

Octobre 2010

Table des matières

ABILIFY^{MC} (B.M.S.), aripiprazole.....	3
Ajout aux listes de médicaments	
ACLASTA^{MC} (Novartis), acide zolédronique	5
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
AFINITOR^{MC} (Novartis), évérolimus	7
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
AVASTIN^{MC} (Roche), bevacizumab (glioblastome).....	9
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
AZILECT^{MC} (Teva), rasagiline	11
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
CHAMPIX^{MC} (Pfizer), varénicline	13
Autres modifications	
COSOPT^{MC} SANS PRÉSERVATEUR (Merck), dorzolamide/timolol	15
Transfert à la section régulière des listes de médicaments	
CYMBALTA^{MC} (Lilly), duloxétine.....	17
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception	
EXTAVIA^{MC} (Novartis), interféron bêta-1B	21
Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception	
FIRMAGON^{MC} (Ferring), degarelix	23
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
FORTEO^{MC} (Lilly), téraparatide.....	25
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
GLEEVEC^{MC} (Novartis), imatinib	27
Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception	
IRESSA^{MC} (AZC), gefitinib.....	29
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
JANUVIA^{MC} (Merck), sitagliptine	31
Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception	
LOTEMAX^{MC} (Bausch & Lomb), lotéprednol	33
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
LUVERIS^{MC} (Serono), lutropine alpha	35
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
MULTAQ^{MC} (SanofiAventis), dronédarone	37
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
NORDITROPIN SIMPLEXX^{MC} (N.Nordisk), somatotrophine.....	39
Avis de refus – Valeur thérapeutique	
PREMARIN^{MC} (Pfizer), estrogènes conjugués biologiques	41
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
PREZISTA^{MC} (J.O.I.), darunavir Co. 75 mg.....	45
Ajout aux listes de médicaments	
SILKIS^{MC} (Galderma), calcitriol.....	47
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	

suite au verso

TAMIFLU^{mc} (Roche), oseltamivir Caps. 30 mg et 45 mg	49
Ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception	
TORISEL^{mc} (Pfizer), temsirolimus	51
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
TYKERB^{mc} (GSK), lapatinib.....	53
Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique	
VAGIFEM^{mc} (N.Nordisk), estradiol-17β.....	55
Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique	
PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ AUX TRAVAUX DU CONSEIL MODIFICATION À LA LISTE DE MÉDICAMENTS – 14 OCTOBRE 2010.....	57

Les *Capsules CdM* sont accessibles sur le site Web du Conseil du médicament au www.cdm.gouv.qc.ca.

La version PDF des *Capsules CdM* prévaut sur les autres versions.

Pour tout renseignement supplémentaire :

Conseil du médicament
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100
Québec (Québec) G1V 4N3
418 643-3140

La reproduction totale ou partielle des *Capsules CdM* est permise à la condition de ne pas modifier le texte et de mentionner la source. **L'utilisation du contenu d'une capsule à des fins publicitaires est formellement interdite.**

ABILIFY

OCTOBRE 2010 – SCHIZOPHRÉNIE ET TROUBLES PSYCHOTIQUES

Marque de commerce : Abilify

Dénomination commune : Aripiprazole

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneur : 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique indiqué pour « la schizophrénie et les troubles psychotiques apparentés ainsi que le trouble bipolaire, pour la phase aiguë des épisodes maniaques et des épisodes mixtes du trouble bipolaire ». D'autres antipsychotiques atypiques utilisés dans ces conditions figurent sur les listes de médicaments, notamment l'olanzapine (Zyprexa^{MC} et autres), la rispéridone (Risperdal^{MC} et autres), la quétiapine (Seroquel^{MC} et autres) ainsi que la ziprasidone (Zeldox^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'aripiprazole pour le traitement de la schizophrénie. Il juge que son efficacité est semblable à celle des autres antipsychotiques atypiques pour cette indication (Kane 2007, Stauffer 2007). Le Conseil reconnaît également les avantages de ce médicament sur le profil métabolique (Kerwin 2007, McQuade 2004).

Certaines données indiquent que l'aripiprazole a une activité favorable sur les symptômes cognitifs de la schizophrénie (Kern 2006). Cette étude à devis ouvert évalue l'effet de l'aripiprazole et de l'olanzapine sur la mémoire verbale de personnes souffrant de schizophrénie, sur une période de 26 semaines. Ces données, bien que prometteuses, ne permettent pas pour l'instant d'attribuer des bénéfices différentiels à l'aripiprazole sur cet aspect.

Par ailleurs, le Conseil considère que les résultats cliniques soutenant l'usage de l'aripiprazole pour la phase aiguë des épisodes maniaques de la maladie bipolaire sont semblables à ceux des autres antipsychotiques inscrits aux listes. Ces données sont appuyées par un bon niveau de preuve, et ce, en considérant les méta-analyses de Perlis (2006) et de Scherk (2007). Le Conseil souligne la similarité des conditions cliniques des sujets impliqués dans les deux indications. En conséquence, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'aripiprazole tant pour la schizophrénie que pour la phase aiguë de la maladie bipolaire.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

À la suite d'une diminution du prix depuis la dernière évaluation, le prix unitaire des comprimés d'Abilify^{MC} varie de 2,91 \$ à 3,78 \$ selon la teneur. Le coût mensuel de traitement avec l'aripiprazole est de 113 \$ pour les doses reconnues.

Du point de vue pharmacoéconomique, tel qu'il l'a énoncé lors de la première évaluation, le Conseil privilégie une étude coût-conséquences et considère que l'efficacité de l'aripiprazole est semblable à celle des autres antipsychotiques atypiques pour le traitement de la schizophrénie. De plus, il lui reconnaît des bénéfices sur le profil métabolique. Il juge cependant difficile de quantifier économiquement les conséquences cliniques à long terme qui en découlent. Ainsi, le Conseil est toujours d'avis que le coût de traitement avec l'aripiprazole doit être comparé au coût pondéré des antipsychotiques atypiques, mais en particulier à celui de la ziprasidone, son principal comparateur pour l'aspect du profil métabolique. En raison de la baisse de prix, le coût de traitement par l'aripiprazole est semblable au coût mensuel pondéré des antipsychotiques atypiques, estimé à 110 \$ pour le traitement de la schizophrénie (selon les données de facturation de la RAMQ en 2009). De plus, il est maintenant égal à celui de la ziprasidone. Ainsi, le Conseil est d'avis que l'aripiprazole satisfait dorénavant aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la schizophrénie.

En ce qui concerne l'usage de l'aripiprazole pour la phase aiguë des épisodes maniaques du trouble bipolaire, le Conseil privilégie aussi une analyse coût-conséquences. De la même façon que pour le traitement de la schizophrénie, le Conseil reconnaît une efficacité similaire entre les différents antipsychotiques atypiques. De plus, il est d'avis que le profil métabolique favorable de l'aripiprazole doit être considéré, bien que cet avantage soit plus significatif lors de l'usage chronique d'antipsychotiques atypiques. Ainsi, considérant le coût de traitement avec ces médicaments, l'aripiprazole satisfait aussi aux critères économique et pharmacoéconomique pour la phase aiguë des épisodes maniaques et des épisodes mixtes du trouble bipolaire. Cependant, ce constat est valide dans la mesure où certains facteurs ne modifient pas le rendement pharmacoéconomique (bénéfices cliniques et coûts différentiels) de l'aripiprazole dans la comparaison avec les autres antipsychotiques atypiques, par rapport à leur utilisation à long terme en schizophrénie. Parmi les facteurs à considérer, notons les doses utilisées et l'horizon temporel de traitement. À la lumière des données disponibles, ces hypothèses sont jugées raisonnables par le Conseil.

À la suite de la baisse de prix, le Conseil est maintenant d'avis que l'aripiprazole satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique, tant pour le traitement de la schizophrénie que pour celui de la phase aiguë des épisodes maniaques de la maladie bipolaire.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Le Conseil a déjà reconnu les bénéfices de l'aripiprazole pour les personnes ayant subi un gain pondéral significatif à la suite de l'usage d'un antipsychotique atypique ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaire. Les conséquences néfastes des effets métaboliques des antipsychotiques incluent des problèmes de santé chroniques, mais aussi une diminution possible de la persistance au traitement, ce qui peut s'avérer dramatique dans la maladie mentale. L'utilisation des ressources de santé, dont des consultations médicales ainsi que la prise de médicaments visant à corriger ces problèmes, sont aussi des conséquences possibles. Dans une perspective globale, l'aripiprazole constitue une option de traitement intéressante. De plus, la réponse aux antipsychotiques étant variable entre les individus, il apparaît utile d'ajouter une option thérapeutique supplémentaire aux listes.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'Abilify^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, et coll. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70(4): 572-81.
- Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et coll. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006 ; 187(3): 312-20.
- Kerwin R, Millet B, Herman E, et coll. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients. *Schizophrenia Trial of Aripiprazole: STAR study. European Psychiatry* 2007 ; 22(7): 433-43.
- McQuade R, Stock E, Marcus R, et coll. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004 ; 65 Suppl 18: 47-56.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et coll. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67: 509-16.
- Scherk H, Pajonk FG et Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64: 442-55.
- Stauffer V, Ascher-Svanum H, Liu L, et coll. Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. *BMC Psychiatry* 2009 ; 9(13): 1-12.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

ACLASTA

OCTOBRE 2010 – OSTÉOPOROSE INDUITE PAR DES GLUCOCORTICOÏDES

Marque de commerce : Aclasta
Dénomination commune : Acide zolédronique
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 5 mg/100 ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'acide zolédronique est un bisphosphonate azoté inhibant la résorption osseuse. Il est indiqué, entre autres, pour « le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, administré une fois l'an en perfusion intraveineuse, en vue d'augmenter la densité minérale osseuse ». Actuellement, des traitements oraux tels l'alendronate (Fosamax^{MC} et autres) et le risédronate (Actonel^{MC} et autres) figurent sur les listes de médicaments. L'utilisation prolongée de corticostéroïdes est associée à l'apparition d'une ostéoporose et de fractures ostéoporotiques.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'essai clinique principal (Reid 2009) documentait l'efficacité sur la densité minérale osseuse pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. L'acide zolédronique a satisfait au critère de non-infériorité quant à la densité minérale osseuse lombaire pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique. On note même un effet statistiquement supérieur de l'acide zolédronique. Cependant, cette différence d'effet sur la DMO n'est pas jugée cliniquement significative. L'effet sur les événements fracturaires apparaît similaire dans les deux groupes. Toutefois, ce dernier résultat doit être interprété avec réserve, car le nombre de sujets étudiés était peu élevé. À la lumière des résultats de cette étude et des études évaluant l'efficacité du risédronate ou de l'alendronate dans cette indication, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique d'Aclasta^{MC} pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. De plus, le Conseil considère que l'utilisation d'un agent en perfusion intraveineuse représente une option intéressante pour les personnes qui ne peuvent prendre un bisphosphonate oral.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût annuel du traitement avec Aclasta^{MC}, administré une fois l'an en perfusion intraveineuse, est de 668 \$ lorsque les frais en services professionnels du pharmacien sont inclus. Il est nettement plus élevé que celui des versions génériques du risédronate et de l'alendronate.

Dans la perspective où Aclasta^{MC} pourrait être utilisé par des personnes qui présentent une contre-indication aux bisphosphonates oraux ou qui y sont intolérantes, une étude pharmacoéconomique comparant l'acide zolédronique aux meilleurs soins de soutien a été prise en compte. Il s'agit de la même analyse coût-utilité non publiée étudiée lors de l'évaluation antérieure, qui est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel à vie. Les données d'efficacité sur les fractures vertébrales proviennent de diverses comparaisons indirectes non publiées. Les caractéristiques des sujets correspondent à celles de l'étude de Reid.

Selon le Conseil, l'efficacité de l'acide zolédronique sur les fractures vertébrales s'avère surestimée dans le modèle soumis par le fabricant. Le Conseil suppose une hypothèse de réduction du risque relatif inférieure à celle considérée. Par ailleurs, la population assurée par le régime public d'assurance médicaments et prenant des glucocorticoïdes pendant au moins trois mois se révèle plus âgée. Ainsi, des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tenir compte de cette différence. En considérant l'ensemble de ces éléments, le ratio coût-utilité augmente à un niveau jugé très élevé.

Le Conseil s'interroge sur la validité externe du modèle dont la distribution des fractures vertébrales et non vertébrales repose sur des données de la population en général. Étant donné que le rendement coût-efficacité est incertain et possiblement très élevé, pour les individus prenant une corticothérapie, l'acide zolédronique ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Une proportion des personnes recevant des corticostéroïdes à dose thérapeutique pendant plusieurs mois subiront une fracture de fragilisation. Les répercussions d'une telle fracture sont importantes. Elles s'accompagnent souvent d'un recours aux soins de santé, d'une qualité de vie réduite et d'une productivité diminuée. Ces conséquences sont significatives pour la personne atteinte, mais aussi pour sa famille. Cela est tout autant valide chez les personnes plus jeunes que chez les personnes plus âgées. Les fractures entraînent ainsi des conséquences sur la population et sur les autres composantes du système de santé. Néanmoins, ces répercussions apparaissent insuffisantes pour contrebalancer l'incertitude très grande et les ratios potentiellement très élevés sur le plan des considérations économique et pharmacoéconomique.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a de nouveau recommandé de ne pas ajouter une indication à Aclasta^{MC} pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose induite par une corticothérapie, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- Reid DM, Devegelear JP, Saag K, et coll. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-63.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



AFINITOR

OCTOBRE 2010 – NÉPHROCARCINOME MÉTASTATIQUE (OU CARCINOME RÉNAL)

Marque de commerce : Afinitor
Dénomination commune : Évérolimus
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneur : 10 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie connue pour être dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont le cancer rénal. Santé Canada a octroyé à Afinitor^{MC} un avis de conformité pour « le traitement du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (facteur de croissance endothélial), soit le sunitinib ou le sorafenib ».

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

RECORD-1 est un essai randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo, réalisé chez des patients atteints d'un carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé, sous traitement ou dans les six premiers mois suivant l'arrêt du traitement avec le sunitinib ou le sorafenib. L'étude a été arrêtée prématurément à la suite d'une analyse intérimaire. Les principaux résultats de cette analyse intérimaire planifiée (Motzer 2008) sont :

- la survie médiane sans progression est de 4 mois avec l'évérolimus et de 1,9 mois avec le placebo, ce qui se traduit par une réduction significative du risque de progression de 70 % en faveur de l'évérolimus comparativement au placebo pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,30 (IC95 % : 0,22 à 0,40) ;
- aucune réponse partielle n'est observée dans le groupe placebo alors que 1 % des patients du groupe évérolimus ont manifesté une réponse partielle ;
- une stabilisation de la maladie est rapportée chez 32 % des patients du groupe placebo contre 63 % du groupe évérolimus ;
- la survie globale est semblable dans les deux groupes (RRI : 0,83, IC95 % : 0,50 à 1,37) ;
- la qualité de vie rapportée par les patients s'est avérée semblable dans les deux groupes ;
- plus d'effets indésirables ont été rapportés dans le groupe recevant l'évérolimus (stomatite, éruption cutanée, fatigue et diarrhée), mais très peu de grade 3 ou 4 dans chacun des groupes. Globalement, les effets indésirables ont provoqué 10 % d'arrêts dans le groupe recevant l'évérolimus et 4 % dans le groupe recevant le placebo.

Une mise à jour des données de l'étude précédente publiée par Motzer (2010) présente des résultats après un suivi prolongé de 4,5 mois et l'ajout de 6 sujets randomisés :

- la survie sans progression, selon l'évaluation par un comité indépendant, s'avère de 4,9 mois dans le groupe traité avec l'évérolimus contre 1,9 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un RRI de 0,33 (IC95 % : 0,25 à 0,43) ;
- la survie globale est semblable dans les deux groupes : 14,8 mois dans le groupe recevant l'évérolimus et 14,4 mois dans le groupe recevant le placebo pour un RRI de 0,87 (IC95 % : 0,65 à 1,15) ;
- une analyse exploratoire de la survie globale selon la méthode *rank-preserving structural failure time model*, qui permet d'ajuster pour le croisement permis aux sujets ayant progressé sous placebo, révèle que la survie chez les individus recevant l'évérolimus serait 1,9 fois plus longue que chez ceux recevant le placebo. Ce résultat n'est cependant pas statistiquement significatif ;

- la détérioration du statut de performance de Karnofsky évolue plus lentement dans le groupe traité avec une valeur médiane de 5,78 mois contre 3,84 mois dans le groupe placebo, pour un RRI de 0,66 (IC95 % : 0,49 à 0,90).

Le Conseil considère que cette étude est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, la population étudiée ne représente pas adéquatement la population québécoise à être traitée. En effet, les traitements antérieurs reçus par les patients à l'étude sont plus nombreux qu'au Québec, où le traitement se donnerait principalement en deuxième intention, après le sunitinib. L'administration de traitements subséquents au moment où la maladie progresse, et particulièrement de l'évérolimus chez 80 % des individus recevant le placebo, rend difficile l'interprétation de la survie globale. De plus, l'analyse sur la survie selon la méthode *rank-preserving structural failure time* est exploratoire et son résultat non significatif.

Le Conseil est d'avis que les données ne permettent pas de conclure sur l'effet de l'évérolimus sur la survie globale dans le traitement du carcinome métastatique rénal à cellules claires. La survie sans progression peut, dans certains contextes cliniques, être considérée plus pertinente. Ainsi, il reconnaît un bénéfice de survie sans progression de trois mois au traitement par l'évérolimus, résultat ne provenant que d'une seule étude clinique. Il juge également l'ampleur de ce gain modeste et déplore ne pouvoir observer l'effet du traitement sur la survie globale. Enfin, le gain de survie sans progression n'est pas accompagné de réponses partielles ou complètes et ne semble pas lié à une réduction des symptômes cliniques. Par ailleurs, les effets indésirables ont provoqué un peu plus d'arrêts de traitement dans le groupe recevant l'évérolimus. Ainsi, pour l'ensemble de ces considérations, le Conseil ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de l'évérolimus pour le traitement de seconde intention du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement avec le sunitinib ou le sorafenib.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Afinitor^{MC} sur les listes de médicaments puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

AVASTIN

OCTOBRE 2010 – GLIOBLASTOME MULTIFORME

Marque de commerce : Avastin

Dénomination commune : Bevacizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur l'angiogenèse et bloque la croissance tumorale. Il est actuellement inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Santé Canada a octroyé à Avastin^{MC} un avis de conformité conditionnel « en monothérapie, dans le traitement du glioblastome après une récurrence ou une progression de la maladie, après un traitement ». Actuellement, l'irinotecan (Camptosar^{MC} et autres), le témozolomide (Temodal^{MC}) et l'association lomustine (CeeNU^{MC}), procarbazine (Matulane^{MC}) et vincristine (versions génériques) constituent les options de traitement du glioblastome multiforme récidivant.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

BRAIN (Friedman 2010), une étude d'observation non comparative, a été évaluée. Elle a pour but de déterminer l'efficacité du bevacizumab seul ou en combinaison avec l'irinotecan chez des sujets atteints d'un glioblastome multiforme récidivant après une thérapie avec le témozolomide en adjuvant à la radiothérapie. Les sujets inclus recevaient le bevacizumab ou l'association bevacizumab/irinotecan. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les deux groupes. Seul le groupe recevant le bevacizumab en monothérapie est retenu et les résultats sont les suivants :

- la survie sans progression à 6 mois est de 42,6 % et la durée médiane est de 4,2 mois ;
- le pourcentage de réponses complètes et partielles est de 28,2 % ;
- la survie globale est de 9,2 mois ;
- des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 46 % des personnes ;
- le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement avec le bevacizumab en raison des effets indésirables est de 4,8 %.

Les résultats observés dans l'étude BRAIN sont comparés à ceux de témoins historiques. Par comparaison indirecte, la survie globale semble supérieure. Cependant, la comparaison des résultats obtenus avec ceux de témoins historiques n'est pas suffisante. La différence observée sur le plan de la survie globale est petite et cette durée est empreinte d'une grande incertitude, car la comparaison indirecte est sujette à de multiples biais. Notamment, le biais de sélection est important, car ce ne sont pas les mêmes populations qui sont étudiées et, de plus, les résultats proviennent en partie de l'époque avant l'usage du témozolomide en première intention de traitement.

Le Conseil est d'avis que les données soumises ne permettent pas de déterminer adéquatement l'efficacité du bevacizumab pour le traitement du glioblastome multiforme. D'une part, le devis ouvert de l'étude ne permet pas d'apprécier les bénéfices attribuables au bevacizumab. D'autre part, la réponse radiologique n'est pas une mesure d'efficacité fiable. En effet, le traitement peut entraîner rapidement une réponse radiologique, notamment des changements relativement au liquide céphalo-rachidien, sans réelle réponse de la tumeur. Ainsi, cette mesure ne permet pas de démontrer la régression tumorale, ni de déterminer le délai avant la réelle progression de la maladie.

En conclusion, le Conseil considère que les résultats observés sont insuffisants pour reconnaître la valeur thérapeutique du bevacizumab pour le traitement du glioblastome multiforme. Des données comparant le bevacizumab au traitement standard et portant sur la survie globale, la survie sans progression ou la qualité de vie des personnes atteintes permettraient de déterminer les bénéfices réels et les risques attribuables à ce traitement.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas ajouter une indication reconnue à Avastin^{MC} pour le traitement du glioblastome multiforme sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et coll.** Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733-40.
- **Kreisl TN, Kim L, Moore K, et coll.** Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 740-5.
- **Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et coll.** Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4722-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



AZILECT

OCTOBRE 2010 – MALADIE DE PARKINSON

Marque de commerce : Azilect

Dénomination commune : Rasagiline

Fabricant : Teva

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La rasagiline est le second inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase de type B, le premier étant la sélégiline. Comparativement à cette dernière, la rasagiline ne possède aucun métabolite amphétaminergique. Azilect^{MC} est indiqué « pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie initiale ou en traitement d'appoint à la lévodopa ». Il est inscrit sur les listes pour cette dernière indication. La présente évaluation a porté sur l'utilisation dans la phase précoce de la maladie, soit en première intention.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'efficacité clinique de la rasagiline en monothérapie repose principalement sur les résultats de deux essais randomisés et contrôlés. L'étude ADAGIO (Olanow 2009) est un essai dans lequel les patients sont randomisés en quatre groupes et reçoivent :

- la rasagiline 1 mg pendant 72 semaines ;
- le placebo pendant 36 semaines suivi de la rasagiline 1 mg ;
- la rasagiline 2 mg pendant 72 semaines ;
- le placebo pendant 36 semaines suivi de la rasagiline 2 mg.

Le but de cette étude est de démontrer l'effet du début précoce de la rasagiline sur l'évolution de la maladie de Parkinson. Les variations de scores à l'échelle *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) sont mesurées chez 1 176 patients ayant un diagnostic de maladie de Parkinson depuis 18 mois ou moins et n'ayant jamais reçu de traitement. Shulman (2010) rapporte que des effets cliniquement significatifs sont minimaux lorsqu'un changement atteint 4,5 points sur l'échelle UPDRS, alors que les effets sont modérés lorsque ce changement est de 9 points et grands lorsqu'il est de 17 points. Les principaux résultats de l'étude en lien avec l'objectif principal sont :

- l'aggravation de la maladie entre les semaines 12 et 36, mesurée par la différence de la variation hebdomadaire du score UPDRS, a été moindre dans les groupes recevant la rasagiline que dans les groupes recevant le placebo. L'ampleur de cette différence sur le score UPDRS est cependant petite : -0,05 avec la dose de 1 mg et -0,07 avec la dose de 2 mg ;
- l'aggravation de la maladie est également moindre, et ce, de façon statistiquement significative, avec le traitement précoce à la dose de 1 mg par rapport au traitement tardif, entre l'évaluation initiale et la semaine 72 (Δ UPDRS = -1,68), alors que cette supériorité n'est pas démontrée statistiquement avec la dose de 2 mg (Δ UPDRS = + 0,36) ;
- la non-infériorité du traitement précoce par rapport au traitement tardif, mesurée par la différence de la variation hebdomadaire du score UPDRS, est établie pour les deux doses entre les semaines 48 et 72 (Δ UPDRS = 0 pour la dose de 1 mg et + 0,03 pour la dose de 2 mg).

Le Conseil remarque une différence dans les résultats entre les doses de 1 mg et 2 mg, malgré des populations comparables au départ. De plus, bien que plusieurs résultats soient statistiquement significatifs, le Conseil ne reconnaît pas la signification clinique d'un écart si modeste à l'échelle UPDRS. Le Conseil ne peut donc reconnaître de bénéfices cliniques à l'utilisation précoce de la rasagiline.

La seconde publication (Hauser 2009) fait état des résultats de la prolongation ouverte de l'étude TEMPO, étudiée antérieurement par le Conseil. Elle a pour objet de comparer la progression clinique à long terme de la maladie entre un début précoce et un début tardif de la rasagiline. Des 404 patients randomisés dans l'étude TEMPO, 306 ont participé à l'étude ouverte et 177 ont terminé l'étude. Le résultat principal de l'analyse en intention de traiter est une différence de 2,5 points sur l'échelle UPDRS entre l'inclusion dans l'étude et la fin de celle-ci, soit une période d'observation de 6,5 ans, ce qui favorise de façon statistiquement significative le groupe traité précocement avec la rasagiline ($p = 0,021$).

Peu de patients font partie de la cohorte finale, soit 26 %, ce qui laisse croire au Conseil que les résultats pourraient être surestimés, les patients les plus malades étant possiblement retirés de l'étude. Comme dans l'étude précédente, le Conseil ne peut statuer que la rasagiline procure un bénéfice clinique avec un écart de 2,5 points sur le score total à l'échelle UPDRS.

Bien que la dose de 1 mg procure une détérioration statistiquement moindre du score évalué à l'aide de l'échelle UPDRS, le Conseil ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de la rasagiline en première intention compte tenu de l'absence d'effet clinique significatif noté.

CONCLUSION

Le Conseil a maintenu sa recommandation de ne pas ajouter une indication reconnue pour le traitement précoce de la maladie de Parkinson pour Azilect^{MC}, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique en monothérapie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et coll.** Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2009; 24(4): 564-73.
- **Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et coll.** A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-78.
- **Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, et coll.** The clinically important difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Arch Neurol.* 2010; 67(1): 64-70.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

CHAMPIX

OCTOBRE 2010 – AIDE ANTITABAGIQUE

Marques de commerce : Champix
Dénomination commune : Varénicline
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneur : 0,5 mg et 1 mg

Autres modifications

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine possédant aussi des propriétés antagonistes. Il cible les récepteurs cholinergiques nicotiques à l'origine de la dépendance à la nicotine. Santé Canada a octroyé à Champix^{MC} un avis de conformité « pour la désaccoutumance au tabac chez l'adulte en association avec un programme de counselling antitabagique ». Actuellement, la varénicline (Champix^{MC}), le bupropion (Zyban^{MC}) et plusieurs traitements de remplacement de la nicotine tels que les timbres (Nicoderm^{MC} et Habitrol^{MC}), les gommes (Nicorette^{MC} et Thrive^{MC}) et les pastilles (Thrive^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments pour une durée de remboursement limitée à un total de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. La présente évaluation porte sur la prolongation du traitement jusqu'à 24 semaines consécutives par période de 12 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation antérieure, le Conseil jugeait que dans l'étude de Tonstad (2006) le traitement de 24 semaines semblait apporter des bénéfices. Toutefois, les données ne permettaient pas de reconnaître l'efficacité du traitement de 24 semaines par rapport au traitement de 12 semaines. Le Conseil déplorait notamment l'exclusion des personnes présentant une maladie cardiaque ou psychiatrique, pour qui la cessation du tabac est particulièrement souhaitable. Or, depuis, de nouvelles études documentent l'effet de la varénicline chez ces populations.

Rappelons que l'étude de Tonstad a été réalisée dans le but notamment de déterminer si des fumeurs abstinents, à la suite d'un premier traitement de 12 semaines avec la varénicline, maintenaient un meilleur taux d'abstinence après un deuxième traitement de 12 semaines comparativement à des patients recevant un placebo. Le fumeur abstinent est défini comme une personne s'étant abstenue de fumer durant au moins la dernière semaine de traitement. Les sujets inclus dans cette analyse ont suivi un programme structuré de counselling antitabagique. Les résultats démontrent que :

- le taux d'abstinence continue de la 13^e à la 24^e semaine est plus élevé dans le groupe recevant la varénicline (71 %) que dans celui recevant le placebo (50 %), soit un rapport de cotes (RC) de 2,48 (IC95 % : 1,95 à 3,16), ce qui correspond à un nombre de patients à traiter de cinq (NNT = 5) ;
- le taux d'abstinence continue de la 13^e à la 52^e semaine est également plus élevé dans le groupe recevant la varénicline (44 %) que dans celui recevant le placebo (37 %), soit un RC de 1,34 (IC95 % : 1,06 à 1,69), ce qui correspond à un NNT de 14.

Le Conseil constate que, malgré l'accompagnement offert, le refus de poursuivre l'étude (principalement pour une raison d'inefficacité) ainsi que les effets indésirables sont responsables d'un pourcentage élevé d'abandons du traitement. Cela correspond au contexte de cessation du tabac observé en clinique. De plus, puisque l'efficacité du traitement à moyen terme (52 semaines) diminue et que plusieurs tentatives sont souvent nécessaires pour réussir à cesser de fumer, le Conseil aurait apprécié avoir des données de suivi sur une plus longue période.

De nouvelles données permettent d'apprécier l'efficacité et l'innocuité, entre autres, chez les personnes présentant une maladie cardiaque, qui sont particulièrement susceptibles de recevoir les aides antitabagiques. En effet, une étude clinique randomisée et contrôlée (Rigotti 2010) a été menée auprès de 714 fumeurs atteints

d'une maladie cardiovasculaire stable. Cette étude révèle qu'un traitement de 12 semaines avec la varénicline est efficace et également sécuritaire auprès de cette clientèle. En effet, aucune augmentation des événements cardiovasculaires ou de la mortalité n'a été constatée comparativement au groupe recevant le placebo.

Le Conseil reconnaît que la prolongation du traitement à 24 semaines, sans interruption, avec la varénicline chez des personnes ayant cessé de fumer pendant les 12 premières semaines de traitement, est plus efficace qu'un placebo pour éviter la rechute. En conséquence, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de la varénicline jusqu'à 24 semaines chez les personnes qui sont abstinentes à la 12^e semaine de traitement, lorsque celle-ci est associée à un programme structuré de counselling.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût d'un traitement de 24 semaines avec la varénicline est de 563\$. Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité a été évaluée. Elle compare l'administration de la varénicline pendant 24 semaines à celle de la varénicline et d'autres aides antitabagiques pendant 12 semaines. Selon les perspectives sociétale et d'un ministère de la santé, la modélisation a été réalisée sur un horizon temporel à vie. Les données cliniques proviennent d'une comparaison mixte (*mixed-treatment comparison*) non publiée qui incorpore, entre autres, les résultats de l'étude de Tonstad (2006). Notons que l'efficacité de la prolongation du traitement à 24 semaines est mesurée chez les personnes abstinentes à 12 semaines.

Le Conseil juge que cette étude pharmacoéconomique basée sur le modèle BENESCO (Howard 2008, Orme 2001) est de bonne qualité méthodologique et que la valeur des ratios obtenus est acceptable. Après avoir fait varier plusieurs paramètres du modèle, notamment le taux de rechute entre deux et cinq ans, les ratios changent peu et demeurent à des valeurs jugées acceptables par le Conseil. Ainsi, la prolongation du traitement avec la varénicline de 12 semaines à 24 semaines satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique, pour une population abstinente à 12 semaines.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le tabac constitue un facteur de risque de divers cancers, de maladies cardiovasculaires et de problèmes respiratoires chroniques. Le tabagisme est une toxicomanie pouvant entraîner une forte dépendance physique et psychologique ainsi que des symptômes de sevrage qui rendent difficile le processus de cessation. C'est pourquoi, en septembre 2000, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mis en place un ensemble d'actions visant à lutter contre le tabagisme. Ce programme a pour objectif spécifique de soutenir les fumeurs qui désirent cesser de fumer.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé la modification de la note de bas de page associée au médicament Champix^{MC} sur la liste du régime général d'assurance médicaments comme suit :

« La durée du remboursement d'un traitement antitabagique de varénicline est d'abord limitée à un total de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. Une prolongation de 12 semaines sera autorisée pour les personnes ayant cessé de fumer à la 12^e semaine. La durée du remboursement est alors limitée à un total de 24 semaines consécutives par période de 12 mois. »

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Howard P, Knight C, Boler A, et coll.** Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO simulation model. *Pharmacoeconomics* 2008 ; 26(6): 497-511.
- **Orme ME, Hogue SL, Kennedy LM, et coll.** Development of the health and economic consequences of smoking interactive model. *Tob Control* 2001 ; 10(1): 55-61.
- **Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et coll.** Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010 ; 121(2): 221-9.
- **Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et coll.** Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA* 2006 ; 296(1): 64-71.
- **Tonstad S, Davies S, Flammer M, et coll.** Psychiatric adverse events in randomized double-blind placebo-controlled clinical trials of varenicline. *Drug Saf* 2010 ; 33(4): 289-301.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

COSOPT SANS PRÉSERVATEUR

OCTOBRE 2010 – GLAUCOME À ANGLE OUVERT OU HYPERTENSION OCULAIRE

Marques de commerce : Cosopt sans préservateur

Dénomination commune : Dorzolamide/Timolol

Fabricant : Merck

Forme : Solution ophtalmique

Teneur : 2% - 0,5%

Transfert à la section régulière des listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cosopt^{MC} sans préservateur est une solution ophtalmique composée d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et d'un bêtabloquant. Il est commercialisé en emballage de 60 ampoules à usage unique. Cosopt^{MC} est indiqué « pour le traitement d'une pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome à angle ouvert lorsqu'un traitement par cette association médicamenteuse est approprié ». Pour sa part, la présentation de Cosopt^{MC} sans préservateur est indiquée « chez les patients qui peuvent présenter une sensibilité à un préservateur ou pour les patients chez qui une solution sans préservateur est recommandée ». Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments en raison de son prix plus élevé que la formulation multidose.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

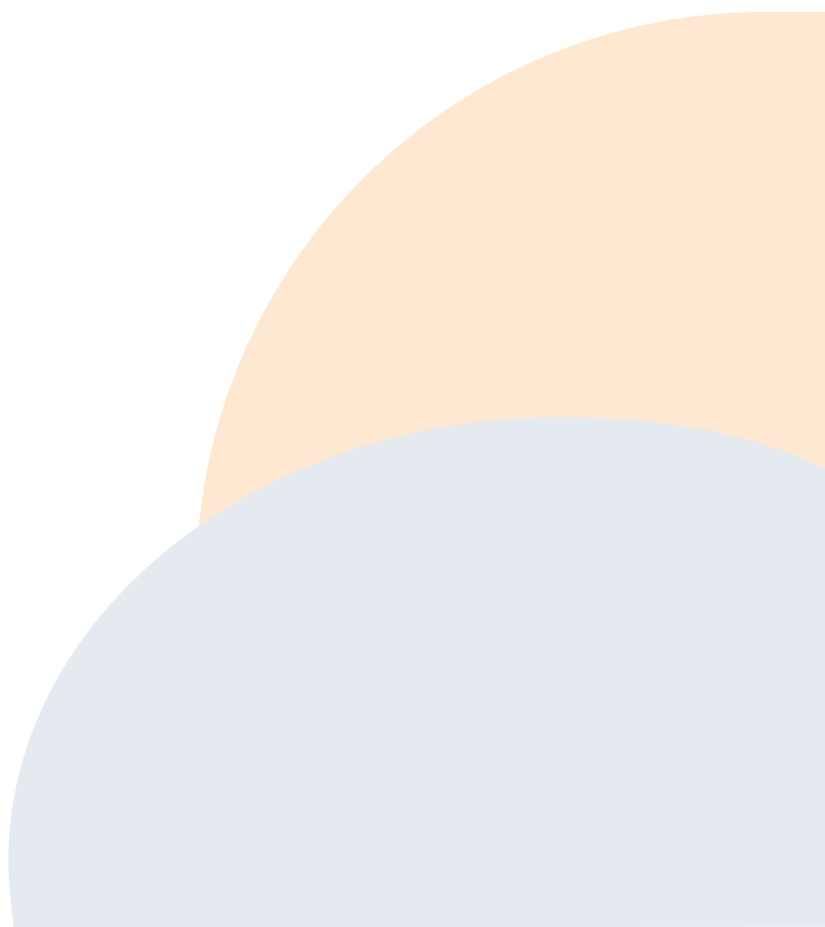
Le Conseil a reconnu par le passé la valeur thérapeutique de Cosopt^{MC} sans préservateur, jugeant que l'utilisation de la solution sans préservateur était justifiée pour les personnes présentant une condition clinique particulière telle la kératite sèche à la suite d'une greffe de cornée. Parmi les formulations combinées de gouttes ophtalmiques pour le traitement du glaucome, Cosopt^{MC} sans préservateur est le seul produit sans chlorure de benzalkonium. La stérilité de son contenu est assurée par une utilisation unique de chacune des 60 ampoules.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACÉCONOMIQUE

Le prix d'un emballage de Cosopt^{MC} sans préservateur est maintenant de 28,41 \$. Il s'agit d'une diminution de près de 50 % du prix antérieur. Dans le respect de la norme de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec, selon laquelle la durée de conservation d'une solution ophtalmique multidose est de 30 jours une fois le flacon ouvert, Cosopt^{MC} sans préservateur devient moins coûteux que Cosopt^{MC} multidose offert à 52,86 \$. Ainsi, le Conseil est d'avis que Cosopt^{MC} sans préservateur satisfait maintenant aux critères économique et pharmacoéconomique de façon à justifier son transfert à la section régulière des listes de médicaments.

CONCLUSION

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé le transfert de Cosopt^{MC} sans préservateur à la section régulière des listes de médicaments.



CYMBALTA

OCTOBRE 2010 – SOULAGEMENT DE LA DOULEUR ASSOCIÉE À LA FIBROMYALGIE

Marque de commerce : Cymbalta

Dénomination commune : Duloxétine

Fabricant : Lilly

Forme : Comprimé

Teneurs : 30 mg et 60 mg

Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline possédant des propriétés analgésiques et antidépressives. Elle est notamment indiquée « pour la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie ». Cymbalta^{MC} est inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique. De nombreux médicaments utilisés pour le contrôle de la douleur associée à la fibromyalgie sont inscrits sur les listes de médicaments, dont les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), les relaxants musculaires ainsi que la prégabaline (Lyrica^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin de réévaluer l'effet de la duloxétine pour le soulagement de la douleur en fibromyalgie, le Conseil a tenté de mieux cerner les considérations d'analyse propres à la douleur chronique. À la suite d'une recension des écrits scientifiques ainsi que de certaines consultations, le Conseil a jugé que l'utilisation de proportions de répondants qui ont une amélioration de 30 % ou de 50 % de la douleur de base comme indicateur permet d'obtenir un angle d'analyse approprié pour l'évaluation de la douleur chronique. Une diminution de 30 % de la douleur est considérée substantielle alors qu'une diminution de 50 % représente un soulagement important (Turks 2008, Dworkin 2009).

Lors de l'évaluation précédente, le Conseil a considéré les études principales, soit celles d'Arnold (2005), de Russell (2008) et de Chappell (2008). Le Conseil avait soulevé quelques éléments méthodologiques qui nuisaient à l'interprétation de leurs résultats. Il s'agit principalement des abandons et de l'absence de démonstration de l'efficacité à long terme. Le Conseil a revu ces préoccupations et considère que :

- les pourcentages d'abandon, qui excèdent ceux prévus par les investigateurs, demeurent préoccupants. En effet, les abandons de toute cause varient de 35 % à 43 % pour ces trois études ;
- les abandons pour inefficacité sont plus importants dans le groupe recevant le placebo, soit de 10 % à 15 % dans les trois études ; pour les sujets sous duloxétine, ce pourcentage varie de 4 % à 7 % ; les abandons pour effets indésirables sont plus élevés pour les sujets recevant la duloxétine ;
- la démonstration que les options pharmacologiques seules (dont la duloxétine) procurent une efficacité qui se maintient au-delà de six mois en fibromyalgie est déficiente.

Les résultats de ces études démontrent tout de même que la duloxétine a une efficacité supérieure à celle du placebo pour le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie. Même si une réduction cliniquement significative à l'échelle *Brief Pain Inventory* (BPI) n'a pas toujours été atteinte, le Conseil considère que la duloxétine 60 mg est efficace, car un pourcentage élevé d'individus bénéficient d'une réduction de 30 % et de 50 % de leur douleur. Les résultats des études démontrent une efficacité supérieure à court terme de la duloxétine chez des sujets souffrant de fibromyalgie : elle permet de réduire le score moyen de la douleur hebdomadaire et d'atteindre une réduction de 30 % de celle-ci chez environ 15 % à 22 % plus de sujets recevant la duloxétine que dans le groupe recevant le placebo. La réduction de 50 % de la douleur est atteinte chez près de 16 % à 18 % plus de personnes recevant la duloxétine que dans le groupe recevant le placebo. Le Conseil juge toutefois cette efficacité modérée, particulièrement lorsque les données de l'étude de Chappell sont prises

en compte. Par ailleurs, une méta-analyse de la Collaboration Cochrane (Lunn 2009) arrive à la conclusion que la duloxétine possède une efficacité modérée, à court terme, pour la douleur associée à la fibromyalgie. De plus, l'absence de bénéfice à long terme milite en faveur d'une réévaluation fréquente du soulagement obtenu par chaque personne.

Le Conseil note également que la population de ces études présente différentes caractéristiques dont la symptomatologie prédominante associée à la fibromyalgie est variable. La stratification des résultats selon un diagnostic concomitant de dépression démontre toutefois que la diminution de la douleur est indépendante de la présence de dépression (Arnold, Russell).

En conclusion, le Conseil reconnaît qu'une réponse notable peut être obtenue chez une proportion suffisante de patients. Comme l'objectif du traitement de la fibromyalgie est de permettre une mobilisation physique des sujets, une réduction même modérée de la douleur peut permettre d'entreprendre un programme de réadaptation qui est éventuellement plus bénéfique qu'une option pharmacologique seule. Le Conseil reconnaît que, dans la perspective où la duloxétine soulage certains individus, cela leur permet de reprendre certaines activités reconnues efficaces à long terme. Il reconnaît ainsi la valeur thérapeutique du traitement avec la duloxétine.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût d'un traitement de 30 jours avec la duloxétine est de 107\$ à la dose recommandée de 60 mg par jour. Ce coût est inférieur à celui de la prégabaline. Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité a été évaluée. Ses conclusions n'ont pas été retenues étant donné que plusieurs de ses hypothèses ne sont pas soutenues par des données probantes et que le Conseil note la présence de plusieurs limites méthodologiques.

Le Conseil a donc réalisé une analyse coût-conséquences comparant la duloxétine à l'amitriptyline et à d'autres médicaments employés en fibromyalgie. Les données d'efficacité proviennent de deux méta-analyses publiées (Hauser 2009, Hauser 2010). Il en résulte que l'amitriptyline est l'option qui diminue le plus la douleur, et ce, pour le coût de traitement le plus bas. Ainsi, celle-ci devrait être administrée en première intention. En cas d'intolérance à l'amitriptyline ou de bénéfices insuffisants, la duloxétine 60 mg pourrait constituer une option coût-efficace par rapport à la prégabaline, qui est actuellement utilisée.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue sur les listes de médicaments pour Cymbalta^{MC}. L'indication reconnue est la suivante :

- ♦ pour le soulagement de la douleur chronique associée à la fibromyalgie, lorsque l'amitriptyline est non tolérée, contre-indiquée ou procure des bénéfices insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de quatre mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant des bénéfices cliniques par rapport à l'évaluation pré-traitement : une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur, une amélioration de l'état fonctionnel ou des bénéfices d'une autre nature comme une réduction des analgésiques. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

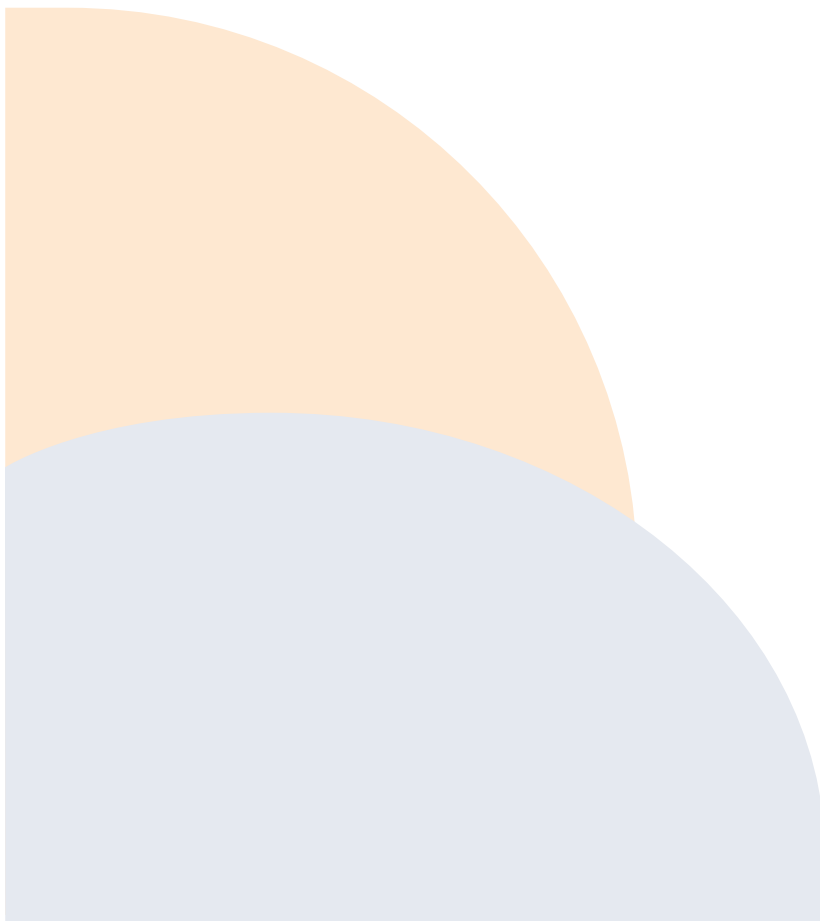
La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005 ; 119: 5-15.
- **Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, et coll.** A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008 ; 1: 91-102.
- **Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, et coll.** Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2009 ; 146:238-44.
- **Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et coll.** Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009 ; 301(2): 198-209.

- **Hauser W, Petzke F et Sommer C.** Systematic review with metaanalysis : comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J of Pain 2010; 11(6): 505-21.
- **Lunn MPT, Hugues RAC, Wiffen PJ.** Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane database of systematic review 2009, Issue 4. DOI:10.1002/14651858.
- **Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et coll.** Efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: result from a 6-months, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008; 136: 432-44.
- **Turks DC, Dworkin RH, McDermott MP, et coll.** Analysing multiple endpoints clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. Pain 2008; 139: 485-93.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.





EXTAVIA

OCTOBRE 2010 – SCLÉROSE EN PLAQUES

Marque de commerce : Extavia

Dénomination commune : Interféron bêta-1B

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre injectable

Teneur : 0,3 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Extavia^{MC} est de l'interféron bêta-1B. Il s'agit d'un agent biologique dont la formulation, le fabricant et les normes de fabrication sont en tous points identiques à ceux de Betaseron^{MC}, un interféron bêta-1B actuellement inscrit aux listes de médicaments. Extavia^{MC} possède son propre dispositif d'administration. Tout comme Betaseron^{MC}, il est indiqué « pour retarder la progression vers la sclérose en plaques (SEP) certaine chez les patients qui ont présenté un seul épisode de démyélinisation accompagné, selon l'imagerie par résonance magnétique, d'au moins deux lésions cliniquement muettes caractéristiques de la SEP ». Il est également indiqué « pour réduire la fréquence des poussées cliniques chez les patients ambulatoires atteints de SEP rémittente, qui est caractérisée par des épisodes récurrents de dérèglement neurologique entrecoupés de rémissions complètes ou partielles, ainsi que pour ralentir la progression de l'incapacité et réduire la fréquence des poussées cliniques chez les patients atteints de SEP progressive secondaire ».

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le Conseil a reconnu par le passé la valeur thérapeutique de l'interféron bêta-1B (Betaseron^{MC}) pour le traitement de la SEP à différents stades de la maladie. Il reconnaît que ce produit permet notamment de retarder l'apparition d'une SEP cliniquement certaine après une première poussée, de réduire le nombre de poussées cliniques et de retarder la progression vers l'incapacité. Le Conseil reconnaît pour Extavia^{MC} la même valeur thérapeutique que pour Betaseron^{MC}.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACÉCONOMIQUE

Le coût d'un traitement mensuel avec Extavia^{MC} est de 1 490\$. Du point de vue pharmacéconomique, considérant les bénéfices cliniques et le coût de traitement identiques de Betaseron^{MC} et d'Extavia^{MC}, ce dernier satisfait aux critères économique et pharmacéconomique.

CONCLUSION

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'Extavia^{MC} sur les listes de médicaments, dans la même case et avec les mêmes indications reconnues que celles de Betaseron^{MC}.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



FIRMAGON

OCTOBRE 2010 - CANCER DE LA PROSTATE

Marque de commerce : Firmagon

Dénomination commune : Degarelix

Fabricant : Ferring

Forme : Trousse

Teneur : 80 mg et 120 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le degarelix est un antagoniste sélectif du récepteur de la gonadolibérine (GnRH) qui se fixe aux récepteurs hypophysaires. Il entraîne ainsi une réduction rapide de la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) et, par ricochet, de la sécrétion de testostérone par les testicules. Il est indiqué « pour la suppression de la testostérone chez les patients atteints d'un cancer avancé et hormono-dépendant de la prostate pour qui un traitement antiandrogène est indiqué ». Les autres traitements hormonaux inscrits sur les listes de médicaments sont les analogues synthétiques de la GnRH, en l'occurrence la busereline (Suprefact Depot^{MC}), le leuprolide (Eligard^{MC} et Lupron Depot^{MC}), la goséréline (Zoladex^{MC}) et la triptoréline (Trelstar^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de sa première évaluation, le Conseil a reconnu la non-infériorité du degarelix par rapport au leuprolide quant à la suppression de la testostérone pendant un an, dans le cas de cancers de la prostate (Klotz 2008). Cependant, la documentation étudiée ne permettait pas de démontrer des bénéfices cliniques en lien notamment avec les différences observées entre ces médicaments, comme l'absence de microélévations de testostérone et la suppression plus rapide de cette hormone que procure le degarelix. Contrairement aux agonistes de la GnRH, aucunes données n'étaient disponibles pour connaître son effet à plus long terme sur la survie sans progression et la survie globale. Pour ces raisons, le Conseil n'a pu reconnaître la valeur thérapeutique du degarelix.

Comparaison du degarelix au leuprolide

L'étude de Tombal (2009) consiste en une analyse de sous-groupe de l'essai de Klotz. Elle compare notamment l'effet du leuprolide et du degarelix sur la survie sans progression biochimique définie par une augmentation de la valeur du PSA (*prostatic-specific antigen*) selon certains critères, au cours de la première année de traitement. Les principaux résultats sont les suivants :

- la proportion de personnes avec un cancer métastatique ayant éprouvé une progression biochimique est similaire dans les deux groupes, soit 36,2% avec le leuprolide et 21,6% avec le degarelix à la dose recommandée ($p = 0,156$);
- le risque d'observer une progression biochimique est de 14,1% (IC95% : 9,8 à 20,1) pour le leuprolide et de 8,9% (IC95% : 5,5 à 14,1) pour le degarelix à la dose recommandée.

Bien que les résultats soient toujours numériquement en faveur du degarelix, les différences ne sont pas statistiquement significatives.

À partir de données recueillies dans l'essai de Klotz, l'analyse *post hoc* de Schröder (2009) compare l'effet du degarelix et du leuprolide sur la phosphatase alcaline sérique. Il semble que le degarelix entraîne un meilleur contrôle de ce paramètre. Toutefois, celui-ci est rarement utilisé en clinique pour évaluer la réponse à une thérapie antiandrogénique.

Validité de certains paramètres intermédiaires comme marqueurs de substitution à la survie globale ou sans progression

Les résultats de l'étude de Hussain (2006) indiquent que la valeur du PSA obtenue en réponse à un traitement de sept mois avec l'association goséréline/bicalutamide est un marqueur du pronostic de la maladie. En contrepartie, d'autres publications soulèvent un doute sur la validité d'une corrélation entre la valeur du PSA et la survie globale ou la survie sans progression (Collette 2005, Collette 2006).

Les résultats de l'essai de Morote (2007) révèlent que l'incidence des percées de testostérone au-dessus de 0,32 ng/ml prédit une plus courte survie sans progression. Cependant, elle inclut des sujets atteints d'un cancer de la prostate non-métastatique alors que le degarelix est indiqué à un stade avancé. Il est rapporté dans l'étude rétrospective de Perachino (2010), malgré les limites d'un tel devis, que le risque de décès lié au cancer de la prostate métastatique serait supérieur si la testostéronémie, mesurée après six mois de traitement avec la goséréline, est plus élevée. Le rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) correspond à 1,33 (IC95% : 1,05 à 1,68).

Le Conseil est d'avis qu'il est hasardeux d'extrapoler, au degarelix, tout résultat obtenu dans les études ci-dessus, car elles ont été réalisées avec des traitements n'ayant pas le même mécanisme d'action que celui-ci. Nonobstant cette considération, une trop grande incertitude aurait subsisté sur le bien-fondé de l'utilisation de la testostéronémie ou de la valeur du PSA, comme marqueurs de substitution, pour compenser l'absence de données sur la survie globale ou sans progression.

Maintien de la réponse avec le degarelix

Il semblerait que des participants de l'étude de Klotz recevant le leuprolide pendant un an et ayant changé de traitement pour le degarelix verraient le contrôle de leur PSA amélioré, selon l'abrégé de Crawford (2010). Cependant, le Conseil ne peut reconnaître cet avantage au degarelix sur la base de ces données fragmentaires.

Enfin, la bonne qualité de la preuve disponible pour les agonistes de la GnRH contribue à ce qu'ils demeurent la thérapie médicamenteuse de suppression androgénique de choix. Bien que l'efficacité du degarelix mesurée à l'aide de la testostéronémie et du PSA soit semblable à celle du leuprolide durant un an, le Conseil croit nécessaire d'avoir des données détaillées sur une plus longue période, notamment sur le maintien de son effet et sur les conséquences cliniques de son usage chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique. C'est pourquoi il ne reconnaît toujours pas la valeur thérapeutique du degarelix.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de nouveau de ne pas inscrire Firmagon^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait toujours pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Collette L, Burzykowski T, Schröder FH. Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. *Eur J Cancer*. 2006 ; 42(10): 1344-50.
- Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, et coll. Is prostate-specific antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(25): 6139-48.
- Crawford ED, Aurora CO, Durham J, et coll. Switching from leuprolide to degarelix vs continuous degarelix treatment – effects on long term prostate-specific antigen control. *J Urol* 2010 ; 183(4 Suppl): e262.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et coll. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 ; 24: 3984-90.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et coll. The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 ; 102: 1531-8.
- Morote J, Orsola A, Planas J, et coll. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 ; 178: 1290-5.
- Perachino M, Cavalli Valerio, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010 ; 105(5): 648-51.
- Schröder FH, Boccon-Gibod L, Tombal B, et coll. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month comparative, phase III study. *BJU Int* [En ligne. Page consultée le 10 juin 2010] DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08981.x.
- Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et coll. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* [En ligne. Page consultée le 10 juin 2010] DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.029.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

FORTEO

OCTOBRE 2010 - OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE SÉVÈRE

Marque de commerce : Forteo

Dénomination commune : Téréparatide

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 250 mcg/ml

Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La téréparatide est une forme recombinante de l'hormone parathyroïde, un agent ostéoformateur. Elle est indiquée, entre autres, « pour traiter l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui, un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré ». Récemment, Santé Canada a autorisé son utilisation pendant un total de 24 mois au cours d'une vie. Auparavant, son utilisation à vie était limitée à 18 mois en raison de préoccupations liées à l'innocuité. Actuellement, la téréparatide est inscrite sur les listes de médicaments pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sévère, à certaines conditions, pour une durée maximale de 18 mois. La présente évaluation porte sur cette prolongation à 24 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors d'une évaluation antérieure, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de la téréparatide en deuxième intention pour traiter l'ostéoporose postménopausique fracturaire suivant une réponse inadéquate à la prise continue d'un antirésorptif pour une période maximale de 18 mois. Ce constat est principalement basé sur les résultats de l'étude de Neer (2001). En effet, ceux-ci ont démontré une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) ainsi qu'une réduction significative des fractures vertébrales lorsque la téréparatide est administrée pendant 18 mois. Cet essai a été interrompu prématurément en raison d'incertitudes quant à l'innocuité à long terme de la téréparatide, particulièrement l'apparition de cas d'ostéosarcomes dans des études chez l'animal.

L'étude d'Eastell (2009) compte 868 femmes ménopausées ayant déjà subi une fracture. Cette étude ouverte d'une durée de 24 mois a comparé la DMO à la colonne lombaire chez des femmes ayant reçu au préalable 12 mois de téréparatide. Les résultats à 24 mois démontrent :

- une augmentation significative de la DMO lombaire de 10,7 % avec la téréparatide contre une augmentation de 3,8 % avec le placebo, $p < 0,001$;

Plusieurs études ont été analysées dans le cadre de cette évaluation en plus de l'étude observationnelle d'Obermayer-Pietsch (2008). D'une durée de 24 mois, celle-ci révèle que la téréparatide s'avère efficace en deuxième intention pour augmenter la DMO chez des femmes ménopausées présentant une ostéoporose grave et ayant reçu au préalable un bisphosphonate ou un autre agent antirésorptif. Le résultat principal de l'étude démontre :

- une augmentation significative de la DMO lombaire de 8,4 % à 18 mois contre une augmentation de 9,8 % à 24 mois ($p < 0,001$).

Cependant, aucune de ces études ne fournit de données sur l'incidence de fractures entre 18 mois et 24 mois de traitement avec la téréparatide.

L'ensemble de ces données démontre une augmentation de la DMO à la colonne lombaire ainsi qu'à la hanche chez les femmes postménopausées entre le 18^e mois et le 24^e mois de traitement avec la téréparatide. Toutefois, la DMO représente un paramètre d'efficacité intermédiaire plutôt que clinique et il n'y a aucunes données concernant l'effet antifracturaire à la suite d'un traitement de 24 mois avec la téréparatide. Or, le Conseil ne

peut extrapoler les bénéfices constatés sur la DMO à une diminution du risque de fractures, pour le traitement avec la téraparatide. En conséquence, le Conseil ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de Forteo^{MC} pour une période excédant 18 mois pour traiter l'ostéoporose postménopausique fracturaire suivant une réponse inadéquate à la prise continue d'un antirésorptif.

CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de ne pas modifier l'indication reconnue de Forteo^{MC} pour une période excédant 18 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et coll.** Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide : final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo. J Bone Miner Res 2009 ; 24(4) : 726-36.
- **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et coll.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 ; 344(19) : 1434-41.
- **Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et coll.** Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment ; EUROFOR. J Bone Miner Res. 2008 ; 23(10) : 1591-600.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



GLEEVEC

OCTOBRE 2010 - TRAITEMENT D'UNE TUMEUR STROMALE GASTRO-INTESTINALE

Marque de commerce : Gleevec
Dénomination commune : Imatinib
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneur : 100 mg et 400 mg

Ajout d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur sélectif de la protéine tyrosine kinase KIT. Il est inscrit sur les listes pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) inopérable, récidivante ou métastatique avec présence du récepteur c-KIT. Il est maintenant indiqué comme « traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117) ». Aucun médicament n'est actuellement indiqué pour cet usage.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Traitement adjuvant

Une étude multicentrique de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo (DeMatteo 2009) a été réalisée chez 713 personnes ayant subi une résection complète d'une TSGI exprimant le c-KIT. La randomisation tenait compte de la grosseur de la tumeur et les patients recevaient l'imatinib 400 mg par jour ou un placebo pendant un an. L'étude a été arrêtée prématurément à la suite d'une analyse intérimaire. L'objectif principal, la survie sans récurrence, est issu d'une analyse en intention de traiter. Lors de la survenue d'une récurrence, l'étude devenait ouverte. Pour les personnes recevant l'imatinib, si la récurrence survenait durant l'année de traitement, la dose était augmentée à 800 mg par jour. Si la récurrence se produisait après l'année de traitement, celui-ci était repris à 400 mg. Les résultats sont les suivants :

- la survie sans récurrence à un an est de 98 % avec l'imatinib et de 83 % dans le groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,35 (IC95 % : 0,22 à 0,53) ;
- les récurrences sont moins fréquentes dans le groupe traité avec l'imatinib, 30 événements (8 % des sujets) contre 70 (20 % des sujets) dans le groupe traité avec le placebo ;
- l'effet de l'imatinib sur la survie sans récurrence est statistiquement significatif, mais semble plus marqué sur les tumeurs de grande taille ;
- la survie globale est similaire dans les deux groupes après un suivi médian de 19,7 mois ;
- aucunes données concernant la qualité de vie ne sont rapportées.

Dans cette étude, seule la grosseur de la tumeur est prise en compte comme facteur de risque. Par contre, depuis ce temps, des études ont démontré que le site tumoral et l'index mitotique représentent aussi des facteurs de risque importants de récurrence de la maladie. Le niveau de risque est maintenant défini selon la classification publiée par Miettinen (2006).

Le Conseil croit que l'imatinib est efficace pour améliorer la survie sans récurrence lors d'une utilisation adjuvante à la chirurgie pour une période d'un an. Les études actuellement en cours évaluent la durée optimale du traitement adjuvant. Il est également d'avis que les données ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'effet de l'imatinib sur la survie globale. La survie sans récurrence est considérée comme pertinente dans un contexte de traitement adjuvant. Aucunes données concernant la qualité de vie ne sont disponibles pour une utilisation adjuvante. Le produit est toutefois généralement bien toléré et les effets indésirables bien contrôlés en clinique. En conclusion, pour l'ensemble de ces considérations, le Conseil reconnaît que l'imatinib, en traitement adjuvant d'un an, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour les personnes ayant subi une résection complète d'une TSGI.

Traitement d'une TSGI inopérable, récidivante ou métastatique

Le Conseil a reconnu par le passé la valeur thérapeutique de l'imatinib, notamment lors d'une récidive. Toutefois, dans l'étude de DeMatteo, lorsqu'une récidive est observée en cours de traitement adjuvant, l'approche a été d'augmenter la dose à 800 mg par jour d'imatinib, dose à ajuster selon la tolérance. Lorsque la récidive se produit après la période de traitement prévue d'une année, l'imatinib est administré de nouveau à la dose de 400 mg. Des ajustements à l'indication reconnue en vigueur s'avèrent donc nécessaires.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût de 30 jours de traitement avec l'imatinib est de 3 142\$, à raison de 400 mg par jour. Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité comparant un traitement adjuvant d'imatinib d'un an au placebo a été évaluée chez les patients à risque modéré ou élevé de récidive de TSGI post-résection, risque défini selon la classification de Miettinen. Selon une perspective sociétale, un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie sur un horizon temporel à vie. Il est important de souligner que les bénéfices cliniques, sur la survie sans récidive, sont particulièrement importants pour les individus à risque élevé.

Le Conseil juge que cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle comporte cependant un degré d'incertitude important. Le scénario jugé plausible par le Conseil suppose qu'il n'existe aucun avantage clinique à cinq ans pour l'imatinib, relativement au placebo. Notons que ce bénéfice diminue graduellement jusqu'à cinq ans. Le ratio coût-utilité dépasse alors les valeurs jugées acceptables chez les sujets à risque modéré. Par contre, le ratio est acceptable pour les personnes à risque élevé de récidive. Ainsi, l'imatinib, en traitement adjuvant d'un an, satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette dernière population.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé l'ajout d'une indication reconnue pour Gleevec^{MC} pour le traitement adjuvant d'une TSGI. De plus, dans un objectif d'arrimage avec la nouvelle indication, il a recommandé de modifier l'indication reconnue de Gleevec^{MC} pour le traitement d'une TSGI inopérable, récidivante ou métastatique. Les indications reconnues sont les suivantes :

- ♦ **pour le traitement adjuvant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec présence du récepteur c-kit (CD117) qui, à la suite d'une résection complète, présente un risque élevé de récidive selon la classification publiée en 2006 par Miettinen ;**

L'autorisation est pour la dose quotidienne de 400 mg pour une durée de 12 mois.

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

L'autorisation initiale est pour la dose quotidienne de 400 mg pour une durée de 6 mois. **Pour les personnes dont la récidive est apparue pendant un traitement adjuvant avec l'imatinib, l'autorisation initiale pourra être pour une dose quotidienne allant jusqu'à 800 mg.**

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie.

Les autorisations seront données pour des périodes de 6 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et coll.** Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104.
- **Miettinen M et Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2): 70-83.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

IRESSA

OCTOBRE 2010 – CANCER DU POUMON

Marque de commerce: Iressa

Dénomination commune: Gefitinib

Fabricant: AZC

Forme: Comprimé

Teneurs: 250 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le gefitinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il a une activité antitumorale sur les tumeurs présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR. Il est indiqué « pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique et présentant une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ». Actuellement, le traitement de cette pathologie est constitué d'une chimiothérapie à base de sels de platine en association avec la gemcitabine (Gemzar^{MC} et autres), le paclitaxel (Taxol^{MC} et autres) ou la vinorelbine (Navelbine^{MC} et autres).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte et contrôlée (Mok 2009), a été réalisée en Asie chez 1 217 personnes, ayant peu ou jamais fumé, atteints d'un adénocarcinome pulmonaire avancé ou métastatique. Le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du gefitinib à celles de l'association carboplatine/paclitaxel. Le critère de non-infériorité s'applique à la survie sans progression. Dans le cas où le critère de la non-infériorité est rencontré, la supériorité est évaluée. Les principaux résultats sont les suivants :

- le pourcentage de sujets ayant une survie sans progression à un an est plus élevé avec le gefitinib qu'avec le traitement comparateur (24,9 % contre 6,7 %) pour un rapport de risques instantanés (RRI) de 0,74 (IC95 % : 0,65 à 0,85) ; le gefitinib satisfait donc aux critères de la non-infériorité et de la supériorité ;
- la survie sans progression est de 5,7 mois dans le groupe recevant le gefitinib et de 5,8 mois dans le groupe recevant l'association carboplatine/paclitaxel ;
- la survie globale est similaire dans les deux groupes (18,6 mois contre 17,3 mois) pour un RRI de 0,91 (IC95 % : 0,76 à 1,10) ;
- la qualité de vie a été mesurée chez 95 % de la population à l'étude. Les résultats obtenus à l'aide des échelles de mesure *Total-Fact-L* et *TOI* sont en faveur du gefitinib et sont statistiquement significatifs ;
- le pourcentage de personnes qui cessent leur traitement en raison des effets indésirables est plus élevé dans le groupe recevant l'association carboplatine/paclitaxel.

Une analyse des résultats par sous-groupes selon la mutation EGFR a été réalisée. Elle concerne les 437 sujets dont la mutation EGFR a été déterminée. Les résultats obtenus chez les personnes sans la mutation EGFR sont en défaveur du gefitinib. Les résultats concernant les sujets dont la tumeur présente la mutation EGFR sont les suivants :

- la survie sans progression est de 9,5 mois dans le groupe recevant le gefitinib et de 6,3 mois dans le groupe recevant l'association carboplatine/paclitaxel (RRI : 0,48 ; IC95 % : 0,36 à 0,64). Le gefitinib satisfait donc aux critères de non-infériorité et de supériorité ;
- le pourcentage de réponses complètes et partielles est plus élevé dans le groupe recevant le gefitinib (71,2 % contre 47,3 %, $p < 0,001$).

Un deuxième essai randomisé, ouvert et contrôlé (Maemondo 2010) a été réalisé chez 230 sujets atteints d'un CPNPC présentant la mutation EGFR. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité du gefitinib à celles de l'association carboplatine/paclitaxel. Les résultats sont les suivants :

- la survie sans progression est plus longue dans le groupe gefitinib qu'avec le traitement comparateur (10,8 mois contre 5,4 mois) pour un RRI de 0,30 (IC95 % : 0,22 à 0,41) ;

- la survie globale n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes (30,5 mois contre 23,6 mois, $p = 0,31$);
- le pourcentage de réponses complètes et partielles est de 73,7 % avec le gefitinib et il est de 30,7 % avec le traitement comparateur ($p < 0,001$).

Les résultats des études concernant la survie globale s'expliquent probablement par les traitements subséquents reçus par l'ensemble des individus ainsi que par un manque de puissance des études. Le Conseil est d'avis que, dans ce cas, les données ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'effet du gefitinib sur la survie globale. La survie sans progression peut, dans certains contextes cliniques, être considérée plus pertinente.

Les données démontrent que le gefitinib prolonge la survie sans progression de trois à cinq mois, en première intention de traitement, chez les sujets atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique présentant la mutation EGFR, comparativement à ceux traités avec l'association carboplatine/paclitaxel. Ces résultats découlent de deux essais cliniques de bonne qualité méthodologique car, notamment dans l'étude de Maemondo, la survie sans progression a été déterminée par des évaluateurs externes. La symptomatologie des individus est améliorée. Cela est appuyé par les résultats sur la qualité de vie et ceux sur le pourcentage de réponse. De plus, le gefitinib est moins toxique. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, le Conseil reconnaît que le gefitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique en traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique présentant la mutation EGFR.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût pour 21 jours de traitement avec le gefitinib est de 1 539\$. Ce coût est plus élevé que celui des traitements comparateurs, qui varie de 100\$ à 600\$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité comparant le gefitinib à l'association carboplatine/paclitaxel et à d'autres associations de chimiothérapie a été évaluée. Cette étude est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de cinq ans. Les données d'efficacité proviennent de l'étude de Mok et d'une comparaison mixte (*mixed-treatment comparaison*) non publiée. Le modèle ne considère pas les données de l'étude de Maemondo.

Le Conseil considère que cette analyse est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut cependant un gain de survie, lequel n'est pas démontré. Le ratio qui en découle est très élevé. Considérant l'incertitude sur la survie globale, le gain de survie a été diminué par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel dans une analyse de sensibilité. De plus, le scénario considéré par le Conseil incorpore le coût du test de dépistage de la mutation EGFR. Il en résulte que la valeur du ratio coût-utilité du gefitinib est supérieure à ce qui est généralement accepté par le Conseil. Celui-ci tire des conclusions similaires comparativement aux autres associations de chimiothérapie considérées. Ainsi, le gefitinib ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

La formulation orale du gefitinib lui confère un avantage par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel, qui est administrée le premier jour de chaque cycle de 21 jours par perfusion intraveineuse. Le traitement avec le gefitinib permettrait de réduire les déplacements et le temps passé à la clinique d'oncologie pour recevoir le traitement intraveineux. Ces déplacements et le temps passé à la clinique d'oncologie ont des conséquences sur la personne atteinte de la maladie et son entourage. De plus, l'usage du gefitinib permettrait une meilleure utilisation des ressources humaines et hospitalières. Cependant, le Conseil est d'avis que ces éléments ont un poids insuffisant pour contrebalancer un ratio coût-utilité aussi élevé.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Iressa^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et coll.** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
- **Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, et coll.** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.

Note: D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

JANUVIA

OCTOBRE 2010 - DIABÈTE DE TYPE 2

Marque de commerce : Januvia
Dénomination commune : Sitagliptine
Fabricant : Merck
Forme : Comprimé
Teneur : 100 mg

Modification d'une indication reconnue par le Conseil – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La sitagliptine est un antidiabétique oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Son effet sur la glycémie résulte de l'augmentation des sécrétines actives qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la production de glucagon. Elle est indiquée, entre autres, en monothérapie « [...] chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance ». Elle est actuellement inscrite sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, en association avec la metformine, selon certaines conditions. Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement du diabète de type 2.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Efficacité comparative de la sitagliptine et du placebo

L'efficacité de la sitagliptine en monothérapie a déjà été évaluée par le Conseil. Les résultats des études de Raz (2006) et d'Aschner (2006) démontrent que la sitagliptine réduit de façon statistiquement significative les principaux paramètres glycémiques jusqu'à 24 semaines comparativement au placebo. Toutefois, il est observé que l'effet sur la glycémie plafonne après 12 semaines de traitement et tend à diminuer avec le temps.

Efficacité comparative de la sitagliptine et de la metformine

Un essai clinique randomisé de non-infériorité (Ashner 2010) compare l'efficacité de la sitagliptine à celle de la metformine. À 24 semaines, on observe les résultats suivants par rapport aux valeurs de base :

- l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est réduite de 0,43 % chez les individus recevant la sitagliptine et elle est réduite de 0,57 % chez ceux recevant la metformine ;
- la glycémie à jeun est réduite de 0,6 mmol/l dans le groupe recevant la sitagliptine, alors que dans le groupe recevant la metformine, elle est réduite de 1,1 mmol/l, soit une différence de 0,5 % (IC95 % : 0,3 mmol/l à 0,6 mmol/l) ;
- la proportion de patients qui atteint la cible d'HbA_{1c} de moins de 7 % est de 69 % pour la sitagliptine et de 76 % pour la metformine, soit une différence de -7,1 % (IC95 % : -12,9 % à -1,2 %).

La différence dans la diminution moyenne d'HbA_{1c} entre les deux groupes est de 0,14 % (IC95 % : 0,06 % à 0,21 %) en faveur de la metformine. La sitagliptine satisfait donc au critère de non-infériorité. De plus, le Conseil a eu accès à des données de prolongation à 52 semaines de l'étude d'Aschner (2006) qui tendent à démontrer une stabilité de l'effet hypoglycémiant de la sitagliptine à moyen terme.

Efficacité comparative de la sitagliptine et des thiazolidinediones (TZD)

La méta-analyse de Chapell (2009) porte sur l'efficacité différentielle de la sitagliptine et des TZD. À cette fin, des comparaisons indirectes provenant de 23 études randomisées et contrôlées avec placebo ont été retenues. La durée du traitement variait de 8 semaines à 48 semaines. On observe une différence moyenne ajustée par rapport aux valeurs de base :

- de l'HbA_{1c} de 0,01 % (IC95 % : -0,21 % à 0,22 %) lorsque la sitagliptine est comparée à la pioglitazone ;
- de l'HbA_{1c} de 0,12 % (IC95 % : -0,09 % à 0,34 %) lorsque la sitagliptine est comparée à la rosiglitazone.

Il en ressort qu'aucune différence significative n'a été constatée quant à l'efficacité hypoglycémisante de la sitagliptine et des TZD lorsque les résultats sont ajustés par rapport aux mesures de base de l'HbA_{1c}.

En résumé, ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique par le Conseil. Aujourd'hui encore, les paramètres intermédiaires sur le contrôle glycémique sont les mesures privilégiées dans les études alors qu'il semble y avoir un intérêt grandissant pour des objectifs cliniques. L'ensemble des données démontre que la sitagliptine en monothérapie permet d'améliorer les valeurs glycémiques. Ainsi, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de la sitagliptine utilisée seule pour le traitement du diabète de type 2.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel d'un traitement avec la sitagliptine est de 77\$, à raison d'une dose de 100 mg une fois par jour. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui de la metformine et de toutes les sulfonylurées inscrites sur les listes de médicaments ; il est généralement supérieur à celui des TZD.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse coût-utilité reposant sur le modèle de l'étude UKPDS (Clarke 2004) a été évaluée. Elle compare l'emploi en monothérapie de la sitagliptine à celui de la pioglitazone 30 mg. Cette étude est effectuée selon la perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel à vie. Les données d'efficacité de la sitagliptine et de la pioglitazone proviennent de la méta-analyse de Chapell.

Cette analyse est de bonne qualité méthodologique et la valeur du ratio obtenu s'avère acceptable. Le Conseil est d'accord avec l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre la sitagliptine et la pioglitazone. De plus, il est d'avis que l'incidence d'insuffisance cardiaque et de gain pondéral est plus élevée avec la pioglitazone. Par contre, considérant des parts de marché plus élevées de la version générique de pioglitazone, le ratio est sous-estimé. Néanmoins, considérant l'ensemble de ces éléments, la sitagliptine est jugée comme étant une option coût-efficace par rapport à son comparateur dans cette indication.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de modifier l'indication reconnue de Januvia^{MC} afin d'y inclure l'usage de la monothérapie :

- ♦ pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 :
 - en monothérapie lorsque la metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées ;
ou
 - en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace ;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et coll.** Williams-Herman DE for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2006); 29: 2632-7.
- **Aschner P, Katzeff HL, Guo H, et coll.** Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 252-61.
- **Chapell R, Gould AL, Alexander CM.** Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazone and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009, 11: 1009-16.
- **Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et coll.** A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no.68). *Diabetologia* 2004; 47: 1747-59.
- **Raz I, Hanefeld M, Xu L, et coll.** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-71.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

LOTEMAX

OCTOBRE 2010 - TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION POST CHIRURGIE DE LA CATARACTE

Marque de commerce : Lotemax

Dénomination commune : Lotéprednol

Fabricant : Bausch & Lomb

Forme : Suspension ophtalmique

Teneur : 0,5%

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lotéprednol est un corticostéroïde ophtalmique à base d'ester, indiqué pour « le traitement de l'inflammation postopératoire après une chirurgie de la cataracte ». La structure chimique du lotéprednol est semblable à celle de la prednisolone. Cette formulation permet la transformation plus rapide du principe actif en métabolite inactif, ce qui limiterait l'absorption systémique du médicament. Plusieurs corticostéroïdes ophtalmiques sont inscrits sur les listes de médicaments.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Un essai randomisé et contrôlé (Novack 1999) compare l'efficacité anti-inflammatoire ainsi que l'augmentation de la pression intraoculaire chez des individus traités avec le lotéprednol ou l'acétate de prednisolone 1 % chez 245 sujets présentant une uvéite. Cet essai regroupe deux études ayant le même devis, mais les posologies utilisées et la durée du traitement diffèrent dans les deux études. L'objectif principal est de comparer le pourcentage de personnes dont le score d'inflammation atteint zéro à la fin du traitement. Les principaux résultats sont les suivants :

- la proportion de personnes dont le score atteint zéro est de 74 % dans le groupe traité avec le lotéprednol contre 88 % dans le groupe recevant la prednisolone (différence de proportion: -14 %, IC95 %: -33,2 % à 5,2 %) cette différence n'est pas statistiquement significative dans la première étude ;
- la proportion de personnes dont le score atteint zéro est de 72 % dans le groupe traité avec le lotéprednol contre 87 % dans le groupe recevant la prednisolone (différence de proportion: -15 %, IC95 %: -27,1 % à -2,7 %), dans l'autre étude.

L'uvéite étant une condition caractérisée par une inflammation importante, le Conseil juge qu'il s'agit d'une indication adéquate pour évaluer les bénéfices anti-inflammatoires du lotéprednol. Toutefois, certaines limites méthodologiques sont présentes dans cette étude. En effet, on ne peut confirmer que le degré d'inflammation oculaire est similaire entre les groupes en début de traitement, car cette mesure n'est pas précisée. De plus, les posologies utilisées ne correspondent pas tout à fait à la réalité clinique, puisque la fréquence d'utilisation diminue progressivement. Par ailleurs, les résultats des études sont discordants quant à l'effet anti-inflammatoire du lotéprednol. Finalement, bien que l'uvéite permette d'évaluer les bénéfices anti-inflammatoires du lotéprednol, il est toutefois difficile de conclure quant à l'effet de ce médicament sur la pression intraoculaire. Il est à noter que l'inflammation influence cette dernière.

L'essai de White (2008) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du lotéprednol 1 % à celles de la dexaméthasone 0,1 %, tous deux associés à la tobramycine 0,3 %, dans le traitement d'une blépharokératoconjonctivite. Après 15 jours de traitement, les résultats de cette étude démontrent la non-infériorité du lotéprednol comparativement à la dexaméthasone sur le potentiel anti-inflammatoire. Toutefois, le Conseil a noté la présence de limites méthodologiques. En effet, le diagnostic de blépharokératoconjonctivite inclut plusieurs conditions pour lesquelles le degré d'inflammation est variable et insuffisamment documenté. Par ailleurs, bien que les résultats préliminaires semblent prometteurs sur la pression intraoculaire, la durée de traitement apparaît insuffisante pour statuer sur l'effet moindre du lotéprednol sur cette dernière.

L'essai de Holzer (2002) porte sur 60 sujets nécessitant une chirurgie de la cataracte. L'objectif de cette étude est de comparer la puissance anti-inflammatoire du lotéprednol à celle d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le kétorolac. Le Conseil est d'avis que le kétorolac n'est pas un comparateur adéquat, puisque les AINS ne font pas partie des traitements de base dans cette indication en raison de leur effet anti-inflammatoire jugé plus faible que celui des corticostéroïdes.

À la lumière des données étudiées, le Conseil considère qu'il n'a toujours pas une démonstration claire de l'efficacité anti-inflammatoire du lotéprednol par rapport à celle des autres corticostéroïdes ophtalmiques. En conséquence, il ne peut pas situer l'efficacité et la puissance anti-inflammatoire de ce produit par rapport à celles de ses comparateurs.

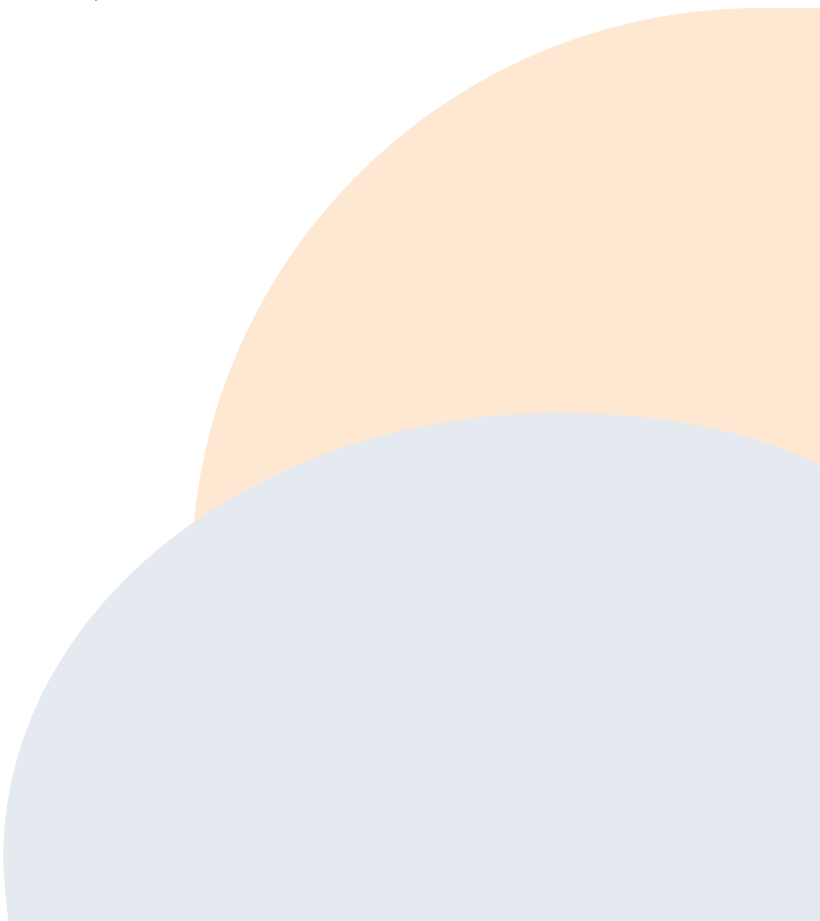
CONCLUSION

Le Conseil a recommandé de nouveau de ne pas inscrire Lotemax^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Holzer MP, Solomon KD, Sandoval HP, et coll.** Comparison of ketorolac tromethamine 0,5% and loteprednol etabonate 0,5% for inflammation after phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2002 ; 28: 93-9.
- **Novack GD, Crockett RS, Howes J.** Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1999 ; 127: 537-44.
- **White EM, Macy JI, Bateman KM, et coll.** Comparison of the safety and efficacy of loteprednol 0,5%/tobramycin 0,3% with dexamethasone 0,1%/tobramycin 0,3% in the treatment of blepharokeratoconjunctivitis. Curr Med Res Opin 2008 ; 24(1): 287-96.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



LUVERIS

OCTOBRE 2010 - PROCRÉATION ASSISTÉE

Marque de commerce : Luveris

Dénomination commune : Lutropine alpha

Fabricant : Serono

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneur : 75 UI

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lutropine alpha est une hormone lutéinisante humaine recombinée de la classe des gonadotrophines. Elle est actuellement la seule préparation qui contient uniquement l'hormone lutéinisante (LH). Elle est indiquée « comme traitement d'association avec Gonal-f^{MC} pour la stimulation du développement folliculaire chez la femme infertile atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique et présentant une carence majeure en LH (LH < 1,2 UI/l) ». Les gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}) ou la gonadoreline (Lutrepulse^{MC}) peuvent être également utilisées pour cet usage et sont inscrites comme médicaments d'exception pour une activité de procréation assistée chez la femme.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Hypogonadisme hypogonadotrophique

L'étude ouverte et randomisée de O'Dea (2008) a pour but d'évaluer plusieurs doses de lutropine afin d'induire l'ovulation chez des femmes hypogonadotrophiques et d'évaluer son innocuité, lorsqu'elle est associée à la follitropine alpha. L'étude compte 40 femmes et, parmi celles-ci, seulement 34 femmes veulent concevoir. Le paramètre principal d'évaluation est le développement folliculaire. Les grossesses, un paramètre secondaire de l'étude, sont rapportées pour 12 femmes :

- quatre grossesses sont survenues dans le groupe recevant la follitropine seule ;
- huit grossesses se répartissent ainsi selon la dose de lutropine reçue en plus de la follitropine : une grossesse pour la dose de 25 UI, quatre pour la dose de 75 UI et trois pour la dose de 225 UI.

Par ailleurs, pour les 15 femmes de l'étude ayant une carence majeure en LH sérique (< 1,2 UI/l), le nombre de grossesses n'est pas mentionné. Le Conseil ne retient pas les résultats de cette étude puisqu'elle n'a pas la puissance nécessaire au regard des grossesses ou des naissances vivantes, ce qui ne permet pas de conclure à une efficacité supérieure de la combinaison. De plus, il est d'avis que le nombre de femmes ainsi que le nombre total de cycles évalués par l'étude de O'Dea sont insuffisants pour lui permettre d'apprécier adéquatement la valeur thérapeutique de la lutropine. Ainsi, les données soumises sont considérées insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de ce produit chez cette population.

Hypogonadisme normogonadotrophique

Le Conseil a répertorié une méta-analyse de la Collaboration Cochrane (Mochtar 2007) portant sur la comparaison entre l'efficacité de la lutropine ajoutée à une follitropine alpha par rapport à celle-ci utilisée seule, pour des techniques de procréation assistée, chez des femmes normogonadotrophiques. Sur la base des 14 études randomisées et contrôlées retenues, la conclusion des auteurs est qu'il n'y a pas de bénéfice à l'ajout de la lutropine à une follitropine alpha quant au nombre de grossesses.

Pour la plupart des études disponibles (Gómez-Palomares 2005, Lisi 2005, Pezzuto 2009), l'objectif est d'estimer l'ajout de la lutropine à la follitropine alpha (Gonal-f^{MC}) en comparaison avec l'utilisation de la follitropine seule. La population est constituée de femmes dont l'étiologie de l'infertilité est variée, notamment l'endométriase et des facteurs tubaires. Les résultats sur le paramètre principal d'évaluation, le recrutement d'ovocytes pour la fécondation *in vitro*, sont présentés après trois cycles. Bien que les résultats sur le nombre

de grossesses soient rapportés (Lisi, Pezzuto), ils le sont pour des paramètres d'évaluation secondaires, sur de petits nombres de femmes et pour des sous-groupes évalués *a posteriori* (Lisi). Une étude, celle de Pezzuto, arrive à un résultat significatif sur les grossesses cliniques, soit deux grossesses par rapport à neuf grossesses, dans le groupe recevant la combinaison. Ces données sont jugées insuffisantes par le Conseil puisque ce nombre est faible.

Ainsi, le Conseil est d'avis qu'il ne dispose toujours pas de données suffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de la lutropine, tant chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique que chez celles présentant de l'hypogonadisme normogonadotrophique. Le Conseil ne retient pas les résultats des études, puisque les grossesses, lorsqu'elles sont présentées, sont tirées de petites cohortes et n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique, ce qui ne permet pas de conclure à une efficacité de l'ajout de la lutropine associée à une follitropine par rapport à l'utilisation d'une follitropine seule.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a de nouveau recommandé de ne pas inscrire Luveris^{MC} sur les listes de médicaments, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Andrés L, et coll.** LH improves early follicular recruitment in women over 38 years old. *Reprod Bio Med Online* 2005; 11: 409-414.
- **Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, et coll.** Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicular stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83:309-15.
- **Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, et coll.** Recombinant Luteizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.
- **O'Dea L, O'Brien F, Currie K, et coll.** Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2785-93.
- **Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, et coll.** LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecological Endocrinology*, 2009; 1-7.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

MULTAQ

OCTOBRE 2010 - FIBRILLATION AURICULAIRE (FA)

Marque de commerce : Multaq
Dénomination commune : Dronédarone
Fabricant : SanofiAventis
Forme : Comprimé
Teneur : 400 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dronédarone est un antiarythmique de classe III, analogue de l'amiodarone. Elle est indiquée « pour le traitement des patients qui présentent ou qui ont déjà présenté une fibrillation auriculaire, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'affection cardiovasculaire attribuable à la fibrillation auriculaire ». Multaq^{MC} est le deuxième médicament approuvé pour la prévention des épisodes de fibrillation auriculaire (FA) après la flécaïnide (Tambocor^{MC} et autres), un antiarythmique de classe IC. La majorité des médicaments employés lors de FA ne sont pas officiellement reconnus par Santé Canada pour cette indication. C'est le cas de l'amiodarone (Cordarone^{MC} et autres) pour laquelle l'efficacité a toutefois été démontrée dans de nombreuses études.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, le Conseil a reconnu la valeur thérapeutique de la dronédarone sur la base des résultats des études ATHENA, ADONIS et EURIDIS. Les résultats de l'étude ATHENA démontrent un risque d'hospitalisation causée par un événement cardiovasculaire plus faible dans le groupe traité avec la dronédarone que dans le groupe recevant un placebo. Quant aux effets indésirables, les problèmes gastro-intestinaux ainsi que les problèmes cutanés ont été significativement plus importants avec la prise de dronédarone.

Depuis, l'étude DIONYSOS a été publiée. C'est la seule qui compare directement la dronédarone et l'amiodarone. Il s'agit d'un essai à double insu, qui randomise 504 sujets n'ayant jamais reçu d'amiodarone. L'objectif principal est d'évaluer le risque combiné de l'incidence de récurrence de FA ou l'arrêt de traitement lié à des effets indésirables. La durée médiane du suivi a été de 7 mois. Les résultats démontrent :

- un risque combiné de 75,1 % dans le groupe traité avec la dronédarone par rapport à 58,8 % dans le groupe recevant l'amiodarone, pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 1,59 (IC95 % : 1,28 à 1,98). Ce risque est principalement lié à la récurrence de FA;
- une proportion plus importante de récurrences de FA dans le groupe traité avec la dronédarone (63,5 %) par rapport au groupe recevant l'amiodarone (42,0 %).

Les résultats de l'étude DIONYSOS concordent avec les résultats observés au préalable dans la méta-analyse de Piccini (2009). Cette analyse, qui a recensé neuf études randomisées et contrôlées avec placebo, évalue la prévention des récurrences de FA avec l'amiodarone ou la dronédarone. Les résultats de la méta-analyse démontrent également une différence non significative de la mortalité lorsque ces deux anti-arythmiques sont comparés.

L'ensemble des données démontre que la dronédarone est plus efficace qu'un placebo pour prévenir les récurrences de FA ainsi que pour réduire les hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire. Cependant, le Conseil déplore l'absence de données comparant l'amiodarone à la dronédarone pour les hospitalisations liées à des événements cardiovasculaires, d'autant plus que l'étude DIONYSOS vient confirmer que l'amiodarone est plus efficace que la dronédarone pour prévenir les récurrences de FA. En effet, les hospitalisations seraient un meilleur indicateur de la morbidité cardiovasculaire que la récurrence de FA. Considérant la démonstration des bénéfices de la dronédarone sur la réduction des hospitalisations causées par un événement cardiovasculaire, le Conseil maintient sa reconnaissance d'une valeur thérapeutique pour la dronédarone.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût mensuel du traitement avec la dronedarone est plus élevé que le coût mensuel avec l'amiodarone, qui varie de 31 \$ à 62 \$ selon la dose utilisée.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité non publiée évalue l'efficacité de la dronedarone comparativement à l'amiodarone sur le plan des hospitalisations causées par des événements cardiovasculaires évités chez les patients atteints de FA. Cette étude est effectuée selon la perspective d'un ministère de la santé et sur un horizon temporel de 22 mois. Les données d'efficacité sur les hospitalisations causées par des événements cardiovasculaires proviennent de l'étude ATHENA, à laquelle un groupe recevant de l'amiodarone a été intégré.

Selon le Conseil, les résultats d'efficacité de l'amiodarone sont clairement sous-estimés. Ainsi, il ne retient pas les conclusions de l'étude pharmacoéconomique qui reposent sur ces données. Sur la base des informations dont il dispose, le Conseil ne peut justifier un coût de traitement supérieur pour la dronedarone comparativement à l'amiodarone. En conséquence, il juge que la dronedarone ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la FA.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de nouveau de ne pas inscrire Multaq^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Holnloser SH, Harry J, Crijns GM, et coll. (ATHENA).** Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009 ; 360(7): 668-78.
- **Le Heusey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et coll.** A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 ; 21(6): 597-605.
- **Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et coll.** Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54(12): 1089-95.
- **Singh, BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et coll. (EURIDIS and ADONIS).** Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Eng J Med* 2007 ; 357(10): 987-99.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

NORDITROPIN SIMPLEXX

OCTOBRE 2010 - RETARD DE CROISSANCE DÙ À UNE SÉCRÉTION INSUFFISANTE DE L'HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT

Marque de commerce : Norditropin SimpleXx

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Solution injectable

Teneur : 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Norditropin SimpleXx^{MC} est une hormone de croissance, la somatotrophine, produite par une technologie recombinante de l'ADN, en une séquence identique à l'hormone de croissance humaine. Santé Canada a approuvé la mise en marché de Norditropin SimpleXx^{MC} « pour traiter le retard de croissance chez l'enfant atteint d'un déficit endogène somatotrope ». Quatre différentes hormones de croissance recombinantes humaines sont inscrites à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments : Humatrope^{MC}, Omnitrope^{MC}, Nutropin^{MC} et Nutropin Aq^{MC} ainsi que Saizen^{MC}.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude de Cohen (2002) est un essai clinique à devis ouvert, randomisé, évaluant 111 enfants dont l'âge moyen est de 7,8 ans et qui présentent un déficit en hormone de croissance. Les sujets sont répartis de façon aléatoire dans trois groupes devant recevoir chacun une dose différente de Norditropin SimpleXx^{MC} (soit la dose faible de 0,025 mg/kg/jour, la dose moyenne de 0,05 mg/kg/jour ou la dose élevée de 0,1 mg/kg/jour). Il n'y a pas de groupe placebo et l'étude vise à évaluer l'effet de doses supérieures à celles généralement recommandées. Le paramètre principal est la variation de la taille mesurée à deux ans. Les résultats de cette étude démontrent que :

- des gains de taille par rapport à la taille initiale sont notés pour les trois doses ; la dose faible est moins efficace que les doses plus élevées ($p < 0,01$) ;
- une augmentation de la vitesse de croissance est démontrée pour les trois doses ; les doses moyenne et élevée entraînent les plus fortes hausses, en particulier la première année ;
- les taux sériques des marqueurs de croissance, dont l'IGF-1 (*insulin-like growth factors*) augmentent, notamment avec les doses les plus fortes.

La seconde étude (Cohen 2007) vise à évaluer la réponse de croissance à un traitement par Norditropin SimpleXx^{MC} dont l'ajustement posologique s'effectue en fonction de la concentration sérique d'IGF-1. La présence d'un déficit en hormone de croissance n'était pas exigée pour l'inclusion. Les sujets ont reçu des doses variant de 0,04 mg/kg/jour à 0,09 mg/kg/jour. Notons que les résultats ne sont pas rapportés séparément pour les enfants qui ont réellement un déficit en hormone de croissance. Ainsi, les résultats de l'essai de Cohen (2007) ne peuvent pas être généralisés à cette clientèle. De plus, il s'agit d'une étude ouverte dont les sujets perdus de vue sont nombreux.

Les deux études évaluées portent sur la relation dose-réponse de Norditropin SimpleXx^{MC} et l'optimisation des doses en fonction de la mesure de marqueurs sériques liés à la croissance, particulièrement les IGF. L'essai de Cohen (2002) permet de valider l'utilisation de doses plus élevées chez des enfants prépubères qui nécessitent un remplacement en hormone de croissance. Il ne permet pas de juger de la valeur thérapeutique de Norditropin SimpleXx^{MC}, puisqu'aucun comparateur actif n'est présent dans cette étude, bien que plusieurs somatotrophines recombinantes soient disponibles. Ces données sont requises pour conclure à une efficacité différentielle. Le Conseil juge ainsi que les données actuelles sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de Norditropin SimpleXx^{MC}.

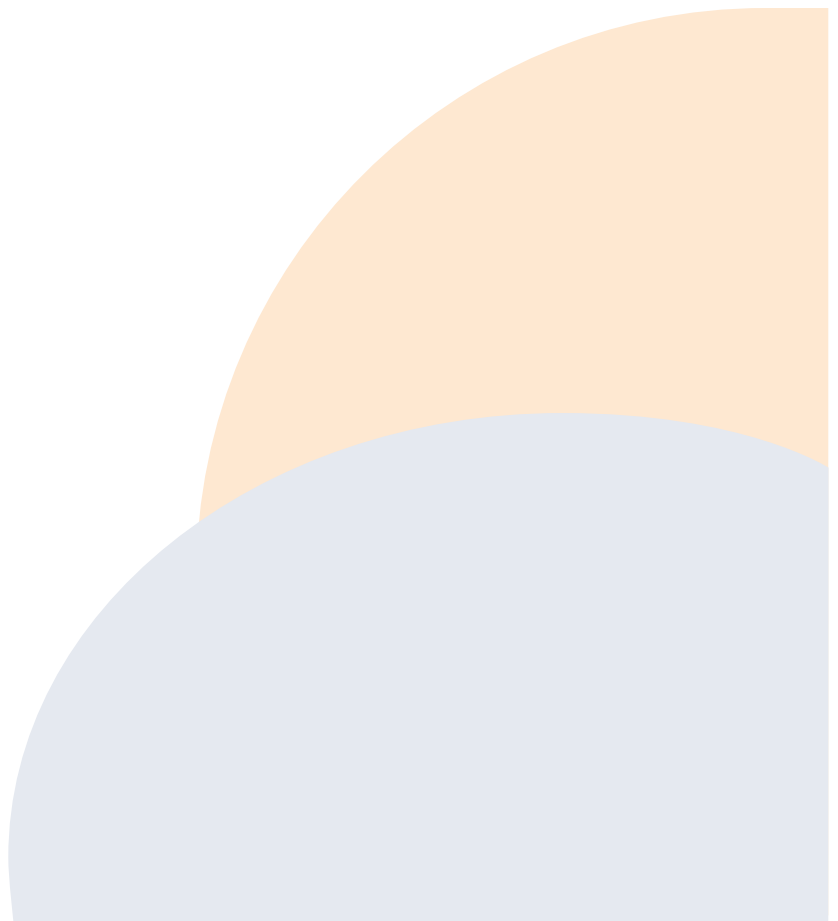
CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Norditropin SimpleXx^{MC}, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et coll.** Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87: 90-8.
- **Cohen P, Rogol AD, Howard CP, et coll.** Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92: 2480-6.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



PREMARIN

OCTOBRE 2010 - SOULAGEMENT DES SYMPTÔMES DE LA MÉNOPAUSE

Marque de commerce : Premarin

Dénomination commune : Estrogènes conjugués biologiques

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneur : 0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes qui peuvent être produits de façon chimique ou qui sont dérivés de sources végétales ou animales. Ces agents sont utilisés en guise d'hormonothérapie de remplacement, pour des femmes ménopausées. En vertu de la réglementation canadienne, les comprimés d'estrogènes conjugués doivent contenir des proportions particulières de sulfate d'œstrone sodique, de sulfate d'équiline sodique et de sulfate de 17alpha-dihydroéquiline. Les estrogènes conjugués biologiques, aussi appelés estrogènes équins, tels que Premarin^{MC}, contiennent des substances bioactives supplémentaires. Premarin^{MC} a été retiré des listes en avril 2010 à la suite d'une hausse de prix jugée déraisonnable. Les options de traitement par voie orale actuellement inscrites aux listes de médicaments sont les estrogènes conjugués synthétiques (C.E.S.^{MC}) et l'estradiol (Estrace^{MC}). De plus, des produits d'hormonothérapie de remplacement sont actuellement inscrits aux listes, à la section des médicaments d'exception, avec une indication reconnue (timbres transdermiques et gel cutané).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

À la suite du retrait d'avril 2010, le Conseil a réévalué Premarin^{MC} ainsi que l'ensemble des données scientifiques sur les estrogènes. Pour l'évaluation comparative des différents estrogènes administrés par voie orale, en lien avec le soulagement des symptômes ménopausiques, le Conseil a retenu la méta-analyse de la Collaboration Cochrane (MacLennan 2004). Cette méta-analyse, qui inclut principalement des études menées sur l'estradiol (23 comparaisons) et sur les estrogènes conjugués biologiques (9 comparaisons), permet de conclure que tous les types d'estrogènes réduisent significativement la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur et de la sudation nocturne comparativement au placebo. L'absorption des estrogènes oraux variant d'une femme à l'autre et la réponse thérapeutique étant individuelle, la dose d'estrogènes doit être adaptée selon la réponse clinique (MacLennan). Cependant, selon les différentes données disponibles, il est suggéré d'avoir recours à la plus faible dose possible d'estrogènes qui permette d'atteindre l'objectif thérapeutique (SOGC 2009, NAMS 2010). Par faible dose d'estrogènes, on entend 0,3 mg d'estrogènes conjugués ou 0,5 mg d'estradiol.

En ce qui a trait à la prévention de l'ostéoporose, la revue systématique et méta-analyse de Wells (2002) révèle que l'estradiol et les estrogènes conjugués biologiques augmentent la densité minérale osseuse de façon similaire. Par ailleurs, l'ensemble de la preuve répertoriée, à savoir trois revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (Torgerson 2001, Wells 2002, Farquhar 2009), ainsi que deux études observationnelles (Randell 2002, Vestergaard 2006), permet de conclure que tous les estrogènes sont efficaces pour réduire le risque de fractures vertébrales et non-vertébrales. Cela corrobore les effets des estrogènes conjugués biologiques observés dans l'étude Women's Health Initiative (WHI, Rossouw 2002). L'hormonothérapie s'avère un choix raisonnable pour la prévention de la perte osseuse et des fractures (SOCG). Toutefois, elle n'est plus recommandée comme traitement de première intention pour prévenir et traiter l'ostéoporose en raison de ses risques, d'abord mis en lumière dans l'étude WHI (Kanis 2008). Le Conseil constate aussi qu'aucun essai portant sur les effets de l'estrogénothérapie à faible dose quant à la réduction du risque de fractures n'a encore été mené.

Le Conseil a aussi revu la place de l'estrogénothérapie administrée par voie transdermique. Selon les données actuelles, il apparaît que l'emploi de la voie transdermique serait associé à un risque thromboembolique

moins (Wu 2005, Canonico 2007 et 2008, Sare 2008, Renoux 2010). Cependant, le Conseil note que, pour l'estrogénothérapie transdermique, l'évaluation du risque provient exclusivement de données d'études observationnelles alors que, pour les estrogènes oraux, le risque thromboembolique a aussi été évalué lors d'essais randomisés et contrôlés. Selon le North American Menopause Society, il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire clairement établi associé à une voie d'administration ou à une autre.

Le Conseil retient que l'hormonothérapie est toujours considérée comme étant l'approche thérapeutique la plus efficace pour la prise en charge des symptômes ménopausiques. Le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée ou grave demeure sa principale indication. Dans sa revue de la documentation scientifique, le Conseil n'a trouvé aucun essai comparatif qui mette en lumière des différences entre l'ensemble des estrogènes oraux, dont les estrogènes conjugués biologiques, sur les paramètres cliniques d'innocuité. Le Conseil réitère qu'il reconnaît l'efficacité de Premarin^{MC} au même titre que celle des autres estrogènes oraux pour soulager les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause et pour prévenir l'ostéoporose liée à une carence estrogénique.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût d'un traitement de 28 jours avec Premarin^{MC} est de 7,84\$ pour chacune des teneurs. À l'exception de la plus forte teneur, ce coût est supérieur à celui de tous les estrogènes oraux inscrits sur les listes de médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, considérant que l'ensemble des estrogènes oraux apportent des bénéfices équivalents, une analyse de minimisation des coûts est réalisée. La comparaison du coût de traitement avec Premarin^{MC} à celui des autres estrogènes oraux est basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour les trois mois suivant le retrait des comprimés de Premarin^{MC} de la *Liste de médicaments*. Or, le coût de traitement pour 28 jours avec Premarin^{MC} de 7,84\$ est supérieur au coût moyen pondéré des estrogènes oraux, qui est estimé à 4,58\$. Ainsi, le Conseil juge que Premarin^{MC} ne constitue pas une option coût-efficace par rapport à ses comparateurs.

CONCLUSION

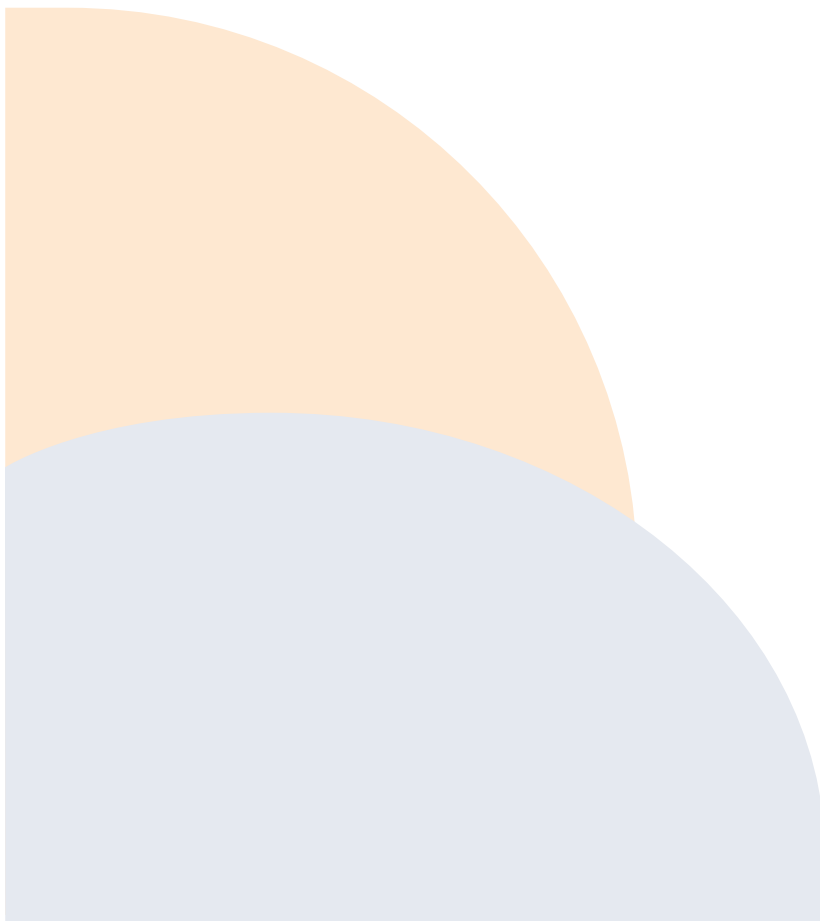
En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé le maintien de la décision de ne pas réinscrire Premarin^{MC}, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et coll.** Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 ; 115(7): 840-5.
- **Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et coll.** Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 336(7655): 1227-31.
- **Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et coll.** Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 2: CD004143.
- **Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et coll.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008 ; 19(4): 399-428.
- **MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et coll.** Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 ; 4 (CD002978).
- **North American Menopause Society (NAMS).** Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010 ; 17(1): 25-54.
- **Randell KM, Honkanen RJ, Kröger H, et coll.** Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2002 ; 17(3): 528-33.
- **Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S.** Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8(5): 979-86.
- **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et coll.** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288(3): 321-33.

- **Sare GM, Gray LJ, Bath PM.** Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2008 Aug;29(16): 2031-41.
- **Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; (1 Suppl 1): S34-41.
- **Torgerson DJ, Bell-Syer SE.** Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *Jama.* 2001 Jun 13; 285(22):2891-7.
- **Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.** Fracture reducing potential of hormone replacement therapy on a population level. *Maturitas.* 2006(of Publication: 20 Jun 2006):54(3)(pp 285-93), 2006.
- **Wells G, Tugwell P, Shea B, et coll.** Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 529-39.
- **Wu O.** Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender Medicine* 2005; 2: S18-S27.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.





PREZISTA

OCTOBRE 2010 - INFECTION PAR LE VIH CHEZ L'ENFANT

Marque de commerce : Prezista
Dénomination commune : Darunavir
Fabricant : J.O.I.
Forme : Comprimé
Teneur : 75 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le darunavir (Prezista^{MC}) est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP) qui bloque la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il est indiqué chez des adultes n'ayant jamais été traités auparavant et chez ceux préalablement traités n'ayant pas répondu à une thérapie antérieure aux antirétroviraux. Son utilisation est maintenant reconnue « chez les patients pédiatriques de 6 ans ou plus ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ». La posologie recommandée varie selon le poids et le produit s'administre avec une faible dose de ritonavir pour potentialiser la cinétique du darunavir. D'autres IP prescrits aux enfants infectés par le VIH et n'ayant jamais été traités auparavant sont inscrits sur les listes de médicaments comme : l'association lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MC}), le fosamprénavir (Telzir^{MC}), le nelfinavir (Viracept^{MC}) et l'atazanavir (Reyataz^{MC}). S'ajoute un inhibiteur de fusion, l'enfuvirtide (Fuzeon^{MC}), qui est indiqué pour les enfants préalablement traités aux antirétroviraux.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les recommandations sur la thérapie antirétrovirale hautement active pour l'usage pédiatrique reposent sur les résultats d'études de cohorte (Welch 2009). Certaines ont clairement établi les bénéfices de ces thérapies chez les enfants infectés par le VIH en l'absence d'essais comparatifs directs. De plus, la valeur des thérapies antirétrovirales chez les enfants s'appuie sur l'extrapolation des résultats des études menées auprès des adultes et sur les opinions d'experts.

L'association darunavir/ritonavir administrée aux enfants présentant une résistance aux antirétroviraux n'a pas fait l'objet d'études de comparaison directe. Seule l'étude DELPHI, un essai non comparatif ouvert, évalue le darunavir 75 mg chez les enfants préalablement traités et en échec virologique. L'étude comporte deux parties, la première (n = 44) vise à déterminer un schéma posologique pédiatrique pour l'association darunavir/ritonavir en fonction du poids, ainsi qu'à en démontrer l'efficacité immuno-virologique et l'innocuité à deux semaines. La seconde partie (n = 80) évalue, à 24 semaines et à 48 semaines, l'efficacité immuno-virologique et l'innocuité aux doses sélectionnées à la première partie. Les résultats à 48 semaines sont décrits dans la publication de Blanche (2009).

Les enfants de 6 ans à 11 ans (n = 24) et les adolescents de 12 ans à 17 ans (n = 56) inclus dans l'étude DELPHI présentent un stade avancé de l'infection par le VIH et en souffrent depuis en moyenne 11 ans. Tous ont été traités préalablement par trois antirétroviraux et 78 % des sujets présentent au moins une mutation primaire de résistance aux IP.

Les résultats de la première partie de l'étude DELPHI révèlent que les paramètres pharmacocinétiques de l'association darunavir/ritonavir rapportés dans les deux groupes pédiatriques atteignent les valeurs moyennes cibles, qui doivent se situer entre 80 % et 130 % des valeurs observées chez l'adulte. Les résultats de la seconde partie révèlent :

- une diminution de la charge virale de plus de 1 log₁₀ par rapport aux valeurs initiales, chez 74 % des patients à 24 semaines et chez 65 % des patients à 48 semaines ;
- une plus faible proportion de sujets immunodéprimés comparativement aux valeurs initiales : taux de

lymphocytes CD4 inférieur à 15 % à 48 semaines (17 % contre 40 %) et décompte de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules/l (14,1% contre 31,3%);

- une charge virale inférieure à 50 copies/ml chez 50,0 % des patients à la 24^e semaine et chez 47,5 % à la 48^e semaine ;
- l'apparition d'une résistance au darunavir à 48 semaines (mutations contre la protéase virale) pour 5 des 16 patients (rebond virologique et données génotypiques disponibles);
- plus d'un effet indésirable grave chez 11% des patients à 24 semaines et chez 14% à 48 semaines.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique du darunavir 75 mg lorsqu'il est potentialisé par le ritonavir et utilisé chez les enfants de 6 ans ou plus préalablement traités par des antirétroviraux et en échec virologique.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'un comprimé de darunavir 75 mg est de 1,78\$. Son coût mensuel, pour un enfant de 25 kg et à la dose recommandée, varie entre 591 \$ et 956 \$ lorsque les frais en services professionnels du pharmacien sont inclus. Ce coût est supérieur à celui des autres IP utilisés chez les enfants. Une justification du prix montrant que le coût par milligramme du darunavir 75 mg est équivalent à celui des teneurs inscrites a été évaluée.

Le Conseil a effectué une analyse comparant l'efficacité relative entre le darunavir et le lopinavir, tous deux potentialisés par le ritonavir, ainsi que le rapport de leur coût de traitement, chez les enfants et les adultes. La réalisation d'une étude pharmacoéconomique est difficile, puisqu'il n'existe pas d'étude comparative chez les enfants infectés par le VIH. L'association lopinavir/ritonavir a été choisie comme comparateur, puisqu'elle constitue l'option de traitement la plus fréquemment utilisée chez les moins de 18 ans, d'après les statistiques de facturation de la RAMQ entre avril 2009 et 2010. Basée sur l'extrapolation des résultats des études menées auprès des adultes, l'hypothèse que l'efficacité relative entre ces deux associations de produits se maintiendra chez une population pédiatrique est acceptée par le Conseil. De plus, le rapport de leur coût de traitement chez les enfants et les adultes s'avère semblable. Par conséquent, le Conseil juge que la nouvelle teneur de 75 mg du darunavir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ

Dans les pays industrialisés, tout comme au Québec, le test de dépistage prénatal, l'utilisation d'antirétroviraux pendant la grossesse, la césarienne si la répllication virale maternelle est détectable à l'accouchement, la prophylaxie de l'infection du nourrisson par les antirétroviraux et l'absence d'allaitement ont contribué à réduire la transmission de l'infection mère-enfant, source principale de contamination de l'enfant (Brichard 2009).

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé d'inscrire Prezista^{MC} en comprimés de 75 mg à la section régulière des listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blanche S, Bologna R, Cahn P, et coll.** Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009; 23: 2005-13.
- **Brichard B, Van Der Linden D.** Clinical practice treatment of HIV infection in children. *European Journal of Pediatrics* 2009; 168(4): 387-92.
- **Welch S.** PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Medicine* 2009; 10(10): 591-613.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

SILKIS

OCTOBRE 2010 - PSORIASIS EN PLAQUES

Marque de commerce : Silkis

Dénomination commune : Calcitriol

Fabricant : Galderma

Forme : Pommade topique

Teneur : 3 mcg/g

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Silkis^{MC} est une pommade de calcitriol indiquée « pour le traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) léger à modéré, siégeant sur 35 % ou moins de la surface corporelle ». Actuellement, un autre analogue de la vitamine D pour usage topique figure sur les listes de médicaments, en l'occurrence le calcipotriol (Dovonex^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La publication de Lebwohl (2007) rapporte les résultats de deux essais randomisés et à double insu visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Silkis^{MC} comparativement à celles de son excipient, pour le traitement du psoriasis en plaques léger ou modéré. Le pourcentage de surface atteinte ne devait pas excéder 35%. Les résultats démontrent la supériorité de l'efficacité de Silkis^{MC} à court terme. En outre, l'incidence des effets indésirables, la plupart d'intensité légère, est similaire entre les traitements, avec aucun effet important sur l'homéostasie du calcium.

L'étude de non-infériorité de Zhu (2007), d'une durée de 12 semaines, randomisée, contrôlée et à l'insu du chercheur, compare l'efficacité et l'innocuité de deux analogues de la vitamine D, Silkis^{MC} et Dovonex^{MC}, chez une population semblable à celles des études précitées. Les principaux résultats obtenus à la semaine 12 sont les suivants :

- l'évaluation globale de l'amélioration de la maladie faite par le chercheur est semblable dans les deux groupes : 2,22 pour Dovonex^{MC} contre 2,27 pour Silkis^{MC} (échelle de 4 points) ;
- l'évaluation de l'amélioration globale faite par le patient documentée avec la même échelle révèle également que l'effet de Silkis^{MC} est semblable à celui de Dovonex^{MC} (2,09 et 2,12 respectivement) ;
- le profil d'innocuité est en faveur de Silkis^{MC}.

Enfin, l'efficacité et l'innocuité de Silkis^{MC} se sont maintenues durant les 52 semaines de l'étude ouverte et non contrôlée de Lebwohl (2009) visant à évaluer ces paramètres à plus long terme, sous réserve des limites d'un tel devis.

À la lumière de l'ensemble de la preuve examinée, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Silkis^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques léger ou modéré couvrant 35% ou moins de la surface corporelle, sur la base d'une efficacité semblable à celle de Dovonex^{MC} et de son bon profil d'innocuité.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'un tube de 60 grammes de Silkis^{MC} est de 68,69\$, soit environ une fois et demie le prix de la même quantité de Dovonex^{MC}.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-efficacité comparant Silkis^{MC} à Dovonex^{MC} chez des patients souffrant de psoriasis en plaques d'intensité légère ou modérée est présentée. À l'aide d'un modèle analytique décisionnel, un ratio coût-efficacité différentiel est estimé en coût par jour sans maladie. Les hypothèses principales à la base de cette étude suggèrent que Silkis^{MC} aurait une meilleure efficacité et un

pourcentage de rechute plus faible que ceux de Dovonex^{MC}. Ces hypothèses reposent sur des données de comparaisons indirectes entre les deux médicaments.

L'ensemble de la preuve est insuffisante et l'analyse de ces données ne permet pas au Conseil d'accepter ces hypothèses. Les essais appuyant les données d'efficacité ne sont effectivement pas comparables entre eux. Entre autres, certaines informations sont manquantes et leurs devis diffèrent. Par ailleurs, les critères d'efficacité retenus ne sont pas les mêmes pour les deux produits, ce qui favorise Silkis^{MC}. En effet, pour la modélisation, l'efficacité de celui-ci a été déterminée par le pourcentage de sujets ayant une amélioration des symptômes du psoriasis de 50 % ou plus sur l'échelle d'évaluation, alors que pour Dovonex^{MC}, les sujets devaient avoir une amélioration de 75 % ou plus. Pour ce qui est des pourcentages de rechute, seules deux études ont été utilisées pour les déterminer et elles ne fournissent pas assez de renseignements pour que la comparaison soit jugée valide.

Selon son appréciation des données disponibles, le Conseil est d'avis que Silkis^{MC} a une efficacité semblable à celle de Dovonex^{MC}. Alors, avec une efficacité équivalente, mais à un coût supérieur, le Conseil estime que Silkis^{MC} ne représente pas une option coût-efficace pour traiter le psoriasis léger ou modéré.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Silkis^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WAH, et coll.** A multicentre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 266-71.
- **Camasara JM, Ortonne JP, Dubertret L.** Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 8-13.
- **Highton A, Quell J, the Calcipotriene Study Group.** Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 67-72.
- **Hutchinson PE, Marks R, White J.** The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 µg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short contact dithranol. *Dermatology* 2000; 201: 139-45.
- **Kragballe K.** Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125: 1647-52.
- **Kragballe K.** Vitamin D3 analogues in psoriasis. *Dermatologica* 1990; 180: 110-1.
- **Langner A, Verjans H, Stapór V, et coll.** Calcitriol ointment in psoriasis. *J Dermatol Treat* 1992; 3: 177-80.
- **Lebwohl M, Menter A, Weiss J, et coll.** Calcitriol 3 µg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 428-35.
- **Lebwohl M, Ortonne JP, Andres P, et coll.** Calcitriol ointment 3 µg/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis* 2009; 83: 205-12.
- **Lister RK, Woodrow SL, Hughes JH, et coll.** Can dithranol have a lasting effect and be more acceptable to patients? Micanol cream a trial of 171 patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 17.
- **Zhu X, Wang B, Zhao G, et coll.** An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 µg/g ointment vs. calcipotriol 50 µg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J EADV* 2007; 21: 466-72.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

TAMIFLU

OCTOBRE 2010 - TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DE L'INFLUENZA CHEZ L'ENFANT

Marque de commerce: Tamiflu

Dénomination commune: Oseltamivir

Fabricant: Roche

Forme: Comprimé

Teneur: 30 mg et 45 mg

Ajour à la Liste Établissements – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oseltamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase des virus de type A et de type B. La neuraminidase est une enzyme essentielle à la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et à la dissémination du virus dans l'organisme. Il s'agit d'un antiviral indiqué pour le traitement de la grippe aiguë sans complications chez les adultes, les adolescents de plus de 13 ans et les enfants d'un an ou plus qui présentent des symptômes depuis deux jours au maximum. L'oseltamivir est également indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes, les adolescents de 13 ans ou plus et les enfants d'un an ou plus après un contact étroit avec une personne infectée (le cas primaire). Ce médicament est inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements* pour ces deux indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'infection par l'influenza

En 2001, Whitley a étudié l'efficacité et l'innocuité de l'oseltamivir chez 452 enfants de 1 an à 12 ans présentant de la fièvre et un historique de toux ou de congestion nasale à moins de 48 heures du début des symptômes. Dans cette étude randomisée et à double insu, les enfants recevaient l'oseltamivir 2 mg/kg/dose ou un placebo deux fois par jour pendant cinq jours. L'objectif d'évaluation principal était le temps de résolution de la maladie, soit la toux et la congestion légères ou absentes, le retour à l'activité normale et l'absence de fièvre. Les principaux résultats de l'étude sont :

- une réduction de la durée moyenne de la maladie de 26 %, ce qui représente 36 heures de moins dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, l'effet est surtout sur la toux et la fièvre ;
- une réduction du risque de développer une otite moyenne de 44 % et une réduction du risque de développer une otite moyenne confirmée par tympanométrie de 50 % ;
- une réduction de 25 % de la proportion de patients se faisant prescrire un antibiotique dans le groupe traité par l'oseltamivir.

Le Conseil reconnaît des bénéfices cliniques notamment au regard de la durée de la maladie qui est diminuée chez une population d'enfants en santé, de même qu'une amélioration des symptômes associés. Cette étude date de 2001 et ne tient pas compte de la présence actuelle du virus H1N1.

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo (Johnston 2005) a été effectuée chez une clientèle asthmatique âgée entre 6 ans et 12 ans. Elle vise à mesurer la durée de la maladie comme objectif principal (absence de symptômes depuis 24 heures). L'étude n'a permis de recruter que 355 enfants sur les 500 prévus au départ.

L'effet du traitement sur la durée de la maladie chez la population asthmatique n'est pas concluant en raison du manque de puissance de cet essai. Toutefois, chez cette clientèle à risque, on obtient une diminution des exacerbations d'asthme, ces dernières étant associées à des ajustements de doses de la médication de base pour éviter des visites médicales et des complications importantes. Le Conseil reconnaît ainsi certains bénéfices cliniques chez une population d'enfants asthmatiques, qui présente par ailleurs une bonne tolérance à cette médication.

Prévention de l'infection par l'influenza

Une étude ouverte et randomisée (Hayden 2004) compare le traitement des cas index avec l'oseltamivir, avec ou sans prophylaxie postexposition pour les contacts dans les maisonnées, afin d'évaluer notamment

la transmission de l'influenza. Dans un groupe, les contacts qui développaient la maladie étaient traités avec l'oseltamivir, alors que dans l'autre, tous les contacts recevaient d'emblée une prophylaxie avec l'oseltamivir une fois par jour pendant dix jours. Les principaux résultats sont :

- la prophylaxie postexposition avec l'oseltamivir est efficace pour prévenir la diffusion de l'influenza dans les maisonnées : 11 % de transmission dans le groupe recevant la prophylaxie contre 26 % dans l'autre groupe, pour une efficacité protectrice de 58 % (IC95 % : 15,6 à 79,6, $p = 0,0114$) ;
- la présence d'influenza confirmée est de 4 % dans le groupe recevant la prophylaxie contre 21 % dans l'autre groupe, soit une diminution du risque relatif de 80 % (IC95 % : 22,0 à 94,9, $p = 0,0206$) chez les enfants âgés entre 1 an et 12 ans.

Le Conseil reconnaît les avantages d'administrer une prophylaxie aux personnes en contact étroit avec un individu infecté et symptomatique, notamment les enfants.

Conclusion

Dans l'ensemble des études, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de l'oseltamivir chez l'enfant, tant en traitement qu'en prophylaxie de l'influenza de type A et B, qui offre aussi une bonne tolérance et un profil d'innocuité acceptable.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le prix d'une capsule de Tamiflu^{MC} 30 mg est de 1,95\$ et celui d'une capsule de 45 mg est de 3\$. Le prix par milligramme des nouvelles teneurs pédiatriques est plus élevé que celui de la formulation adulte, mais le coût d'un traitement est égal ou inférieur à celui d'un traitement chez l'adulte (une capsule de 75 mg coûte 3,90\$).

Du point de vue pharmacoéconomique, l'étude de Burch (2009), un rapport du Health Technology Assessment (HTA) au Royaume-Uni a été analysée. Il s'agit d'une revue systématique et d'une évaluation économique des antiviraux dans le traitement de l'influenza. Les résultats de cette étude soutiennent l'efficacité de l'oseltamivir en comparaison avec les soins usuels chez les enfants, avec un ratio plus favorable chez les enfants à risque de complications.

Par ailleurs, les professionnels de la santé disposeront maintenant de nouvelles teneurs plus faibles qui permettront d'ajuster plus simplement les doses tout en réduisant les coûts par rapport aux comprimés de 75 mg utilisés jusqu'à présent. Ainsi, selon le Conseil, l'oseltamivir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez la population pédiatrique.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le traitement d'une influenza confirmée ou suspectée est important pour la société. Les recommandations visant la prophylaxie dans le contexte d'une écloison sont émises par le Comité sur les infections nosocomiales du Québec. L'objectif principal est le contrôle d'une écloison dans une perspective populationnelle. Le traitement de l'influenza s'inscrit lui aussi dans cette perspective.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé d'inscrire deux nouvelles teneurs de Tamiflu^{MC}, soit 30 mg et 45 mg, à la *Liste de médicaments – Établissements* avec la même indication reconnue que pour la teneur de 75 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burch J, Paulden M, Conti S, et coll.** Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(58); 1-290.
- **Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et coll.** Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *JID* 2004;189; 440-9.
- **Johnston SL, Ferrero F, Garcio ML, et coll.** Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency of influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225-32.
- **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et coll.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infec Dis J* 2001; 20: 127-33.

Note: D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

TORISEL

OCTOBRE 2010 - ADÉNOCARCINOME RÉNAL

Marque de commerce : Torisel

Dénomination commune : Temsirolimus

Fabricant : Pfizer

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la mTOR, enzyme de la famille des sérines/thréonines kinases. Il est indiqué « pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique ». Actuellement, deux médicaments utilisés pour traiter ce type de cancer figurent sur les listes de médicaments, soit l'interféron alfa-2b (Intron A^{MC}) et le sunitinib (Sutent^{MC}). L'indication reconnue de celui-ci est pour l'adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. Toutefois, il n'y a aucun traitement recommandé pour les sujets atteints de ce type de cancer, lorsqu'il est associé aux facteurs de mauvais pronostic du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et dont l'histologie n'est pas à cellules claires.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du temsirolimus comme traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé a été reconnue antérieurement par le Conseil. Cette décision est basée principalement sur les résultats de l'étude de Hudes (2007), qui est réalisée chez 626 sujets atteints d'adénocarcinome rénal, présentant plusieurs facteurs de risque de mauvais pronostic, dont au moins une localisation métastatique. Des bénéfices sur la survie globale et sur la survie sans progression sont démontrés à la fois pour les cancers à cellules claires et pour ceux qui n'en contiennent pas. Il s'agit d'une survie globale médiane de 10,9 mois avec le temsirolimus et de 7,3 mois avec l'interféron, toutes histologies confondues, pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,73 (IC95 % : 0,58 à 0,92).

Une analyse de sous-groupes *a posteriori* de l'étude de Hudes (Dutcher 2009) porte sur la survie globale médiane en fonction de l'histologie des tumeurs. Les résultats démontrent que :

- la survie globale médiane est de 10,7 mois (IC95 % : 8,5 mois à 13,0 mois) lorsque la tumeur est à cellules claires pour les sujets recevant le temsirolimus et elle est de 8,2 mois (IC95 % : 6,6 mois à 10,4 mois) pour les sujets recevant l'interféron ;
- la survie globale médiane est de 11,6 mois (IC95 % : 8,9 mois à 14,5 mois) lorsque la tumeur est d'une autre histologie pour le groupe recevant le temsirolimus et elle est de 4,3 mois (IC95 % : 3,2 mois à 7,3 mois) pour les sujets recevant l'interféron.

Les résultats de cette analyse peuvent difficilement être reconnus, puisque l'étude est rétrospective et qu'elle présente des limites méthodologiques, notamment l'absence de révision indépendante de l'histologie.

Le Conseil réitère que la valeur thérapeutique du temsirolimus est reconnue pour le traitement en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé en présence de facteurs de risque de mauvais pronostic, pour les cancers à cellules claires ou non.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût d'un traitement de six semaines avec ce médicament est estimé à 7 500 \$.

Lors des évaluations antérieures, le Conseil a jugé que Torisel^{MC} ne satisfaisait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Une nouvelle étude basée sur un modèle de Markov est soumise. Tout comme dans la première étude analysée, les patients à mauvais pronostic reçoivent un traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, soit le temsirolimus ou l'interféron alfa-2b. Les données cliniques sont tirées de l'étude de Hudes. La perspective est celle d'un ministère de la santé et l'horizon temporel est de 3 ans. Des analyses de sous-groupes sont aussi présentées chez les patients à mauvais pronostic selon les critères du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ainsi que chez les patients avec un adénocarcinome rénal d'histologie non à cellules claires. Tout comme dans le modèle antérieur, les résultats suggèrent un ratio coût-utilité très élevé du temsirolimus.

Il s'agit d'un modèle de bonne qualité méthodologique. Toutefois, les résultats ne permettent pas au Conseil de modifier son avis selon lequel les bénéfices cliniques observés avec le médicament ne justifient pas un coût de traitement aussi élevé. Les analyses de sous-groupes sont pertinentes dans la recherche d'une population chez qui le médicament pourrait présenter un meilleur ratio coût-utilité. Cependant, malgré des ratios moins élevés, aucun des scénarios ne permet d'atteindre un ratio jugé acceptable du point de vue du Conseil. En conséquence, pour chacun des sous-groupes le Conseil ne peut pas reconnaître que le temsirolimus est une option de traitement coût-efficace pour le traitement en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé en présence de facteurs de risque de mauvais pronostic.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé le maintien de la décision de ne pas inscrire Torisel^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements*, car le temsirolimus ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et coll. Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009, 26: 202-9.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et coll. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

TYKERB

OCTOBRE 2010 - CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

Marque de commerce : Tykerb

Dénomination commune : Lapatinib

Fabricant : GSK

Forme : Comprimé

Teneur : 250 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lapatinib est une antikinase de la classe des 4-anilinoquinazolines. Il inhibe de manière réversible et sélective l'activité de la tyrosine kinase intracellulaire des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (HER2). Tykerb^{MC} est indiqué « en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2). La maladie des patients doit être en progression après un traitement par des taxanes, des anthracyclines et le trastuzumab ». Les différents médicaments utilisés à ce stade de la maladie sont la capécitabine (Xeloda^{MC}) ou la vinorelbine (Navelbine^{MC} et autres) en association ou non avec le trastuzumab (Herceptin^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, l'essai principal (Cameron 2008) qui comparait l'efficacité et l'innocuité de l'association lapatinib/capécitabine à la capécitabine seule, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER-2 positif ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab, a été analysé. Les résultats de cette étude démontraient que l'association lapatinib/capécitabine prolongeait le temps médian avant la progression de près de 2 mois. Cependant, les résultats concernant la survie globale et la qualité de vie étaient semblables entre les deux groupes.

Une nouvelle analyse non publiée de cette étude a été évaluée. Elle inclut la population de la publication précédente à laquelle neuf femmes ont été ajoutées dans le groupe recevant l'association. Il s'agit de femmes randomisées dans le groupe recevant le placebo, mais finalement traitées avec la combinaison. Les principaux résultats de cette analyse démontrent une survie globale médiane semblable entre le groupe traité avec l'association et celui recevant la capécitabine seule, soit 75 semaines contre 65 semaines pour un rapport des risques instantanés (RRI) (*hazard ratio*) de 0,87 (IC95 % : 0,71 à 1,08). D'autres sous-analyses sont présentées. Elles n'ont cependant pas été retenues étant donné la faiblesse introduite notamment par des biais de sélection. Le Conseil ne peut retenir ces résultats.

Une étude ouverte non comparative (Capri 2010) menée chez plus de 4 000 patientes recevant l'association lapatinib/capécitabine a également été évaluée. Avec une durée médiane de traitement de 24,7 semaines, la survie sans progression est de 21,1 semaines (IC95 % = 20,1 à 22,3) et la survie globale est de 39,6 semaines (IC95 % = 37,7 à 40,7). Des analyses de sous-groupes montrent une survie sans progression et une survie globale plus grandes chez les patients n'ayant pas reçu de capécitabine antérieurement. Comme l'étude est non comparative, le Conseil ne peut se prononcer sur les bénéfices observés avec l'association lapatinib/capécitabine.

Une analyse regroupée (Amir 2010) dans laquelle trois essais, dont celui de Geyer 2006, ont été retenus a aussi été évaluée. Les résultats recueillis auprès de 704 femmes avec des récepteurs HER-2 positifs sont rapportés. Il est difficile pour le Conseil d'apprécier les résultats de cette analyse étant donné la disparité des populations étudiées. On remarque notamment que, pour plusieurs femmes, ce traitement en était un de première intention.

Le Conseil est d'avis qu'en ce qui concerne le lapatinib pour le traitement du cancer du sein métastatique HER-2 positif, les données ne permettent pas de tirer des conclusions sur son effet sur la survie globale. La survie sans progression peut, dans certains contextes cliniques, être considérée plus pertinente. Les données démontrent que l'ajout du lapatinib à la capécitabine prolonge le délai avant progression de la maladie de 1,9 mois. Le Conseil est d'avis que ce délai est de courte durée. De plus, cela n'est pas confirmé par d'autres données. Le gain de survie sans progression s'accompagne d'une qualité de vie semblable à celle procurée par le traitement avec la capécitabine seule et d'un pourcentage supérieur de réponses complètes ou partielles. Néanmoins, considérant particulièrement la faible ampleur du gain de survie sans progression, le Conseil ne reconnaît pas que le lapatinib, en association avec la capécitabine, satisfait au critère de la valeur thérapeutique en traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER-2 positif.

CONCLUSION

En conséquence, le Conseil a recommandé de maintenir sa décision de ne pas inscrire Tykerb^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, car il ne satisfait toujours pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amir E, Ocana A, Seruga B, et coll.** Lapatinib and HER2 status: Results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010, doi:10.1016/j.ctrv.2009.12.012.
- **Cameron D, Casey M, Oliva C, et coll.** Lapatinib Plus Capecitabine in Women With HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *The Oncologist* [En ligne. Page consultée le 16 août 2010] doi: 10.1634/theoncologist.2009-0181.
- **Cameron D, Casey M, Press M, et coll.** A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 112: 533-43.
- **Capri G, Chang J, Chen SC, et coll.** An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Annals Oncol* 2010 ; 21: 474-80.
- **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et coll.** Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355(6): 2733-43.
- **Minckwitz GV, DuBois A, Schmidt M, et coll.** Place du trastuzumab après progression dans le cancer du sein avancé pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain: étude 03-05 du German Breast Group 26/Breast International Group. *Jour Clin Oncol* 2009 ; 1(3): 184-92.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

VAGIFEM LD

OCTOBRE 2010 - ATROPHIE VAGINALE

Marque de commerce : Vagifem LD

Dénomination commune : Estradiol-17 β

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Comprimé vaginal

Teneur : 10 mcg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vagifem LD^{MC} est un comprimé vaginal qui contient 10 mcg d'estradiol-17 β . Il est indiqué « pour traiter les symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en estrogènes ». D'autres préparations contenant des estrogènes sont inscrites aux listes, tels le comprimé vaginal qui contient 25 mcg d'estradiol-17 β (Vagifem^{MC}), l'anneau vaginal d'estradiol-17 β (Estring^{MC}), ainsi que les crèmes vaginales d'estrogènes conjugués (Premarin^{MC}) et d'estrone (Neo-Estrone^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'étude randomisée et contrôlée de Simon (2008) compare l'efficacité et l'innocuité de Vagifem LD^{MC} à celles d'un placebo chez des femmes ménopausées, non hystérectomisées. Comparativement aux valeurs de base, les résultats après 12 semaines d'administration de Vagifem LD^{MC} sont les suivants :

- l'indice de maturation vaginale, qui exprime la proportion des cellules parabasales, intermédiaires et superficielles (ces dernières étant en plus grande quantité dans un épithélium non atrophié), ainsi que la valeur de la maturation vaginale sont améliorés de façon significative ;
- le pH vaginal est amélioré, devenant plus acide avec Vagifem LD^{MC} (-1,3 contre -0,4, $p < 0,001$) ;
- le symptôme le plus incommodant est davantage soulagé dans le groupe recevant l'estrogène selon un score qui varie de 0 à 3 (-1,23 contre -0,87, $p = 0,003$), la dyspareunie et la sécheresse vaginale étant les symptômes les plus rapportés ;
- l'efficacité de l'ensemble de ces paramètres est maintenue jusqu'à un an.

L'essai randomisé de Bachmann (2008) compare, dans sa première phase d'une durée de 12 semaines, l'efficacité et l'innocuité des comprimés de 10 mcg et de 25 mcg à celles du placebo chez des femmes ménopausées, dont plus de la moitié sont hystérectomisées. Par la suite, les sujets sont invités à poursuivre l'étude en phase ouverte avec l'administration de comprimés de 25 mcg pour en évaluer l'innocuité à long terme. Concernant la première phase de l'étude, les résultats après 12 semaines sont les suivants :

- le score composite moyen de trois symptômes vaginaux est amélioré dans le groupe recevant le comprimé de 25 mcg comparativement au groupe recevant le placebo (0,45 contre 1,10, $p < 0,05$). Le score composite varie de 0 à 3 ;
- le score composite moyen de trois symptômes vaginaux est amélioré dans le groupe recevant le comprimé de 10 mcg comparativement au groupe recevant le placebo (0,56 contre 1,10, $p = 0,07$) ;
- l'amélioration du score composite moyen des symptômes vaginaux est d'ampleur similaire entre les deux teneurs d'estrogènes en comparaison avec le groupe placebo. Cependant, l'étude n'était pas conçue pour faire la comparaison directe entre les deux dosages.

Le Conseil reconnaît que Vagifem LD^{MC} possède une efficacité permettant le soulagement des symptômes liés à l'atrophie vaginale. Il soutient également le principe selon lequel on devrait administrer la plus petite dose efficace. Cependant, les données de Bachmann tendent à démontrer une efficacité moindre de Vagifem LD^{MC}, ces résultats pouvant dépendre de la sélection des sujets ou de l'utilisation d'un score composite plutôt que d'un

score évaluant le symptôme le plus incommode. Les données actuelles ne permettent donc pas d'affirmer que l'efficacité de Vagifem LD^{MC} soit tout à fait équivalente à celle des comprimés vaginaux d'estrogènes actuellement inscrits aux listes, soit Vagifem^{MC} 25 mcg. Néanmoins, à la lumière de l'ensemble de ces éléments, le Conseil reconnaît la valeur thérapeutique de Vagifem LD^{MC}.

ASPECTS ÉCONOMIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE

Le coût du traitement avec Vagifem LD^{MC} est de 42\$ pour le premier mois, puis de 19\$ pour chaque mois subséquent. Le coût du traitement avec Vagifem^{MC} est le même. Du point de vue pharmacoéconomique, étant donné que le Conseil ne reconnaît pas l'équivalence de l'efficacité entre Vagifem LD^{MC} et Vagifem^{MC} (Bachmann), son coût de traitement est jugé trop élevé.

CONCLUSION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, le Conseil a recommandé de ne pas inscrire Vagifem LD^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachmann G, Lobo RL, Gut R, et coll.** Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 67-76.
- **Simon J, Nachtigall L, Gut R, et coll.** Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112:1053-60.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.



PRINCIPAUX EXPERTS QUI ONT CONTRIBUÉ AUX TRAVAUX DU CONSEIL MODIFICATION À LA LISTE DE MÉDICAMENTS – 14 OCTOBRE 2010

Membres du Conseil du médicament

Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., président
Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique, vice-présidente
Régis Blais, B. Sc., M. Ps., Ph. D.
Nathalie Champoux, M.D., M. Sc.
Hubert Doucet, L. Th., M.A., Ph. D.
Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Lise Lamothe, B. Pharm., D.P.H., MBA, Ph. D.
Claudine Laurier, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., Ph. D.
Lise Matte, B. Pharm., M. Sc.
Réginald Nadeau, M.D., FRCPC, cardiologue
Lucie Robitaille, B. Pharm., M. Sc., D.A.P., directrice générale du Conseil du médicament
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Jeannine Tellier-Cormier, professeure en soins infirmiers à la retraite

Membres du Comité scientifique de l'inscription (CSI)

Stéphane P. Ahern, M.A., M.D., FRCPC, C.S.P.Q., Ph. D., interniste-intensiviste, président
Mathieu Bernier, M.D., B. Pharm., M. Sc., FRCPC, C.S.P.Q., cardiologue
Michel Cauchon, M.D., FCMF, médecin de famille
Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Jean Lachaîne, B. Pharm., Ph. D., pharmacoéconomiste
Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, C.S.P.Q., interniste-infectiologue
Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription
Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre
Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Danielle Pilon, M.D., FRCPC, M. Sc., interniste, pharmacologue clinique
Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.

Spécialités des autres experts consultés

Biostatistique, cardiologie, chirurgie oncologique, dermatologie, endocrinologie, génétique, gynécologie, hématologie, hémato-oncologie, infectiologie, médecine familiale, médecine interne, néphrologie, neurologie, neurophysiologiste, nutrition, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie, pharmacoéconomie, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie, soins infirmiers, stomathérapie et urologie.

Membres de la Direction scientifique de l'inscription du Conseil du médicament (DSI)

Carole Marcotte, B. Pharm., directrice de l'inscription
Marie-Clause Aubin, Ph. D.
Simon Bélanger, M. Sc.
Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc. (jusqu'au 7 mai 2010)
Marie-Ève Brouard, B.A., M.A.
Carole Chamberland, B. Pharm., MBA
Dan Cooper, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc., coordonnatrice scientifique
Sylvie Desgagné, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Kassandra Gauthier, B. Pharm., MBA (jusqu'au 23 avril 2010)
Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.
Cédric Joyal, M. Sc.
Andrée Hurtubise, B. Pharm. (jusqu'au 14 mai 2010)
Johanne Lachance, B. Pharm.
Anne-Marie Lemieux, M. Sc.
Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.