ritonavir caps. 133,3 mg/33,3 mg, sol. orale 80 mg/20 mg/mL**

Le Kaletra<sup>mc</sup> est une association de deux antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP), le lopinavir et le ritonavir. Le métabolisme du lopinavir (LPV) est ralenti en présence de ritonavir (RTV) qui inhibe le cytochrome P450 3A4, ce qui permet d'utiliser des doses moins élevées de LPV. Quatre autres IP sont inscrits sur les listes de médicaments, soit l'indinavir (Crixivan<sup>mc</sup>, M.S.D.), le nelfinavir (Viracept<sup>mc</sup>, Agouron) le ritonavir (Norvir<sup>mc</sup>, Abbott), et le saquinavir (Fortovase<sup>mc</sup>, Invirase<sup>mc</sup>, Roche). Le Kaletra<sup>mc</sup> est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH.

**Il est à noter que la demande d'inscription pour ce médicament est parvenue au Conseil après la date limite fixée pour les présents travaux. Cependant, le Conseil a convenu d'évaluer de façon prioritaire cette demande d'inscription et de l'intégrer aux travaux en cours compte tenu qu'une interruption de la thérapie antirétrovirale ou une augmentation de la charge virale par perte d'efficacité de la thérapie en cours pourrait porter préjudice aux personnes infectées par le VIH.**

Une étude de phase III randomisée contrôlée à double insu de 48 semaines chez 653 patients naïfs, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, compare l'efficacité et l'innocuité du LPV/RTV 400 mg/100 mg bid ou du nelfinavir 750 mg bid lorsqu'ils sont associés à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) soit la lamivudine et la stavudine. Cette étude est la première d'envergure qui compare deux triples thérapies renfermant un IP. Comme pour la majorité des études sur l'infection par le VIH, la mesure des résultats est basée sur les marqueurs biologiques et non pas sur la progression clinique. Les résultats montrent l'efficacité et l'innocuité du traitement dans les 2 groupes : 93 % des patients recevant LPV/RTV ont présenté une charge virale (CV) < 400 copies/mL contre 82 % des patients du groupe nelfinavir (p < 0,001). Aux semaines 24 et 48, chez les patients ayant une CV > 400 copies/mL, on a montré une résistance de la protéase chez 31% des 64 patients du groupe nelfinavir chez lesquels on a étudié la résistance et chez aucun patient du groupe LPV/RTV. La durée de la réponse virologique est prolongée dans le groupe LPV/RTV. Le taux d'arrêt prématuré du traitement est de 2 % dans ce groupe contre 4% dans le groupe nelfinavir. Le profil d'effets indésirables était semblable pour les 2 groupes sauf pour une élévation plus fréquente des triglycérides dans le groupe LPV/RTV. Cette étude montre que, lorsque combiné à la lamivudine et à la stavudine, le Kaletra<sup>mc</sup>, comparativement au nelfinavir, contrôle la réplication virale chez un plus grand nombre de patients pendant une plus longue période de temps.

Une étude non comparative de phase II montre l'efficacité et l'innocuité de la solution chez des enfants n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et chez des enfants en ayant déjà reçu. Deux autres études non comparatives de phase II ont évalué l'efficacité et

l'innocuité en traitement de sauvetage chez des personnes en échec virologique. D'autres études évaluent les interactions médicamenteuses.

Notons que les plus récentes lignes directrices américaines sur le traitement de l'infection par le VIH considèrent le Kaletra<sup>mc</sup>, en association à deux INTI, comme une des premières lignes de traitement chez les personnes infectées par le VIH et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

Le coût mensuel de traitement est de 600,00 \$, incluant les honoraires du pharmacien, et se compare à celui des autres inhibiteurs de la protéase. Le fabricant soumet des données pharmacoéconomiques de coût-efficacité et de coût-utilité. Comme l'étude mesurait des paramètres intermédiaires comme la charge virale, des extrapolations ont été faites pour évaluer la survie et cela vient limiter l'interprétation des résultats de ces analyses qui sont favorables à l'utilisation du Kaletra<sup>mc</sup>.

En conclusion, l'ajout du Kaletra<sup>mc</sup> offre une solution de rechange lorsqu'il y a échec de la thérapie avec un autre IP ou lors d'intolérance à un autre IP.

### **Le Conseil recommande l'inscription de Kaletra<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 de ce médicament pour la RAMQ, et dans l'hypothèse où Kaletra<sup>mc</sup> remplacera dans tous les cas un IP ayant un coût de traitement légèrement inférieur, se traduira par des coûts additionnels de l'ordre de 217 873 \$ la première année de l'inscription, de 231 391 \$ la deuxième et de 255 767 \$ la troisième année. Les membres du Conseil sont d'avis que l'effet sera plutôt neutre ou compensé par un plus grand contrôle de la charge virale sur une plus longue période.

Les demandes pour ce médicament sont acceptées dans le cadre du programme « Patient d'exception » à compter du 23 avril 2001.

#### **2.1.3. Mirena<sup>mc</sup> (Berlex) lévonorgestrel disp. intra-utér. 52 mg**

Mirena<sup>mc</sup> est un dispositif intra-utérin indiqué pour la contraception. Il s'agit d'une petite armature en polyéthylène ayant la forme d'un T, dont la tige verticale est entourée d'un réservoir cylindrique ; une fois inséré dans l'utérus, Mirena<sup>mc</sup> libère du lévonorgestrel de manière continue pendant cinq ans. Initialement, le taux de libération du lévonorgestrel est de 20 µg par jour puis il passe graduellement à 11 µg par jour après 5 ans. Ce mode d'administration permet l'utilisation d'une faible dose quotidienne d'un progestatif, celui-ci étant acheminé directement à l'organe cible. Au cours des premiers mois, le flux menstruel diminue graduellement, à cause de l'action directe du lévonorgestrel et non par anovulation.

Une étude multicentrique, randomisée et ouverte d'une durée de 5 ans chez 2 758 femmes compare l'efficacité et l'innocuité de ce dispositif à celles d'un stérilet libérant du cuivre (Nova-T<sup>mc</sup>). 1 821 femmes ont reçu le Mirena<sup>mc</sup> et 937 le Nova-T<sup>mc</sup> et 1 051 femmes ont complété l'étude de 5 ans. Le taux cumulatif de grossesse à 5 ans a été de 5,9 % dans le groupe Nova-T<sup>mc</sup> et de 0,5 % dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> (p < 0,001). Le taux d'arrêt à 5 ans pour saignement a été de 20,7% dans le groupe Nova-T<sup>mc</sup> et de 13,7 % dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> (p < 0,001). Le taux d'abandon pour raisons hormonales (dépression, acné, céphalées, mastodynie, prise de poids) a été plus élevé dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> (12,1%) par rapport au groupe Nova-T<sup>mc</sup> (2,0 %, p < 0,001). On a observé plus d'aménorrhée dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> et moins de troubles hémorragiques. Le taux d'hémoglobine dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> s'élève contrairement au groupe Nova-T<sup>mc</sup> où il s'abaisse. L'incidence de maladie pelvienne inflammatoire a été plus faible dans le groupe Mirena<sup>mc</sup> peu importe l'âge tandis que dans le groupe Nova-T<sup>mc</sup>, l'incidence a été plus élevée, et ce surtout chez les femmes plus jeunes ( p < 0,001). Cette étude montre que le Mirena<sup>mc</sup> est une méthode contraceptive à long terme efficace. Une étude ouverte, qui est en fait le suivi pendant 12 ans de 82 patientes de l'étude précédente, montre que le dispositif est efficace et bien toléré à long terme.

Une autre étude datant de 1986 chez 415 femmes compare elle aussi l'efficacité et l'innocuité de Mirena<sup>mc</sup> avec le Nova-T<sup>mc</sup>.

Enfin, des données finlandaises sur le taux de persévérance au traitement sont sou- mises ; ces données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire et montrent que le taux de persévérance est comparable à celui observé avec les autres dispositifs de contraception à long terme.

Le coût d'acquisition de Mirena<sup>mc</sup> est de 290,00 \$. Le coût d'acquisition des contracep- tifs oraux varie de 7,00 \$ à 11,73 \$ ce qui fait un coût annuel (13 cycles) de 91,00 \$ à 152,50 \$ (coût moyen de 143,52 \$). Le coût de 5 ans de contraception orale varie de 455 \$ à 762, 50 \$ (coût moyen de 717,60 \$). Il est à noter qu'on ne tient pas compte des honoraires du pharmacien pour calculer le coût de traitement des contraceptifs oraux car, en contrepartie, on ne tient pas compte des honoraires du médecin omnipra- ticien ou du gynécologue qui installe le dispositif intra-utérin. Le fabricant soumet une analyse pharmacoéconomique de type minimisation des coûts. En tenant compte du taux d'abandon (35-44 %) et du taux d'exclusion (6 %), l'utilisation de Mirena<sup>mc</sup> peut représenter des économies d'environ 30 % du coût de la contraception pour chaque femme qui optera pour ce dispositif.

### **Le Conseil recommande l'inscription de Mirena<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 de ce médicament pour la RAMQ se traduira par des économies. Le groupe d'âge ciblé pour ce médicament est celui des femmes de 18-54 ans. Le fabricant estime que la RAMQ remboursera 115 920 \$ en coût d'acquisition du dispositif la première année de l'inscription, 289 000 \$ la deuxième année et 507 150 \$ la troisième année, ce qui pourrait représenter des économies respectives de 49 680 \$, 123 857 \$ et 217 350 \$.

#### **2.1.4. Tequin<sup>mc</sup> (B.-M. S.) gatifloxacin co. 400 mg**

La gatifloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones ; plusieurs autres agents de cette même classe sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. Elle possède un spectre d'action étendue et la biodisponibilité de cet antibiotique observée par la voie orale est équivalente à celle obtenue par la voie intraveineuse. La gati- floxacin est indiquée pour le traitement de la pneumonie extra-hospitalière, de la sinu- site bactérienne aiguë et de l'exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique. Elle est aussi indiquée pour le traitement des infections non compliquées ou compli- quées des voies urinaires et de la pyélonéphrite à *Eschericia coli* ; enfin, elle est indiquée pour le traitement de la gonorrhée.

Cet antibiotique s'administre en une seule prise quotidienne et il est éliminé principale- ment par la voie rénale, ce qui implique un ajustement de la posologie lorsque la clai- rance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le profil d'innocuité est comparable à celui des autres quino- lones et l'incidence d'effets indésirables est similaire que le médicament soit administré par voie orale ou intraveineuse. On n'a pas rapporté à ce jour de prolongation de l'inter- valle QT lors de son utilisation.

Les études cliniques soumises montrent l'efficacité semblable ou supérieure de cet antibiotique à celle observée chez les contrôles actifs lors d'infections des voies respira- toires, lors de sinusite aiguë (gatifloxacin 400mg po die x 10 jours comparée à clari- thromycine 500 mg po die x 14 jours), de surinfection bronchique (gatifloxacin 400mg po die x 7-10 jours comparée à céfuroxime 250 mg po bid x 7-10 jours) et de pneumo- nie acquise dans la communauté (gatifloxacin 400mg po die x 7-14 jours comparée à clarithromycine 500 mg po bid x 7-14 jours, gatifloxacin 400mg iv/po die x 7-14 jours



comparée à lévofloxacine iv/po 500 mg die x 7-14 jours ou ceftriaxone 1-2g iv +/- érythromycine iv suivi de clarithromycine 500 mg po bid x 7-14 jours). Le taux d'éradication bactériologique (90-97 %) et de résolution clinique (89-99 %) lors d'infections des voies respiratoires est au moins égal à celui des traitements comparateurs et supérieur dans certains cas (lors d'exacerbation aiguë de bronchite chronique vs céfuroxime).

Il est à noter que le fabricant n'a pas soumis d'études lors d'infections des voies urinaires et lors de gonorrhée mais le fabricant rapporte sous forme de résumé clinique les données d'efficacité de la gatifloxacine lors de ce type d'infections.

<b>Coûts comparatifs de traitement avec certaines fluoroquinolones</b>				
<b>Médicament</b>	<b>Surinfection bronchique</b>		<b>Pneumonie acquise Dans la communauté</b>	
	<b>Posologie</b>	<b>Coût de Traitement*</b>	<b>Posologie</b>	<b>Coût de traitement (10 jours)*</b>
Ciprofloxacine	500 mg 2 fois par jour	42,10\$ ( 7 jours)	500 mg 2 fois par jour	57,10\$
Gatifloxacine	400 mg par jour	42,10\$ ( 7 jours)	400 mg par jour	57,10\$
Lévofloxacine	500 mg par jour	42,10\$ ( 7 jours)	500 mg par jour	57,10\$
Moxifloxacine	400mg par jour	32,05\$ ( 5 jours)	400 mg par jour	57,10\$

\* Les honoraires du pharmacien sont inclus dans le coût de traitement

Le coût de traitement est comparable à celui des autres quinolones pour le traitement de la pneumonie acquise dans la communauté et est égal à celui de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine lors de surinfection bronchique mais supérieur à celui de la moxifloxacine dont la durée de traitement est de 5 jours pour cette indication. Le coût d'acquisition d'une dose orale de 400 mg est de 5,01 \$.

**Le Conseil recommande l'inscription de Tequin<sup>mc</sup> comprimés sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

S'il est utilisé en deuxième intention de traitement à la place d'autres fluoroquinolones, l'impact budgétaire de l'inscription de Tequin<sup>mc</sup> pour la RAMQ devrait être minime car le coût est identique à celui d'autres fluoroquinolones déjà inscrites sur les listes de médicaments.

## 2.2. Avis de refus pour la valeur thérapeutique

### 2.2.1. Agenerase<sup>mc</sup> (G.W.), amprénavir caps. 50 mg et 150 mg, sol. orale 15 mg/mL

L'Agenerase<sup>mc</sup> est un agent antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP). Quatre autres IP sont inscrits sur les listes de médicaments, soit l'indinavir (Crixivan<sup>mc</sup>, M.S.D.), le nelfinavir (Viracept<sup>mc</sup>, Agouron) le ritonavir (Norvir<sup>mc</sup>, Abbott), et le saquinavir (Fortovase<sup>mc</sup>, Invirase<sup>mc</sup>, Roche) ; un cinquième, le lopinavir/ritonavir (Kaletra<sup>mc</sup>, Abbott) fait l'objet d'une recommandation d'inscription dans le présent rapport. L'Agenerase<sup>mc</sup> a reçu de Santé Canada un avis de conformité conditionnel à la réalisation d'études bien conçues afin de confirmer et de décrire le bénéfice clinique du médicament. Le fabricant s'est engagé à conduire deux études. La première sera randomisée, multicentrique et ouverte et comparera l'efficacité la toxicité et l'innocuité d'une association amprénavir/ritonavir et d'autres inhibiteurs de la protéase chez des personnes infectées par le VIH ayant déjà reçu une thérapie antirétrovirale. La deuxième, de même devis, sera conduite chez des personnes infectées par le VIH résistant à tous les autres inhibiteurs de la protéase déjà approuvés. L'Agenerase<sup>mc</sup> est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH qui ont déjà pris un inhibiteur de la protéase.

Le fabricant a soumis quatre études cliniques. Une seule étude est randomisée et contrôlée ; elle compare une triple thérapie renfermant de l'amprénavir et 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à une double thérapie composée de 2 INTI. La triple thérapie renfermant de l'amprénavir s'est avérée supérieure au traitement comparateur composé de 2 INTI. Cette étude n'est pas pertinente car le traitement comparateur utilisé (bithérapie) ne fait plus partie des recommandations de traitement actuelles des personnes infectées par le VIH ; selon une étude de marché, moins de 5 % des patients traités pour une infection par le VIH recevraient actuellement une double thérapie.

Deux autres études sont prospectives, non contrôlées et de courte durée. Enfin, la dernière étude soumise est une analyse rétrospective de dossiers-patients. L'intérêt de ces études réside dans le fait qu'elles apportent des informations utiles sur l'association amprénavir/ritonavir, association qui permet d'augmenter de façon importante la concentration sérique d'amprénavir et d'en réduire la posologie. Une étude non comparative de phase II montre l'efficacité et l'innocuité de la solution chez des enfants naïfs ou non. Deux autres études non comparatives de phase II ont évalué l'efficacité et l'innocuité en traitement de sauvetage chez des personnes en échec virologique. D'autres études évaluent les interactions médicamenteuses.

En conclusion, les données soumises ne permettent pas de se prononcer sur la valeur thérapeutique de ce médicament. **Le Conseil recommande le refus de l'inscription d'Agenerase<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 2.2.2. Antizol<sup>mc</sup> (Paladin) fomépizole sol. perf. i.v. 1g/mL

Le fomépizole est indiqué pour le traitement de l'intoxication par l'éthylène glycol ; c'est un inhibiteur synthétique de l'alcool déshydrogénase, enzyme responsable du métabolisme de l'éthylène glycol (ÉG) en métabolites toxiques (glycolates et oxalates) qui peuvent entraîner de l'acidose métabolique, des anomalies graves du système nerveux central, de l'insuffisance rénale et même la mort. Le traitement actuel de l'intoxication par l'ÉG est la perfusion d'éthanol seul ou associé à l'hémodialyse ; l'alcool déshydrogénase possède une plus grande affinité pour l'éthanol que pour l'éthylène glycol, ce qui retarde le métabolisme de l'ÉG en métabolites toxiques.

Aucune étude clinique randomisée et contrôlée n'a été soumise ; ce sont plutôt des séries de cas qui ont été présentées. Dans une série de 19 cas, une dose de charge de 15 mg/kg est administrée, suivie d'une dose de 10 mg/kg aux 12 heures jusqu'à ce que le taux d'ÉG dans le sang soit inférieur à 20 mg/dL. De ces 19 patients, 16 ont pu être évalués ; 8 ont survécu sans séquelles, 7 ont présenté des séquelles et 1 est décédé. Les auteurs de cet article ont mentionné que cette étude n'était pas destinée à comparer le fométizole et l'éthanol. Une autre série mentionne que chez 26 patients dont l'intoxication à l'ÉG a été confirmée, 19 patients ont survécu sans séquelles, 4 ont présenté des séquelles et un est décédé. Deux autres articles soulignent le besoin d'un essai clinique comparatif avec l'éthanol ; ceci est important compte tenu du coût de traitement très élevé du fométizole (4 000 \$-8 000\$ vs 30 \$-60 \$ pour l'éthanol).

Compte tenu de l'insuffisance de données soumises, dont l'absence de données comparatives avec l'éthanol, **le Conseil recommande le refus de l'inscription d'Antizol<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### **2.3. Avis de refus pour la justesse du prix**

#### **2.3.1. Imovane<sup>mc</sup> (ICN) zopiclone co. 5 mg**

Plusieurs évaluations du dossier de cet hypnotique ont été faites dans le passé, soit pour la teneur de 5 mg ou celle de 7.5 mg. Les résultats des évaluations précédentes montrent une efficacité du zopiclone supérieure à celle du placebo mais semblable à celle des benzodiazépines quant à la qualité et à la durée du sommeil, le nombre d'éveils nocturnes et de réveils précoces. Le coût du traitement est nettement supérieur à celui des benzodiazépines. Tout comme pour les benzodiazépines, on peut observer une dépendance au zopiclone, ce qui limite son utilisation dans les cas de toxicomanies.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 1999, le fabricant a soumis des données additionnelles pour la teneur de 5 mg, un article de revue sur le zopiclone le comparant aux benzodiazépines, une analyse de coûts et a présenté un programme de sensibilisation sur l'insomnie. Les données scientifiques et économiques soumises n'ont pas permis de modifier les évaluations antérieures. Le Conseil a alors recommandé à nouveau de ne pas inscrire l'Imovane<sup>md</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.

Dans le cadre des présents travaux, le fabricant nous fait parvenir de nouvelles études et un rapport de consensus, dont il a supporté la réalisation, sur l'utilisation de la zopiclone versus les benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie. De plus, des articles de revue sur les bénéfices du zopiclone et sur le phénomène de retrait et d'insomnie rebond suite à son arrêt sont joints.

Une étude randomisée contrôlée de 21 jours mesure l'effet du zopiclone 7,5 mg contre un placebo chez 8 patients mâles ronfleurs présentant une résistance au passage de l'air dans les voies respiratoires supérieures ; on a mesuré les effets sur la ventilation, les paramètres du sommeil et la somnolence diurne. Cette étude conclut que le zopiclone n'a pas d'effets indésirables sur la fonction respiratoire, sur l'architecture du sommeil ainsi que sur l'état d'éveil diurne. Cette étude est accompagnée d'un article de revue sur la conduite à tenir lors d'insomnie chez des patients présentant des troubles respiratoires chroniques ; l'auteur mentionne que des études contrôlées avec des benzodiazépines à courte action ont montré qu'elles peuvent être utilisées de façon sécuritaire chez les patients présentant des troubles respiratoires obstructifs chroniques légers à modérés. On possède moins d'informations lors d'apnée du sommeil. Des données chez un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour se prononcer sur la valeur thérapeutique du zopiclone chez des patients présentant des troubles respiratoires chroniques.

Une autre étude compare trois méthodes de sevrage des benzodiazépines à l'aide d'un transfert au zopiclone. Cette étude a été faite chez 134 patients qui recevaient divers hypnotiques (nitrazépam, lorazépam, témazépam, triazolam, diazépam et oxazépam) depuis 3 mois à 19 ans (moyenne de 3,1 années d'utilisation) ; ils ont été assignés au hasard à l'une des 3 méthodes de sevrage étudiées. Dans le premier groupe, on demandait l'arrêt de l'hypnotique un jour prédéterminé, une période de 3 jours sans hypnotique puis le début du zopiclone. Dans le deuxième groupe, on demandait l'arrêt de l'hypnotique un jour prédéterminé puis le début du zopiclone dès le lendemain. Enfin, dans le troisième groupe, le patient continuait la prise de son hypnotique puis on débutait le zopiclone de façon concomitante pour une période de 3 à 8 jours et enfin on passait au zopiclone seul. Dans les 3 groupes, on cessait le zopiclone après 4 semaines d'utilisation. Les résultats globaux montrent que ces 3 méthodes sont efficaces et, en présence de faibles doses de benzodiazépines le changement rapide (groupe 2) est la meilleure méthode. Lors d'un suivi à long terme 12 à 18 mois après le sevrage, 80 % des patients ne prenaient plus d'hypnotiques. Le zopiclone peut donc jouer un rôle dans le sevrage aux benzodiazépines. Cependant, nous n'avons aucune donnée comparative avec les méthodes de sevrage aux benzodiazépines actuellement utilisées (diminution progressive des doses par exemple).

Le coût quotidien d'acquisition de zopiclone est de 0,30 \$ et est beaucoup plus élevé que celui des diverses benzodiazépines utilisées comme hypnotique dont le coût d'acquisition varie de 0,01 \$ (oxazépam) à 0,14 \$ (nitrazépam). Selon la benzodiazépine utilisée, le coût de traitement par le zopiclone est au moins 2 fois plus élevé et peut être jusqu'à 30 fois plus élevé.

En conclusion, les données soumises montrent que le zopiclone est efficace mais elles ne montrent pas de bénéfices cliniques qui pourraient justifier un coût de traitement plus élevé. **Le Conseil recommande le refus de l'inscription d'Imovane<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

Il est à noter que des demandes pour ce médicament peuvent être acceptées dans le cadre du programme « Patient d'exception » pour des personnes souffrant d'insomnie sévère et chez qui on observe une non-réponse ou une réponse insuffisante à de nombreux autres hypnotiques. De plus, compte tenu que ce médicament pourrait être utile pour faciliter l'arrêt des benzodiazépines mais qu'il possède un coût de traitement plus élevé que d'autres modalités de cessation, les demandes peuvent être acceptées lorsqu'il y a eu échec d'une autre méthode de sevrage aux benzodiazépines ; la durée d'autorisation du traitement est de quatre semaines.

## **2.4. Médicaments d'exception**

### **2.4.1. Modifications des critères reconnus**

#### **2.4.1.1. Caelyx<sup>mc</sup> (Schering) doxorubicine (chlorhydrate de) liposomes pégylés sol. inj. 2 mg/mL**

Il s'agit ici d'une formulation liposomique de la doxorubicine, un agent antinéoplasique déjà inscrit sur la Liste de médicaments—établissements ; cette formulation permettrait en théorie à la doxorubicine de s'accumuler dans les tissus tumoraux. Lors des travaux de confection des listes de médicaments de janvier 1999, le Caelyx<sup>mc</sup> a été inscrit sur la Liste de médicaments—établissements pour le traitement du sarcome de Kaposi lié au sida chez des patients ayant une numération des lymphocytes T CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et dont la maladie a évolué malgré un traitement conventionnel ou qui n'ont pas toléré ce dernier. Le fabricant demande l'ajout d'un nouveau critère reconnu soit pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire lors d'échec aux traitements de première intention.

Le traitement actuel de première intention du cancer avancé de l'ovaire est une polychimiothérapie renfermant du paclitaxel et un dérivé platine (carboplatine ou cisplatine). Malheureusement, plus de 50 % des femmes feront une rechute et auront besoin de cycles de traitement additionnels. Chez les patientes sensibles au platine, c'est-à-dire celles qui rechutent plus de 6 mois après la fin du traitement de première intention, la probabilité de réagir favorablement à un second traitement avec les mêmes médicaments est de 50 à 70 %. Chez les patientes réfractaires au platine, c'est-à-dire celles qui ne répondent pas à la chimiothérapie de première intention ou qui rechutent dans les 6 mois qui suivent la fin de ce traitement, la réponse à un second traitement à base de paclitaxel et de platine est piètre. Ainsi, lors d'une récurrence plus de 6 mois après le premier traitement, on peut retraiter avec les mêmes médicaments tandis qu'en présence d'une récurrence moins de 6 mois après le premier traitement, le topotécan est le médicament le plus étudié et le plus utilisé ; d'autres agents, tels l'étoposide, l'ifosfamide, la vinorelbine et la gemcitabine, pourraient aussi être utilisés.

Deux études cliniques soumises montrent l'activité anti-tumorale et l'innocuité du Caelyx<sup>mc</sup> lors du traitement du cancer de l'ovaire avancé ; ces études sont non contrôlées. Une autre étude non publiée a été soumise ; il s'agit d'une étude de phase III comparant le Caelyx<sup>mc</sup> au topotécan chez 474 patientes chez qui on a constaté l'échec d'un traitement de première ligne (paclitaxel + platine). Le Caelyx<sup>mc</sup> est administré à raison de 50 mg/M<sup>2</sup> aux 4 semaines pour un minimum de 6 cycles (peut aller jusqu'à 12 cycles) et le topotécan à raison de 1,5 mg/M<sup>2</sup> par jour x 5 jours aux 3 semaines pour un minimum de 8 cycles (peut aller jusqu'à 12 cycles). Les patientes ont été réparties au hasard dans les 2 groupes de traitement. Les résultats montrent que ces 2 traitements sont équivalents sur le plan thérapeutique ; le temps écoulé avant l'évolution de la maladie était de 148 jours pour Caelyx<sup>mc</sup> et de 134 jours pour le topotécan ( $p=0,026$ ), la survie médiane était 420 jours pour le groupe Caelyx<sup>mc</sup> et 397 jours pour le topotécan ( $p=0,34$ ). C'est dans le sous-groupe de patientes sensibles au platine que l'on observe une meilleure réponse au Caelyx<sup>mc</sup> (temps écoulé avant l'évolution de la maladie, médiane de 202 jours pour Caelyx<sup>mc</sup> contre 163 jours pour le topotécan ( $p=0,037$ ) et la survie globale, médiane de 756 jours pour le groupe Caelyx<sup>mc</sup> contre 498 jours pour le topotécan,  $p < 0,01$ ). Lorsque les facteurs relatifs à la qualité de vie comme la toxicité et l'évolution de la maladie sont considérés, le Caelyx<sup>mc</sup> est supérieur au topotécan (analyse de la survie pondérée en fonction de la qualité de vie, Q-TWiST, 4,65 pour le Caelyx<sup>mc</sup> vs 3,52 pour le topotécan) De plus, le Caelyx<sup>mc</sup> s'administre plus facilement que le topotécan.

Le coût de 6 mois de traitement pour le Caelyx<sup>mc</sup> (6 cycles) est de 17 340 \$ (2 890 \$ par cycle) comparativement à celui du topotécan (8 cycles sur 6 mois) qui est de 14 128 \$ (1 766 \$ par cycle). Cependant, le coût d'acquisition du médicament plus élevé de Caelyx<sup>mc</sup> peut être compensé par la réduction d'utilisation de ressources du système de santé (réduction du nombre de visites cliniques, réduction des complications et des hospitalisations). En effet, le fabricant a soumis une analyse pharmacoéconomique de type minimisation des coûts. En considérant l'administration plus fréquente du topotécan, l'incidence plus élevée d'effets indésirables et les coûts de traitement qui en découlent (selon diverses hypothèses de coûts de traitement des effets indésirables), on pourrait observer sur une période de 6 mois, et cela malgré un coût d'acquisition plus élevé, des économies variant de 2 516 \$ à 3 238 \$ par patiente.

Il est à noter que nous ne disposons d'aucunes données comparant Caelyx<sup>mc</sup> et doxorubicine à formulation régulière.

**Le Conseil recommande l'ajout d'un critère reconnu pour Caelyx<sup>md</sup> sur la Liste de médicaments—établissements :**

- ◆ **pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire chez les personnes dont la maladie a évolué malgré un traitement de chimiothérapie associant le paclitaxel et la carboplatine ou la cisplatine ou chez celles qui ne l'ont pas toléré.**

Selon divers scénarios de taux de pénétration du marché (par rapport au topotécan), des économies de 660 000 \$ à 1,3 M \$ sur 3 ans pourraient être observées dans le budget des établissements.

## 2.4.2. Ajout de nouveaux médicaments

### 2.4.2.1. One-Alpha<sup>mc</sup> (Leo) alfacalcidol sol. inj. i.v. 2 mcg/mL

L'alfacalcidol oral (One-Alpha<sup>mc</sup>, caps., sol. orale, Leo), un analogue de la vitamine D, est déjà inscrit sur les listes de médicaments. Le fabricant fait une demande pour inscrire la préparation parentérale sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements. Le calcitriol sol. inj. (Calcijex<sup>mc</sup>, Abbott), un autre analogue de la vitamine D, est déjà inscrit sur la Liste de médicaments—établissements seulement, et ce à la demande du fabricant, avec un critère d'utilisation reconnu soit pour le traitement des personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère chez qui le calcitriol par voie orale est contre-indiqué. Il est à noter que le Calcijex<sup>mc</sup> est actuellement remboursé dans le cadre du programme «Patient d'exception» lors d'insuffisance rénale sévère lorsque les préparations orales ne peuvent être utilisées ; il peut aussi être accepté dans d'autres conditions telle l'ostéomalacie lorsque la voie orale ne peut être utilisée.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, l'alfacalcidol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamine D<sub>3</sub>) est rapidement transformé dans le foie en calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>), forme active de la vitamine D. Il est indiqué pour le traitement de l'hypocalcémie, de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'ostéodystrophie chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Une étude soumise compare l'alfacalcidol et le calcitriol par voie parentérale et montre une efficacité similaire des deux produits utilisés à des doses identiques chez des patients hémodialysés. Par ailleurs, une autre étude montre que des patients dialysés traités avec l'alfacalcidol par voie parentérale pour une hyperparathyroïdie secondaire peuvent recevoir de l'alfacalcidol par voie orale en traitement de maintien une fois la suppression de la parathormone atteinte. Cependant, les membres sont d'avis que la voie orale peut être utilisée d'emblée à la place de la voie parentérale pour cette indication.

Le coût de traitement par la voie parentérale est plus élevé que celui de la voie orale : 1 mcg de One-Alpha<sup>mc</sup> injectable coûte 7,50 \$ comparativement pour la voie orale, à 1,22 \$ (caps. 1 mcg) ou 2,34 \$ (sol. orale).

Compte tenu de l'efficacité similaire de la forme orale de l'alfacalcidol comparée à la solution injectable et du coût de traitement plus élevé de la voie parentérale, **le Conseil recommande l'inscription de One-Alpha<sup>mc</sup> sol. inj i.v. 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 chez qui un analogue de la vitamine D par la voie orale ne peut être utilisé.**

Par ailleurs, les demandes pour le Calcijex<sup>mc</sup> dans le cadre du programme «Patient d'exception» seront dorénavant refusées, puisqu'un autre analogue de la vitamine D, l'alfacalcidol sol. inj. (One-Alpha<sup>mc</sup>) sera inscrit sur les listes de médicaments et peut être utilisé à la place du Calcijex<sup>mc</sup>.

### 2.4.2.2. Peg-Intron<sup>mc</sup> (Schering) interféron alfa-2B pégylé pd. inj. s.c. 50, 80, 120 et 150 mcg/0,5 mL

Peg-Intron<sup>mc</sup> est une forme modifiée d'interféron alfa-2B recombinant, obtenue par conjugaison covalente avec une chaîne de monométhoxypolyéthylène glycol (PEG). Le Peg-Intron<sup>mc</sup> se transforme en interféron alfa-2B en se délestant des chaînes de PEG. La demi-vie plasmatique de l'interféron alfa-2B pégylé est plus longue que celle de l'interféron alfa-2B ; après administration par voie sous-cutanée, la concentration maximale sérique est atteinte dans un délai de 15 à 44 heures et se maintient pendant 48 à 72 heures ce qui rend possible l'administration hebdomadaire de ce médicament. Ce modulateur des réactions biologiques est indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'administration de ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique non décompensée chez l'adulte. Cette indication est fondée sur une étude réalisée auprès de patients qui n'avaient jamais été traités auparavant.

Le traitement optimal actuel de l'hépatite C chronique est l'association d'interféron alfa-2B et de ribavirine (Rebetron<sup>mc</sup>, Schering), médicament déjà inscrit sur les listes de médicaments. Ce traitement permet d'augmenter le taux de réponse par rapport à un traitement par un interféron seul et de réduire le taux de rechute chez les patients qui n'ont jamais été traités auparavant, de même que chez ceux qui font une rechute. Le taux de réponse soutenue au Rebetron<sup>mc</sup> pour ces deux groupes de patients est d'environ 40 %. Cependant, environ 20 % des patients ne peuvent tolérer cette association et le médecin aura alors recours au traitement par un interféron seul (alfa-2A ou 2B). On estime alors obtenir une réponse soutenue dans 15 à 20 % des cas.

Une seule étude de phase III non publiée accompagne la demande d'inscription ; cette étude multicentrique, contrôlée, randomisée à double insu compare l'efficacité et l'innocuité de l'interféron alfa-2B pégylé vs l'interféron alfa-2B non pégylé chez 1219 patients atteints d'une hépatite C chronique n'ayant jamais été traités par un interféron auparavant. La durée de l'étude était de 48 semaines de traitement suivi d'une période d'observation de 24 semaines. Les résultats de cette étude montrent que Peg-Intron<sup>mc</sup>, à la dose de 0,5, 1,0 ou 1,5 mcg/kg/semaine, est plus efficace que l'interféron alfa-2B pour déclencher une réponse soutenue sur le plan virologique. En combinant la réponse virale et la réponse biochimique, l'effet de la dose de 0,5 mcg/kg est équivalent ou supérieur à celui de l'interféron alfa-2b à la dose de 3 MUI s.c. 3 fois par semaine ; l'effet produit avec les doses de 1,0 et de 1,5 mcg/kg a été supérieur à celui de l'interféron alfa-2B et après la période de suivi de 24 semaines, le taux le plus élevé de réponse a été observé dans le groupe 1,0 mcg/kg. Le taux de rechute était semblable dans tous les groupes de patients traités par Peg-Intron<sup>mc</sup> ou par l'interféron alfa-2B. L'amélioration globale de la qualité de vie pour tous les groupes était non significative. L'amélioration des résultats des analyses histologiques hépatiques a été associée à une réponse soutenue, par contre, il n'y a pas de différence significative entre les traitements pour la mesure de Knodell et de Metavir. On ne présente aucunes données sur l'effet de Peg-Intron<sup>mc</sup> et de l'interféron alfa-2B sur l'amélioration de l'ALT ; les résultats sont toujours présentés lorsque combinés avec la virologie < 100 copies/mL.

Les effets indésirables de Peg-Intron<sup>mc</sup> dépendent de la dose administrée et sont plus nombreux que dans le groupe interféron alfa-2B. On note surtout de l'inflammation au site d'injection, de la fièvre, des céphalées, des frissons, des nausées, un syndrome pseudo-grippal et de l'anorexie. Le Peg-Intron<sup>mc</sup> cause des neutropénies et possiblement plus de neutropénies sévères que l'interféron-alfa ; un suivi strict est donc indiqué. On observe aussi des dysthyroïdies, tout comme avec l'interféron alfa-2B.

En conclusion, Peg-Intron<sup>mc</sup> montre une efficacité supérieure à celle de l'interféron alfa-2B en terme de réduction de la virologie et une incidence d'effets indésirables plus élevée que celle de l'interféron alfa-2B chez des patients n'ayant jamais reçu un interféron auparavant. Aucune différence significative dans l'amélioration de l'histologie hépatique n'a été observée entre les deux médicaments. Enfin, on n'observe pas de différence significative dans les résultats sur l'amélioration de la qualité de vie dans tous les groupes.

Le coût de traitement de Peg-Intron<sup>mc</sup> est plus élevé que celui des autres interférons et est semblable à celui du Rebetron<sup>mc</sup>. Il est à noter que nous ne disposons d'aucunes données directement comparatives de l'efficacité de Peg-Intron<sup>mc</sup> vs Rebetron<sup>mc</sup>. Le

coût incrémental de Peg-Intron<sup>mc</sup> pour 48 semaines de traitement par rapport à d'autres interférons se situe entre \$10,515 et \$14,064. Contrairement aux études sur le Rebetron<sup>mc</sup>, aucune différence significative n'a été observée entre Peg-Intron<sup>mc</sup> et l'interféron alfa-2B sur l'amélioration de l'histologie hépatique.

Médicament	Posologie	Coût/semaine	Coût /48 semaines (ou autre)
Peg-Intron <sup>mc</sup>	0,5-1,5 mcg/kg/sem (70 kg)	\$395	\$18,960
Intron A <sup>mc</sup>	3 MUI 3 fois/sem	\$105.87	\$5081
Infergen <sup>mc</sup>	9 mcg	\$105.87	\$5082
Infergen <sup>mc</sup>	15 mcg	\$175.95	\$8445
Roferon <sup>mc</sup>	3 MUI 3 fois par sem	\$102	\$4896
Rebetron <sup>mc</sup> < 75 kg	3 MUI + 1000 mg ribavirine	\$376.10	\$18,052
Rebetron <sup>mc</sup> > 75kg	3 MUI + 1500 mg ribavirine	\$415.59	\$19,948

Le fabricant soumet des données pharmacoéconomiques. Il s'agit d'une étude coût-utilité où l'on a comparé l'issue clinique des deux traitements. Les résultats d'un essai clinique randomisé comparant un traitement de 48 semaines par Peg-Intron<sup>mc</sup> vs interféron alfa-2B ont été appliqués à un modèle de Markov, publié dans la littérature, et employé pour déterminer l'issue clinique à venir des patients atteints d'hépatite C chronique. Il rapporte un rapport coût-utilité différentiel de \$8,065. Ces résultats sont difficilement interprétables car aucune donnée des probabilités de transition n'est présentée ni aucune mention de la référence du modèle utilisé et des bases de données pour l'utilisation des soins de santé. Seulement des estimations de coûts sont présentées en annexe de l'analyse.

D'après des données récentes présentées à l'AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) et à l'EASL (European Association for the Study of Liver), le meilleur traitement actuellement pour l'hépatite chronique C serait l'association d'un interféron pégylé et de la ribavirine. Deux compagnies pharmaceutiques évaluent actuellement ce traitement expérimental.

Compte tenu de son coût élevé, le traitement par le Peg-Intron<sup>mc</sup> en monothérapie devrait être réservé aux personnes qui ne peuvent recevoir la ribavirine en association à l'interféron alfa-2B. **Le Conseil recommande l'inscription de Peg-Intron<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 personnes souffrant d'hépatite C chronique chez qui la ribavirine est contre-indiquée ;**
  - **soit en présence d'une anémie hémolytique héréditaire (thalassémie et autres)**
  - **soit en présence d'une insuffisance rénale sévère (sous dialyse ou avant le début de la dialyse) ;**

**La durée initiale de l'autorisation est de 16 semaines. La demande sera renouvelée si le VHC-ARN est négatif après 12 semaines de traitement. La durée totale du traitement sera 48 semaines.**

- ◆ **pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique chez qui la ribavirine est non tolérée ;**
  - **soit chez les personnes qui ont développé une anémie sévère sous ribavirine malgré une diminution de la posologie à 600 mg par jour (Hb < 80 g/L ou <100 g/L si co-morbidité de type maladie cardiaque athérosclérotique);**



- soit chez les personnes qui ont développé une intolérance sévère à la ribavirine : apparition d'une allergie, d'un rash cutané incapacitant ou d'une dyspnée à l'effort invalidante.

**La durée initiale de l'autorisation est de 16 semaines. La demande sera renouvelée si le VHC-ARN est négatif après 12 semaines de traitement. La durée totale du traitement sera 48 semaines.**

Selon le fabricant, l'impact budgétaire de l'inscription pour la RAMQ de ce médicament serait de 112 100 \$ la première année (10 patients), de 145 730 \$ la deuxième année et la troisième année (13 patients chaque année).

Selon les membres du Conseil, l'impact budgétaire de l'inscription pour la RAMQ de ce médicament sera plus important. En effet, selon les données de facturation de l'année 2000 pour la RAMQ, 480 bénéficiaires ont reçu du Rebetron<sup>mc</sup> pour un coût annuel de 3,72 M \$. En supposant que 20% de ces bénéficiaires ne pourront tolérer cette association et que le médecin, plutôt que de recourir au traitement à l'interféron alfa-2B ou 2A seul et qui représente une alternative moins efficace, prescrira du Peg-Intron<sup>mc</sup>, 96 bénéficiaires (480 x 0,20) seraient alors éligibles. Il pourrait alors en coûter 1,08 M \$.

Le Conseil, lors de la réunion du 24 mai 2001, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

**Le Conseil recommande le refus de l'inscription de Peg-Intron<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

#### **2.4.2.3. Renage<sup>mc</sup> (Genzyme) sévéramer (chlorhydrate de) caps. 403 mg**

Le chlorhydrate de sévéramer est un polymère cationique utilisé comme chélateur du phosphore ; il est indiqué pour la maîtrise de l'hyperphosphorémie chez les patients hémodialysés souffrant d'une insuffisance rénale terminale. D'autres chélateurs du phosphore sont déjà inscrits : le carbonate de calcium est inscrit dans la section régulière de la liste de médicaments et l'hydroxyde d'aluminium ainsi que l'acétate de calcium et le gluconate/glucoheptonate de calcium sont inscrits dans la section des médicaments d'exception.

De nombreuses études cliniques sont soumises. Une étude multicentrique de phase II de 8 semaines sur l'efficacité et l'innocuité du sévéramer chez 36 patients hémodialysés montre que le sévéramer est plus efficace que le placebo et aussi efficace que les chélateurs du phosphore à base de calcium pour contrôler la phosphorémie. On observe chez les patients recevant le sévéramer, comparativement au groupe placebo, une diminution significative des niveaux de cholestérol LDL et de cholestérol total. Une autre étude multicentrique randomisée de phase II de 12 semaines chez 71 patients hémodialysés étudie l'effet du sévéramer seul et lorsqu'il est administré avec du carbonate de calcium. Les résultats montrent que le contrôle de la phosphorémie est satisfaisant dans les deux groupes mais que la diminution est plus grande lorsqu'il est associé avec le carbonate de calcium. La réduction de la parathormone intacte est légèrement plus grande lorsque le sévéramer est administré avec du carbonate de calcium. L'incidence d'hypercalcémie est plus faible lorsque le sévéramer est administré seul.

Une étude multicentrique ouverte de titration de dose d'une durée de 8 semaines chez 172 patients hémodialysés révèle que la dose moyenne utilisée a été de 5,4 g par jour. Cette étude montre que le sévéramer a peu d'effet négatif sur la calcémie et qu'il diminue le cholestérol LDL de façon significative ( $p < 0,001$ ). Une autre étude de 44 semaines montrent l'efficacité à long terme du sévéramer.

En conclusion, les données montrent que le sévéramer est aussi efficace que les chélateurs du phosphore à base de calcium pour contrôler la phosphorémie. On observe chez les patients recevant le sévéramer une diminution significative des niveaux de

cholestérol LDL et de cholestérol total et un effet intéressant sur la parathormone ; cependant, il serait prématuré de traduire les effets du sévélamer sur des paramètres biochimiques en un effet positif sur la morbidité et la mortalité de ces patients. L'incidence d'hypercalcémie est nettement inférieure avec le sévélamer comparativement aux sels de calcium.

Le coût de traitement du sévélamer est plus élevé que celui des autres chélateurs du phosphore. En effet, le coût d'acquisition du sévélamer, à raison de 10 capsules par jour, est de 7,10 \$ tandis que celui du carbonate de calcium est de 2,16 \$ et celui de l'hydroxyde d'aluminium, à raison de 5 capsules par jour, est de 4,34 \$.

Compte tenu du coût de traitement plus élevé du sévélamer, les sels de calcium (acétate ou carbonate) demeurent la première ligne de traitement de l'hyperphosphorémie chez les patients en insuffisance rénale grave. Chez les patients présentant une hypercalcémie suite à l'administration des sels de calcium, l'hydroxyde d'aluminium peut constituer, de façon temporaire, une deuxième ligne de traitement mais comme il ne peut être utilisé à long terme (constipation, accumulation de Al<sup>+++</sup>) et chez tous les patients, on ne peut exiger systématiquement son utilisation. Enfin, la posologie maximale avec les sels de calcium ne peut pas être atteinte dans tous les cas à cause de l'hypercalcémie secondaire.

Compte tenu de l'efficacité du sévélamer mais de son coût de traitement plus élevé que celui des autres chélateurs du phosphore, **le Conseil recommande l'inscription de Renagel<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 :**

- ♦ **comme chélateur du phosphore chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué ou non toléré ;**
- ♦ **comme chélateur du phosphore chez les personnes en insuffisance rénale grave, en association avec un sel de calcium, lorsque ce dernier, utilisé seul, ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie.**

Le Conseil, lors de sa réunion du 27 février 2001, a accepté de considérer les demandes pour ce médicament dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

Les demandes pour ce médicament sont déjà acceptées dans le cadre du programme « Patient d'exception » pour les mêmes indications ; le coût des demandes autorisées pour une période de 6 mois (entre le 1<sup>er</sup> novembre 2000 et le 1<sup>er</sup> avril 2001) est de 45,571.46 \$. L'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament dans le régime général pour la RAMQ devrait être de l'ordre de 100 000 \$ sur une base annuelle.

#### **2.4.2.4. Synercid<sup>mc</sup> (Aventis) quinupristine/dalfopristine pd. inj. 150 mg/350 mg**

Synercid<sup>mc</sup> est une association d'agents antibactériens de la famille des streptogramines, la quinupristine et la dalfopristine ; cette association possède une activité bactéricide sur les bactéries gram-positives. L'activité bactéricide est attribuable à l'inhibition des phases précoce et tardive de la synthèse des protéines par la bactérie et les constituants interagissent de façon synergique au niveau des ribosomes, de sorte que l'activité de Synercid<sup>mc</sup> est beaucoup plus grande que celle de chacun des constituants.

Synercid<sup>mc</sup> est indiqué chez l'adulte pour le traitement des infections causées par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (EFRV) aux sites suivants : infections intra-abdominales, de la peau, des phanères, des voies urinaires et bactériémie secondaire au cathétérisme central. Il est aussi indiqué pour le traitement des infections compliquées de la peau et des phanères causées par *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline ou par *Streptococcus pyogenes*. Le fabricant note dans la monographie

qu'aucun cas d'infection grave de la peau et des phanères, y compris la fasciite nécrosante, n'a été étudié dans les études cliniques.

Deux études prospectives non comparatives ont été menées simultanément chez 396 patients ayant une infection par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (EFRV), pour laquelle l'antibiogramme ne révélait pas de sensibilité à un antibiotique autre que Synercid<sup>mc</sup>. Les infections étudiées se répartissent comme suit : infections abdominales (33,8%), septicémies d'origine inconnue (28,2%), infections urinaires (8,8%), infections du cathéter central (8 %), infections cutanées ou des tissus mous (8 %). Ces patients présentaient une prévalence élevée de bactériémie, de diabète, de leucémies et d'agranulocytose ; plusieurs étaient dialysés ou sous ventilation assistée ou encore avaient reçu une transplantation d'organe. La posologie de Synercid<sup>mc</sup> était de 7,5 mg/kg aux 8 ou 12 heures administré dans la majorité des cas par le cathéter central. L'arthralgie et la myalgie ont été les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés et conduisant à l'arrêt du traitement ; ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Lorsque Synercid<sup>mc</sup> est administré en périphérie, les réactions locales sont fréquentes (46,5 %). Le taux de guérison clinique (guérison ou amélioration) était de 73,6 % chez 142 des 193 patients évaluables cliniquement. Le taux d'éradication bactériologique était de 70,5 % chez 110 des 156 patients évaluables bactériologiquement. Le taux de réponse globale (clinique et bactériologique) a été de 65,8 % pour l'ensemble des patients. Une autre étude chez 24 patients arrive à des résultats identiques.

Le coût d'acquisition d'une fiole renfermant 150 mg et 350 mg respectivement de quinupristine et de dalfopristine est de 87,96 \$. Il en coûtera donc 3 958 \$ pour le traitement d'une personne de 70 kg pour une infection à EFRV, à la posologie de 7,5 mg aux 8 heures pendant 15 jours.

Le Conseil ne dispose pas de données sur l'utilisation de cet antibiotique lors d'infection à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline et à *Streptococcus pyogenes*. Par conséquent, il ne peut se prononcer sur l'utilisation de Synercid<sup>mc</sup> dans ces situations. Cependant, Synercid<sup>mc</sup>, lors d'infection à EFRV, représente la seule alternative de traitement et c'est pourquoi **le Conseil recommande l'inscription de ce médicament sur la Liste de médicaments—établissements. Le critère reconnu pour ce médicament serait :**

- ◆ **pour le traitement des infections à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine et sensible à l'association quinupristine/dalfopristine.**

Selon le fabricant, l'impact sur le budget des établissements serait de l'ordre de 180 000 \$ à 290 000 \$ pour les trois prochaines années.

#### **2.4.2.5. Tequin<sup>mc</sup> (B.-M. S.) gatifloxacin sol. perf. i.v. 10 mg/mL**

La gatifloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones ; plusieurs autres agents de cette même classe sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. Elle possède un spectre d'action étendue et la biodisponibilité de cet antibiotique observée par la voie orale est équivalente à celle obtenue par la voie intraveineuse. La gatifloxacin est indiquée pour le traitement de la pneumonie extra-hospitalière, de la sinusite bactérienne aiguë et de l'exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique. Elle est aussi indiquée pour le traitement des infections non compliquées ou compliquées des voies urinaires et de la pyélonéphrite à *Escherichia coli* ; enfin, elle est indiquée pour le traitement de la gonorrhée.

Cet antibiotique s'administre en une seule prise quotidienne et elle est éliminée principalement par la voie rénale, ce qui implique un ajustement de la posologie lorsque la clairance à la créatinine est inférieure à 40 mL/min et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le profil d'innocuité est comparable à celui des autres quinolones et l'incidence est similaire que le médicament soit administré par voie orale ou

intraveineuse. On n'a pas rapporté à ce jour de prolongation de l'intervalle QT lors de son utilisation.

Les données cliniques d'efficacité sont commentées plus tôt dans ce rapport dans l'avis d'inscription de Tequin<sup>mc</sup> (B.-M.S.), comprimés de gatifloxacine 400 mg. Le coût d'acquisition d'une dose intraveineuse de 400 mg est de 44,24 \$ comparativement à 5,01 \$ pour une dose orale de 400 mg.

Compte tenu de la biodisponibilité semblable des formes orale et intraveineuse mais du coût de traitement plus élevé par la voie intraveineuse, **le Conseil recommande l'inscription de Tequin<sup>mc</sup> sol. inj. 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 infections lorsque la gatifloxacine orale ne peut être utilisée.**

## **2.5. Réévaluation de certains dossiers**

### **2.5.1. Estradiol-17 $\beta$ timbre cut. (Estraderm<sup>mc</sup>, Vivelle<sup>mc</sup>, Novartis), estradiol-17 $\beta$ , estradiol-17 $\beta$ /noréthindrone (acétate de) (Estracomb<sup>mc</sup>, 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 $\beta$ , estrogènes conjugués synthétiques, estropiate et éthinylestradiol) sont inscrites dans la section régulière de la liste. Les préparations topiques d'estrogènes (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 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. »

Lors des travaux de confection des listes de médicaments de juillet 2000, le fabricant Novartis a demandé à nouveau le transfert de ses produits dans la section régulière de la liste en faisant 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. Le fabricant a aussi fait valoir le fait 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 \$). Le Conseil a recommandé à nouveau le maintien des préparations topiques d'estrogènes dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments du régime général 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,

En janvier 2001, le fabricant demandait une rencontre avec les membres du Conseil et déposait un dossier complémentaire sur la persistance de l'observance au régime médicamenteux en regard d'un transfert des timbres cutanés d'estrogènes dans la section régulière de la liste de médicaments et les avantages de cette voie d'administration qui

pourraient justifier un coût de traitement plus élevé lors d'hormonothérapie de la ménopause.

Dans le dossier complémentaire, on retrouve trois études cliniques voulant montrer la meilleure observance à l'hormonothérapie de remplacement de la ménopause lorsque la voie transdermique est utilisée ; le devis de ces études est faible et les résultats ne peuvent modifier l'opinion du Conseil. De plus, à partir de statistiques de remboursement de la RAMQ, le fabricant montre que le coût de traitement par les timbres cutanés d'estrogènes se compare à celui d'autres médicaments utilisés pour le traitement de la ménopause ou de l'ostéoporose. Le fabricant présente également des données sur le taux de persistance des thérapies par les biphosphonates et sur l'hormonothérapie de la ménopause. Selon le Conseil, le seul coût de traitement comparateur que l'on doit retenir est celui de l'estrogénothérapie orale et il est inférieur.

Lors de leur réunion du 28 mars 2001, les membres ont rencontré un représentant du fabricant accompagné de deux médecins cliniciens, dont un effectue de la recherche sur la ménopause et en particulier sur un outil d'aide à la décision dans le choix par la femme d'une option thérapeutique. Ces médecins ont fait valoir l'importance du choix de la patiente sur la persistance du traitement lors d'hormonothérapie de la ménopause mais n'avaient malheureusement aucunes données à l'appui de leurs assertions. Les membres du Conseil ont demandé au fabricant à cette occasion s'il existe des données sur le taux de transfert de l'estrogénothérapie de la voie orale à la voie transdermique lorsqu'il n'existe aucune barrière financière ou autre. Le fabricant mentionne que selon les données du secteur privé, la voie transdermique ne représente pas le choix de la majorité des femmes qui reçoivent des estrogènes. **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. FemHRT<sup>mc</sup> (Pfizer), éthinylestradiol/noréthindrone (acétate de) co. (28) 5 mcg-1 mg**

Il s'agit ici d'une association à dose fixe en un seul comprimé d'un estrogène et d'un progestatif permettant un mode d'administration combiné continu de ces hormones par la voie orale. Les comprimés de FemHRT<sup>mc</sup> sont indiqués pour le soulagement des symptômes ménopausiques et postménopausiques dans les états d'hypo-œstrogénie survenus naturellement ou provoqués par une intervention chirurgicale. Il est aussi indiqué pour le traitement symptomatique de l'atrophie vulvaire et vaginale associée à la ménopause et pour la prévention de l'ostéoporose dans les états d'hypo-œstrogénie survenus naturellement ou provoqués par une intervention chirurgicale, en supplément d'autres mesures thérapeutiques importantes comme l'exercice physique régulier et un bon régime alimentaire avec apport suffisant de calcium. D'autres médicaments sont inscrits et permettent un mode d'administration combiné continu d'hormonothérapie substitutive par la voie orale ou transdermique (estrogènes conjugués biologiques ou synthétiques et acétate de médroxyprogestérone pour la voie orale et des timbres cutanés combinés d'estradiol-17 $\beta$  et d'acétate de noréthindrone.

Lors des travaux de confection des listes de médicaments d'avril 2001, le Conseil a recommandé le refus de l'inscription de FemHRT<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements car les études soumises n'ont montré aucun bénéfice clinique pouvant justifier le coût de traitement plus élevé de FemHRT<sup>mc</sup>. En effet, les données alors soumises ont montré l'efficacité de cette association pour préserver la masse osseuse et protéger l'endomètre contre l'hyperplasie. Deux études montrent que les saignements vaginaux cessent chez la majorité des femmes (87%) après 3 mois de traitement. Une autre étude montre que FemHRT<sup>mc</sup> est tout aussi efficace que l'association d'estrogènes conjugués (0,625 mg) et d'acétate de médroxyprogestérone (2,5mg) ; les 2 associations semblent aussi bien tolérées. Bien que les études concernant l'efficacité de ce médicament pour le contrôle des symptômes vasomoteurs accompagnant la ménopause n'ont pas été soumises, rien ne nous permet de croire que ce médicament ne soit pas efficace à cette fin, de nombreuses études avec d'autres médicaments équivalents le montrant.

Cependant, le coût de traitement avec FemHRT<sup>mc</sup> est plus élevé ; il en coûte 27,72 \$ par période de 28 jours alors que le coût de traitement avec les autres médicaments par voie orale déjà inscrits est nettement inférieur (18,32 \$-19,62 \$, voir tableau).

Coût de l'hormonothérapie de remplacement par la voie orale, mode d'administration continu			
Médicament	Posologie	Coût unitaire	Coût de traitement mensuel* (28 jours)
Estrogènes conjugués biologiques Prémarin <sup>mc</sup> + Médroxyprogestérone (acétate de) Provera <sup>mc</sup> et autres	0,625 mg par jour  2,5 mg par jour	0,1215 \$/co.  0,0794 \$/co.	10,40 \$  + 9,22 \$  Total : 19,62 \$
Estrogènes conjugués biologiques/ Médroxyprogestérone (acétate de) PremPlus <sup>mc</sup>	Trousse de 56 co. (28 co. de 0,625 mg d'estrogènes et 28 co. de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone)  1 co. de chacun par jour	7,00 \$/trousse	14 \$
Estrogènes conjugués synthétiques C.E.S. <sup>mc</sup> et autres + Médroxyprogestérone (acétate de) Provera <sup>mc</sup> et autres	0,625 mg par jour  2,5 mg par jour	0,0750 \$/co  0,0794 \$/co	9,10 \$  + 9,22 \$  Total : 18,32 \$
Éthinylestradiol/ noréthindrone (acétate de) FemHRT <sup>mc</sup>	5 mcg-1 mg/co., 1 co. par jour	0,74 \$/co.	27,72 \$

\* les honoraires du pharmacien sont inclus

Le fabricant met l'accent sur l'effet de son médicament sur les saignements utérins et soumet les données d'une étude maintenant publiée sur la comparaison de deux médicaments, FemHRT<sup>mc</sup> et PremPlus<sup>mc</sup>, sur les saignements imprévus lors de l'initiation d'une hormonothérapie combinée continue. Il est à noter que les données de cette étude étaient dans le dossier précédent sous forme d'un rapport d'étude complet mais non publié. Considérant que la faible observance thérapeutique est un problème important lors d'hormonothérapie de la ménopause, la maîtrise des saignements pourrait se traduire par une amélioration de l'observance au traitement chez les femmes qui utilisent FemHRT<sup>mc</sup>. Les données du fabricant montrent que 87 % des femmes atteignent le stade aménorrhéique après 3 mois de traitement alors qu'il faut 8 mois de traitement pour obtenir le même taux avec l'association estrogènes conjugués et acétate de médroxyprogestérone. De plus, le fabricant croit qu'il en découlera une diminution du nombre de consultations médicales en relation avec les problèmes de saignement, une protection plus adéquate contre la déperdition osseuse et les complications liées et une meilleure qualité de vie. Ces données étaient déjà connues lors de l'expertise précédente et il est prématuré d'extrapoler ces données sur des effets positifs sur l'observance au traitement et sur les complications liées à l'ostéoporose.

Ces données ne permettent pas de modifier l'opinion du Conseil et comme les études soumises ne montrent aucun bénéfice clinique pouvant justifier le coût de traitement plus élevé de FemHRT<sup>mc</sup>, **le Conseil recommande à nouveau le refus de l'inscription de FemHRT<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments du régime général et sur la Liste de médicaments—établissements.**

### 2.5.3. Réévaluation des indications reconnues pour le paiement des médicaments utilisés pour le traitement de la SEP

En octobre 2000, Biogen informait le Conseil de la parution d'une étude sur l'utilisation de l'interféron bêta-1A intramusculaire lors du traitement précoce après une première poussée de démyélinisation de la sclérose en plaques (étude CHAMPS, NEJM, 28 septembre 2000). De plus, lors des travaux de confection des listes de médicaments du 1<sup>er</sup> janvier 2001, nous avons reçu une demande d'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'interféron bêta-1A (Rebif<sup>mc</sup>, Serono) lors de SEP progressive secondaire. Le Conseil a donc décidé de réunir à nouveau le groupe d'experts sur le traitement de la sclérose en plaques (SEP) afin de faire le point sur l'utilisation optimale de tous les médicaments utilisés pour le traitement de la SEP.

Le groupe d'experts sur le traitement de la SEP s'est réuni le 23 janvier 2001. Suite aux recommandations de ce groupe, le Conseil a convenu de contacter les fabricants de ces divers médicaments afin qu'il nous fasse parvenir toutes les données disponibles sur l'utilisation de leur produit dans les diverses formes de SEP et lors de traitement précoce afin de donner suite, s'il y a lieu, aux recommandations du groupe d'experts.

Voici les résultats de la consultation auprès des fabricants :

- Le Conseil a demandé à Biogen de nous faire parvenir les données d'utilisation de son médicament lors de forme progressive secondaire et toutes données complémentaires lors de traitement précoce de la SEP.

Le fabricant Biogen nous a fait parvenir les données de l'étude IMPACT sur l'utilisation d'Avonex<sup>mc</sup> lors de SEP progressive secondaire et nous a informé que les données de l'étude CHAMPS lors de traitement précoce sont les plus récentes mais qu'une suite de cette étude (CHAMPIONS) fournira des données à plus long terme.

- Le Conseil a informé le fabricant Berlex de son intention, suite à une recommandation du groupe d'experts sur le traitement de la SEP s'appuyant sur les résultats de l'étude SPECTRIMS, de limiter aux seuls patients ayant la forme progressive secondaire et présentant des poussées cliniques l'accès à l'interféron bêta-1B et de modifier l'indication de l'interféron bêta-1B en conséquence. Le Conseil a de plus demandé au fabricant de nous faire parvenir les données d'utilisation de son médicament lors de traitement précoce.

Le fabricant Berlex nous a informé que l'interféron bêta-1b n'a pas fait l'objet d'étude lors du traitement précoce de la SEP mais qu'une étude multicentrique internationale est prévue pour juin 2001. Le fabricant nous a présenté à nouveau les résultats de l'étude européenne (European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive MS, Lancet 1998) et à son avis, les résultats de cette étude montrent un effet similaire chez tous les patients, indépendamment des poussées lors de SEP progressive secondaire.

- Le Conseil a demandé à Serono de nous faire parvenir les données d'utilisation de son médicament lors de traitement précoce de la SEP et lors de forme progressive secondaire.

Le fabricant Serono nous a transmis le rapport clinique de l'étude SPECTRIMS (SEP progressive secondaire) et les résultats bruts de l'étude ETOMS (traitement précoce) ainsi qu'une copie de l'article scientifique sur ETOMS qui sera publié dans la revue The Lancet.

- Le Conseil a demandé à Aventis de nous faire parvenir les données d'utilisation de son médicament lors de traitement précoce de la SEP et lors de forme progressive secondaire.

Le fabricant n'a pas été en mesure de nous fournir des données concernant l'utilisation de l'acétate de glatiramère lors du traitement précoce de la SEP et lors de SEP progressive secondaire.

Suite aux recommandations du groupe d'experts sur le traitement de la SEP et à l'étude des informations additionnelles fournies par les fabricants de ces divers médicaments, le Conseil fait des recommandations particulières à chacun des médicaments.

### **2.5.3.1. Avonex<sup>mc</sup> (Biogen) interféron bêta-1A pd. inj. i.m. 30 mcg, Rebif<sup>mc</sup> (Serono) interféron bêta-1A ser. 22 mcg et 44 mcg**

L'étude SPECTRIMS concerne l'utilisation de l'interféron bêta-1A s.c. (Rebif<sup>mc</sup>) lors de SEP progressive secondaire. Cette étude multicentrique regroupe des centres d'Europe, du Canada et de l'Australie. À des doses de 22 ou 44 mcg 3 fois par semaine durant 3 ans, cette étude montre un effet du médicament sur le délai dans le temps de progression de la maladie significatif ( $p = 0,055$ ) dans le sous-groupe de patients ayant eu des poussées. Les mesures secondaires de résultat (nombre moyen de poussées cliniques de démyélinisation, nombre de traitements adjuvants par les stéroïdes et activité des lésions) ont été améliorées dans les groupes traités. Ainsi le nombre moyen de poussées durant les trois années de l'étude a diminué de 31% dans les groupes traités comparativement au groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Cette étude montre que l'effet du médicament sur le délai dans la progression de la maladie semble plus prononcé dans les stades plus précoces de la maladie et les patients ayant eu des poussées sont ceux qui bénéficient le plus du traitement.

Il est à noter que ces résultats diffèrent de ceux obtenus avec l'interféron bêta-1B lors de SEP forme progressive secondaire (European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive MS, Lancet 1998) qui montrent un effet similaire chez tous les patients, indépendamment des poussées. Ces différences peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs dont la durée de l'étude et les caractéristiques des sujets lors de l'inclusion dans l'étude (des patients de l'étude européenne présentaient une forme avec plus de poussées, les patients de l'étude SPECTRIMS ayant un stade plus avancé de la maladie entre autres).

L'étude IMPACT concerne l'utilisation de l'autre préparation commercialisée d'interféron bêta-1A (Avonex<sup>mc</sup>) lors de SEP progressive secondaire avec ou sans poussées. Cette étude multicentrique randomisée à double insu chez 436 patients a comme objectif primaire d'évaluer l'efficacité d'une dose hebdomadaire de 60mcg i.m., comparativement à un placebo, à ralentir la progression de la maladie à l'aide d'une échelle composite, le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Cette échelle inclut le T25W qui évalue la capacité ambulatoire (temps pour parcourir une distance de 25 mètres à pied), l'évaluation des bras par le 9-Hole Peg Test et l'évaluation de certaines fonctions cognitives par le Paced Auditory Serial Addition. De plus, cette étude évalue la progression soutenue de l'incapacité (augmentation de l'EDSS pendant 3 mois) et la variation par rapport à l'EDSS initial, la fréquence des poussées, la qualité de vie et l'effet sur l'imagerie par résonance magnétique.

Le MFSC a été réduit de 40 % dans le groupe traité après 24 mois ( $p = 0,033$ ). L'EDSS a progressé de 37,3 % dans le groupe placebo par rapport à 31,8 % dans le groupe traité. La réduction de la fréquence des poussées a été significative dans le groupe traité (0,20 vs 0,30, réduction de 33 % ,  $p = 0,008$ ). Les données sur la qualité de vie font ressortir une différence significative dans le groupe traité sur 8 des 11 échelles utilisées. L'effet sur l'imagerie est favorable au groupe traité. Lors de l'IRM, le nombre de lésions en T<sub>2</sub> nouvelles ou grandissantes est plus faible dans le groupe traité ( $p < 0,0001$ ) ainsi que le nombre de lésions mises en évidence par le gadolinium ( $p < 0,0001$ ). Les mesures secondaires de résultat (nombre moyen de poussées cliniques de démyélinisation, nombre de traitements adjuvants par les stéroïdes et activité des lésions) ont été améliorées dans les groupes traités. Ainsi le nombre moyen de poussées durant les trois années de l'étude a diminué de 31% dans les groupes traités comparativement au groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Cette étude montre que l'effet du médicament sur le délai dans la progression de la maladie semble plus prononcé dans les stades plus précoces de la maladie et les patients ayant eu des poussées sont ceux qui bénéficient le plus du traitement.



**Le Conseil recommande d'ajouter à l'interféron bêta-1A (Avonex<sup>mc</sup> et Rebif<sup>mc</sup>) l'indication pour le traitement de la SEP, forme progressive secondaire. L'indication reconnue pour le paiement serait la suivante :**

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

**Le médecin doit fournir, au début du traitement et à chaque demande ultérieure, les renseignements suivants : nombre de crises par année s'il y a lieu, résultat sur l'échelle EDSS et traitements adjuvants.**

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

Des études ont été transmises par les fabricants concernant le traitement précoce de la SEP lors d'une première poussée de démyélinisation. L'étude CHAMPS concernant Avonex<sup>mc</sup> est une étude bien faite ; cette étude randomisée à double insu d'une durée de 3 ans a été conduite chez 383 sujets qui ont présenté une première poussée de démyélinisation (névrite optique, myélite transverse incomplète, manifestation cérébelleuse ou au niveau du tronc cérébral) et chez lesquels on a pu mettre en évidence une démyélinisation subclinique antérieure lors d'un test d'imagerie par résonance magnétique. Après un traitement initial par des corticostéroïdes, 193 patients ont reçu 30 mcg d'interféron bêta-1A i.m. une fois par semaine et 190 autres ont reçu un placebo. Les mesures de résultat de cette étude étaient le développement d'une SEP cliniquement certaine (SEPCC) et des changements à l'imagerie cérébrale ; selon l'histoire naturelle de la maladie, la grande majorité de ces patients développeraient plus tard la forme rémittente cyclique de SEP. L'étude a été arrêtée après l'analyse intérimaire prévue dès le début des données d'efficacité.

La probabilité cumulative de développer une SEPCC était significativement plus faible dans le groupe traité que dans le groupe placebo ( $p = 0,002$ ). À 18 mois, le volume des lésions au cerveau était significativement diminué ( $p < 0,001$ ) dans le groupe traité ainsi que le nombre de nouvelles lésions ou de lésions plus volumineuses ( $p < 0,001$ ) et de lésions mises en évidence par le gadolinium ( $p < 0,001$ ). Cette étude montre que pour les patients à risque élevé de développer une SEPCC, donc chez lesquels le diagnostic de sclérose en plaques est très probable (non équivoque), l'initiation d'un traitement précoce lors de la première poussée clinique de démyélinisation est justifiée et semble coût-efficace. Une étude d'extension à l'étude CHAMPS sera conduite, il s'agira de l'étude CHAMPIONS (Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention in Ongoing Neurological Surveillance) qui permettra l'observation à long terme (5 à 10 ans) des patients.

Une autre étude, l'étude ETOMS (Early treatment of Multiple Sclerosis), a été conduite avec l'autre préparation d'interféron bêta-1A commercialisée, le Rebif<sup>mc</sup>. Cette étude de phase III, d'une durée de 2 ans, multicentrique, randomisée à double insu, a été faite chez 309 patients qui ont présenté une première poussée de démyélinisation dans les 3 mois précédant le début de l'étude ; dans l'étude CHAMPS, la limite était de 14 jours. Les patients devaient avoir une ou plusieurs anomalies détectables à l'examen neurologique et une résonance magnétique positive. Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité de Rebif<sup>mc</sup> sur la réduction du risque de développement d'une SEP clinique certaine (SEPCC) tel que déterminé par l'apparition d'une deuxième poussée, par l'activité mesurée par l'imagerie par résonance magnétique ainsi que par la charge lésionnelle. Les mesures secondaires étaient basées sur l'échelle neurologique SCRIPPS, le délai jusqu'à la deuxième poussée, le nombre de lésions T<sub>2</sub> actives, le nombre de lésions mises en évidence par le gadolinium et la variation annuelle du volume des lésions T<sub>2</sub>. Il est à noter que cette étude a débuté en 1995, à la dose hebdomadaire de 22 mcg ; depuis ce temps les données cumulatives sur le médicament montrent une courbe dose-réponse établie (efficacité augmente avec la dose).

Les résultats de cette étude montrent qu'un nombre moins important de patients ont présenté une SEPCC dans le groupe traité (52/154, 34%) comparativement au groupe placebo (69/154, 45 %,  $p = 0,045$ ). Le délai de conversion (30<sup>e</sup> percentile) a été prolongé de 9 mois ( $p = 0,034$ ) par rapport au groupe placebo. Le taux annuel de poussées était de 0,43 pour le groupe placebo et de 0,33 pour le groupe traité (réduction de 24 %,  $p = 0,045$ ). Le nombre médian de lésions T<sub>2</sub> a été réduit de 3,0 à 2,0 dans le groupe traité ( $p < 0,001$ ) et la charge lésionnelle significativement diminuée par l'interféron bêta-1A.

Selon le groupe d'experts, afin de préserver le coût-efficacité de ce traitement, il est important de bien sélectionner les personnes qui auront accès au traitement par l'interféron bêta-1A après une première poussée de démyélinisation. Ainsi, selon eux, la résonance magnétique est une mesure diagnostique essentielle afin de sélectionner les personnes à risque élevé de développer une SEPCC après une première poussée de démyélinisation ; en présence d'une résonance magnétique normale après une première poussée, le traitement par l'interféron bêta-1A ne sera pas débuté. Chez les personnes présentant une résonance magnétique anormale après une première poussée, le risque est élevé de développer une SEP cliniquement définie (dans plus de 90% des cas) et le traitement est débuté ; le type et la sévérité de la maladie peuvent aussi être de bons prédicteurs. La ponction lombaire procure de nombreux faux résultats et n'est pas un prédicteur fiable. Les critères diagnostics de SEP par l'imagerie par résonance magnétique de D.W. Paty sont ceux qui doivent être retenus pour sélectionner les personnes à risque élevé de développer une SEP clinique et doivent servir de base à l'élaboration de l'indication reconnue pour le paiement de l'interféron bêta-1A lors de traitement précoce.

**Le Conseil recommande qu'une indication soit ajoutée à l'interféron bêta-1A (Avonex<sup>mc</sup> et Rebif<sup>mc</sup>) soit :**

- ◆ **pour le traitement des personnes ayant présenté une première poussée clinique aiguë de démyélinisation documentée ;**

**Le médecin doit fournir, au début du traitement, les résultats d'une résonance magnétique démontrant la présence de :**

- **4 lésions ou plus de la substance blanche dont une lésion localisée dans le cervelet, le corps calleux ou dans la région périventriculaire ;**  
et
- **le diamètre d'une de ces lésions est de 6 mm ou plus ;**

**La durée initiale maximale de l'autorisation est de 12 mois.**

**Lors de demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique.**

### **2.5.3.2. Betaseron<sup>mc</sup> (Berlex) interféron bêta-1B pd. inj. 0,3 mg**

**Le Conseil recommande de maintenir l'indication actuelle de l'interféron bêta-1B pour la SEP, forme progressive secondaire, compte tenu que les résultats de l'étude européenne (European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive MS, Lancet 1998) montrent un effet similaire chez tous les patients, indépendamment des poussées ;**

**Comme il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de l'interféron bêta-1B lors de traitement précoce de la SEP, le Conseil ne peut actuellement recommander l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'interféron bêta-1B à ce stade de la maladie.**

### **2.5.3.3. Copaxone<sup>mc</sup> (Aventis-S) glatiramère (acétate de) pd. inj. s.c. 20 mg**

**Comme il n'existe pas de données pour l'acétate de glatiramère lors de traitement précoce de la SEP ainsi que lors de la forme progressive secondaire, le Conseil ne peut actuellement recommander l'ajout d'indications reconnues pour le paiement de l'acétate de glatiramère à ces stades de la maladie.**

Cependant, suivant la recommandation du groupe d'experts, le Conseil est d'avis que les demandes pour le Copaxone<sup>mc</sup> pourraient être autorisées pour la SEP progressive secondaire pour les seuls patients recevant déjà ce médicament et qui ont évolué vers la forme progressive secondaire et qui ne peuvent recevoir les interférons bêta-1A et 1B. Compte tenu de la nature exceptionnelle de cette recommandation, ces patients pourraient être considérés dans le cadre du programme « Patient d'exception ».

### 3. AUTRES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE

#### 3.1. Fabricants de médicaments et grossistes en médicaments reconnus

Dans le cadre de l'actuelle mise à jour de la Liste de médicaments du régime général, le Conseil vous recommande d'apporter des modifications à la liste des fabricants reconnus. Pour ce qui est du retrait d'un grossiste reconnu « Lawtons Drug Stores Limited », le Conseil recommande le retrait de sa reconnaissance parce que ce grossiste n'a vendu ou distribué au Québec aucun médicament depuis 1999.

L'annexe II regroupe les modifications proposées par le Conseil.

#### 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

Dix médicaments (dénomination commune, forme, teneur) seront soumis à la méthode du prix le plus bas à compter du 1er juillet 2001 en raison de l'inscription de nouvelles marques de commerce ou de l'expiration du délai de 15 ans.

Ces médicaments sont les suivants :

<i>Dénomination commune</i>	<i>Forme</i>	<i>Teneur</i>
amikacine (sulfate d')	sol. inj	250 mg/ml
déferoxamine (mésylate)	pd. inj.	2 g
hydrocortisone (valérate d')	cr. top	0,2 %
hydrocortisone (valérate d')	pom. top	0,2 %
métronidazole	cr. top.	1 %
orphénadrine	co. L. A.	100 mg
potassium (chlorure de)	co. L. A.	20 mmol (en K+)
tiaprofénique (acide)	co.	200 mg
tiaprofénique (acide)	co.	300 mg
vitamine D	caps.	400 U.I.

Le montant annuel d'épargne projetée est de 894 330 \$.

Cette estimation est basée sur les inscriptions et les prix de la liste de juillet 2001 et en assumant une consommation comparable à celle observée entre le 1er octobre et le 31 décembre 2000 pour les médicaments concernés.

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

La politique ministérielle implique qu'aucune augmentation de prix pour des produits inscrits sur la Liste de médicaments du régime général n'est acceptable pour l'année 2001, sauf pour des exceptions très particulières.

Lors de la mise à jour du 1<sup>er</sup> juillet 2001, quelques fabricants ont demandé des hausses de prix pour certains de leurs produits.

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'autres choix que de réévaluer le bien-fondé du maintien de l'inscription de ces produits afin, s'il y a lieu, de recommander au ministre de les retirer de la Liste de médicaments du régime général, dès le 1<sup>er</sup> juillet 2001.

Tous les avis du Conseil concernant les produits ayant fait l'objet d'une demande de hausse de prix apparaissent en **annexe III**.

#### **Apotex, NuPharm, Pro Doc**

La compagnie Apotex a informé le Conseil, le 26 mars 2001, de sa décision d'augmenter le prix de 48 de ses produits actuellement inscrits sur la Liste de médicaments du régime général.

Le même jour, le fabricant Pro Doc nous a transmis une lettre dans laquelle il nous avisait de sa décision de hausser le prix de 37 de ses produits inscrits. Ces produits étaient tous compris parmi ceux faisant l'objet d'une demande de hausse de prix par Apotex. Les nouveaux prix demandés sont identiques à ceux d'Apotex, c'est ce dernier qui fabrique ces produits pour Pro Doc.

La compagnie NuPharm, quant à elle, nous a avisés, le 16 mars, d'une décision similaire pour 5 de ses produits. Encore ici, les nouveaux prix demandés sont identiques à ceux d'Apotex, c'est ce dernier qui fabrique ces produits pour NuPharm.

Les membres du Conseil ont pris connaissance d'un document comparant les prix actuellement inscrits sur la Liste et les prix coûtants pour Apotex pour chacun de ces produits.

Les avis du Conseil quant à l'inscription des produits de ces trois fabricants, suite aux augmentations de prix demandées, sont regroupés en **annexe IIIA**). On y retrouve les produits pour lesquels le Conseil recommande d'accepter les hausses de prix demandées sur une base exceptionnelle ainsi que ceux qu'il recommande de retirer de la Liste de médicaments du régime général sur la base de la justesse de leur prix puisque d'autres fabricants ont des produits similaires inscrits mais à prix moindre.

Pour ce qui est du flurazépam, la compagnie Carter-Horner nous a informés que ses produits SomnoI<sup>mc</sup> 15 et 30 mg seront disponibles temporairement jusqu'à épuisement des stocks. **Le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, les hausses de prix demandées pour les préparations de flurazépam 15 et 30 mg d'Apotex et de Pro Doc.** À noter que les produits de Carter-Horner demeureront inscrits sur la Liste et qu'en raison de la méthode du prix le plus bas, seuls ces produits seront entièrement payables. Cependant, lorsqu'ils ne seront plus disponibles, un avis sera transmis aux pharmaciens par la Régie de l'assurance maladie du Québec les informant que les produits d'Apotex et de Pro Doc sont entièrement payables.

L'impact budgétaire des hausses de prix jugées acceptables pour les produits d'Apotex, de NuPharm et de ProDoc se situe à près de 1,4 M \$ sur une base annuelle.

### **Boehringer Ingelheim**

Ce fabricant demande des augmentations de prix pour deux de ses produits, soit une hausse de 4,8 % pour l'aérosol doseur d'ipratropium 0,02 mg/dose (Atrovent<sup>mc</sup>) et de 4,1 % pour le Combivent<sup>mc</sup>, qui est une association médicamenteuse renfermant de l'ipratropium et du salbutamol. À noter que Boehringer Ingelheim est le seul fabricant qui commercialise ces préparations.

Les raisons invoquées par le fabricant sont :

- L'augmentation du coût de la vie qui a été de 15 % au cours des huit dernières années. Le prix de ces produits n'a pas augmenté depuis 1989 pour l'Atrovent<sup>mc</sup> et 1995 pour le Combivent<sup>mc</sup>.
- L'augmentation des coûts d'exploitation de l'entreprise. Il invoque que ces coûts ont augmenté constamment au cours des dix dernières années et qu'ils ne sont plus en mesure de les absorber.
- L'augmentation des coûts des programmes de gestion thérapeutique et de la mise en place en pratique de lignes directrices pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Le fabricant indique avoir investi plus de 2 millions de dollars sur une période de trois ans pour collaborer avec la communauté médicale à l'élaboration de programmes aidant les patients à composer avec cette maladie. L'augmentation de prix donnerait la capacité financière à la compagnie de mettre en place les lignes directrices de façon efficace et de faire face à la concurrence qui offre des stéroïdes et des bêta-agonistes à longue durée d'action beaucoup plus chers.

Le Conseil est d'avis que le retrait de ces produits causerait des préjudices aux malades. C'est pourquoi **il recommande, sur une base exceptionnelle, que les augmentations de prix demandées soient acceptées.**

L'impact budgétaire de ces augmentations de prix devraient entraîner des déboursés supplémentaires annuels d'environ 450 000 \$.

### **Carter-Horner**

Ce fabricant demande une hausse de prix de 9,7 % pour sa solution injectable intramusculaire de dimenhydrinate qu'il commercialise sous le nom de Gravol<sup>mc</sup>.

Comme le prix demandé est supérieur à celui d'une autre préparation de dimenhydrinate similaire déjà inscrite, **le Conseil recommande de retirer le produit Gravol sol. Inj. I.M. 50 mg/mL.**

### **Duchesnay**

Une hausse de prix moyenne de 47,3 % est demandée pour le Dicletin<sup>mc</sup>. Ce médicament, qui a été inscrit sur la Liste de médicament en janvier 1996, au prix de 0,81 \$ / comprimé, est le seul qui soit officiellement indiqué de façon spécifique contre les nausées et les vomissements qui se produisent au cours des premières semaines de la grossesse.

Les motifs invoqués pour justifier l'importante augmentation de prix demandée sont à l'effet que le développement de médicaments en général est un processus onéreux. Démontrer leur sécurité et leur efficacité durant la grossesse est une tâche encore plus complexe mais essentielle.

Le fabricant invoque la diminution importante du nombre d'hospitalisation au Québec suite à l'ajout du Diclectin<sup>mc</sup> sur la Liste de médicaments. Les coûts d'hospitalisation liée aux nausées et vomissements de la grossesse au Québec auraient diminué de 1 410,400 \$ en 1999 par rapport à 1996. Selon le fabricant, cette baisse de coût serait directement reliée à l'utilisation de son produit. Si on soustrait de ce montant le coût défrayé pour le Diclectin<sup>mc</sup>, soit 588 413 \$ en 1999, l'économie nette est de 821 987 \$. Selon nos estimés, la hausse de prix demandée entraînera des coûts supplémentaires de près de 334 000 \$. L'utilisation de son médicament est donc susceptible d'entraîner des épargnes de près de 500 000 \$ malgré la hausse de prix demandée.

Le Conseil ne remet pas en doute le bénéfice clinique et économique de ce médicament. C'est d'ailleurs pourquoi il a recommandé son inscription en janvier 1996.

Comme le Conseil considère que le retrait du Diclectin<sup>mc</sup> pourrait causer des préjudices aux malades, **il recommande de maintenir ce produit inscrit et d'accepter, sur une base exceptionnelle, l'augmentation de prix demandée.**

### **Léo Pharma et Organon**

Ces fabricants demandent des hausses de prix pour des préparations d'héparine actuellement inscrites sur les Listes de médicaments.

Les demandes touchent l'héparine 25 000 UI/mL, format de 0,2 mL et 2 mL pour la compagnie Léo qui subissent une hausse de 5 % alors qu'une majoration de 10 % est demandée pour les préparations de 1 000 et 10 000 UI/mL d'Organon.

Les motifs invoqués pour justifier ces augmentations sont liés aux pressions engendrées en partie par la demande d'héparine en vrac qui est utilisée dans la production des nouvelles héparines de bas poids moléculaire. De plus, certains pays ont été touchés par la récente épidémie de fièvre aphteuse, qui a causée une diminution du nombre de porcs disponibles. Comme l'héparine en vrac est produite à partir de la muqueuse intestinale du porc, cette épidémie influence directement le marché mondial.

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

L'impact budgétaire de ces augmentations de prix sont estimés à environ 3 000 \$ par année.

### **Novopharm**

#### *Méthotrexate*

Une hausse de prix de 11 % est demandée pour la solution injectable de méthotrexate 25 mg/mL.

Comme le prix demandé est supérieur à celui d'une autre préparation similaire déjà inscrite, **le Conseil recommande de retirer le produit de méthotrexate 25 mg/mL de la compagnie Novopharm.**

### *Novo-hydrazide 25 et 50 mg*

Une demande d'augmentation de prix est soumise pour le format de 100 comprimés de ces deux teneurs. Les prix demandés passent de 1,59 \$ à 2,05 \$ pour le 25 mg et de 1,89 \$ à 2,30 \$ pour le 50 mg.

Comme le prix demandé est supérieur à celui d'autres produits similaires déjà inscrits, **le Conseil recommande de retirer ces deux formats de la Liste de médicaments du régime général.**

### **Theramed**

Pour tous les produits énumérés ci-dessous, le fabricant justifie les hausses de prix en invoquant qu'ils appartenaient auparavant à de très grosses compagnies pharmaceutiques. Theramed invoque ne pas avoir le volume d'achat nécessaire pour pouvoir garder le même coût de production.

De plus, lorsqu'une compagnie choisit une nouvelle entreprise pour manufacturer ses produits, le gouvernement fédéral l'oblige à défrayer les coûts de validation du nouveau processus, coûts qui sont élevés.

### *Viroptic*

Une augmentation de 11 % est demandée pour ce médicament (27,80 \$ vs 30,85 \$) pour cet agent antiviral par voie ophtalmique pour lequel il n'y a aucune produit de remplacement inscrit.

**Le Conseil recommande, sur une base exceptionnelle, d'accepter l'augmentation de prix demandée pour ce médicament.**

### *Delalestryl sol. Inj. I.M. 200 mg/mL*

Le fabricant demande une hausse de prix de l'ordre de 6,8 % (22,85 \$ vs 24,42 \$). Comme ce produit n'a pas d'équivalent sur la Liste, **le Conseil recommande, sur une base exceptionnelle, d'accepter l'augmentation de prix demandée.**

### *Delestrogen sol. Inj. huileuse 10 mg/mL*

L'augmentation de prix demandée fait passer le prix de 15,40 \$ à 17,80 \$ (+15,5 %). Comme ce produit possède des indications qui lui sont propres et qu'il est essentiel qu'il demeure inscrit, **le Conseil recommande, sur une base exceptionnelle, d'accepter l'augmentation de prix demandée.**

### *Cytomel co. 5 mcg et 25 mcg*

Une demande d'augmentation de prix respectivement de 8,3 % (0,0964 \$ vs 0,1172 \$) et 7,9 % (0,1044 \$ vs 0,1265 \$) est demandée pour ces produits.

Comme le Conseil considère que ce produit est unique et essentiel, **il recommande, sur une base exceptionnelle, d'accepter l'augmentation de prix demandée pour ce médicament.**

L'impact budgétaire des augmentations de prix demandées pour les produits de Theramed se situent à 20 429 \$ par année.

Tous les avis du Conseil concernant les produits de divers fabricants, autres de Apotex, NuPharm et ProDoc, ayant fait l'objet d'une demande de hausse de prix, sont regroupés à **l'annexe IIIB**).



Toutes les augmentations de prix que le Conseil recommande d'accepter, sur une base exceptionnelle, représentent des coûts supplémentaires estimés à près de 2,2 M \$ sur une base annuelle.

#### **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 du médicament suivant à la liste des médicaments couverts dans le cadre du «Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement (MTS)».

---

<b>Marque de commerce, forme, teneur</b>	<b>fabricant</b>
Tequin, co. 400 mg	B.-M. S.

---

#### **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 du médicament suivant à la liste des médicaments couverts dans le cadre du «Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose».

---

<b>Marque de commerce, forme, teneur</b>	<b>fabricant</b>
Amikacin (sulfate d'), sol. inj. 250 mg/ml	Sabex

---