

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Le Comité d'évaluation des médicaments (CEM) d'Express Scripts Canada revoit chaque mois tous les avis de conformité publiés par Santé Canada relativement aux nouveaux médicaments. Le CEM s'assure ainsi de leur rôle thérapeutique et vérifie leurs répercussions sur le secteur privé. Les prix indiqués dans le présent document sont approximatifs et sont fournis uniquement à titre d'information générale; ils ne sont pas destinés à servir de référence fiable aux fins de traitement des demandes de règlement ni aux fins de remboursement des médicaments. Nous présentons ce bulletin trimestriel sur les nouveaux médicaments d'importance à nos clients à titre de service à valeur ajoutée et espérons qu'ils le jugeront instructif, pertinent et utile.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Portrazza ^{MC} (nécitumumab)			
Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Solution pour injection intraveineuse	02462478 – 16 mg/ml	Eli Lilly Canada Inc.	10:00.00 – Antinéoplasiques

Indication(s)

Portrazza (nécitumumab) est indiqué, en association avec la gemcitabine et le cisplatine, pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) épidermoïde localement avancé ou métastatique qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette affection. Les patients dont la maladie est au stade localement avancé doivent être considérés comme inopérables ou inadmissibles à subir une chirurgie curative.

Posologie

Portrazza est administré pendant un maximum de 6 cycles de traitement en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de cisplatine. Portrazza est ensuite utilisé en monothérapie chez les patients dont la maladie n'a pas évolué, jusqu'à l'apparition de signes de progression ou d'effets toxiques inacceptables.

La posologie recommandée de Portrazza est de 800 mg (dose absolue) administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes aux 1^{er} et 8^e jours de chaque cycle de traitement de 3 semaines. S'il faut réduire le débit de perfusion, la durée de la perfusion ne devrait pas dépasser 2 heures.

Autres options de traitement

Exemples de doublets de chimiothérapie standards : gemcitabine et cisplatine; carboplatine et docétaxel; carboplatine et paclitaxel; cisplatine et docétaxel; cisplatine et étoposide.

Notes cliniques

Le nécitumumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG1 qui se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et bloque la liaison de ce récepteur avec ses ligands. En présence d'un CPNPC épidermoïde, l'expression et l'activation de l'EGFR ont été associées à une évolution maligne, une induction de l'angiogenèse et une inhibition de l'apoptose.

Parmi tous les types de cancer, le cancer du poumon affiche l'un des taux d'incidence les plus élevés et le plus fort taux de mortalité. Environ 25 % à 30 % de tous les cancers du poumon sont des carcinomes épidermoïdes. À peu près 40 % des cas de CPNPC nouvellement diagnostiqués sont de stade IV de la maladie. Le taux de survie après 5 ans chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IV est de 7,5 %. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 70 ans.

L'étude pivot SQUIRE (SQUamous NSCLC treatment with the Inhibitor of EGF REceptor), toujours en cours, est une étude multicentrique ouverte de phase III menée auprès de 1 093 patients atteints d'un CPNPC épidermoïde à un stade avancé afin d'évaluer l'efficacité de Portrazza administré avec l'association gemcitabine-cisplatine (GC) comme traitement de première intention. Les patients ont été randomisés (selon un rapport 1:1) pour recevoir

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



une perfusion IV de Portrazza aux 1^{er} et 8^e jours de chaque cycle de traitement de 3 semaines avec l'association GC administrée toutes les 3 semaines (un cycle), ou encore l'association GC seulement, pendant un maximum de 6 cycles en l'absence de signes de progression de la maladie et d'effets toxiques inacceptables. À la fin de la chimiothérapie, les patients ne présentant pas de signes de progression de la maladie ont continué de recevoir Portrazza en monothérapie selon le même schéma posologique jusqu'à l'apparition de signes radiographiques de progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'effets indésirables toxiques ou jusqu'au retrait du consentement. Le critère d'évaluation principal était la survie globale, définie par le temps écoulé entre la randomisation et le décès de toute cause. La médiane de survie globale a été de 11,5 mois avec Portrazza + l'association GC comparativement à 9,9 mois avec l'association GC seulement (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,84; intervalle de confiance à 95 % [IC] = 0,74 à 0,96; p = 0,01). La différence entre les médianes de survie globale était donc de 1,6 mois, ou 48 jours. La médiane de survie sans progression (SSP), un critère d'évaluation secondaire, a été de 5,7 mois avec Portrazza + l'association GC et de 5,5 mois avec l'association GC seulement (RRI = 0,85; IC = 0,74 à 0,98; p = 0,02). C'est donc une différence de 0,2 mois, ou 6 jours, entre les médianes de SSP. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant au taux de réponse global (31 % avec Portrazza + l'association GC et 29 % avec l'association GC seulement). Aucune amélioration apparente de la survie globale ou de la SSP n'a été observée chez les patients de 70 ans et plus. Les effets indésirables les plus courants chez les patients traités par Portrazza dans le cadre des études cliniques (fréquence \geq 15 % et au moins 2 % plus élevée que chez les patients recevant l'association GC seulement) ont été les éruptions cutanées (44 %), les vomissements (29 %), la diarrhée (16 %) et la dermatite acnéiforme (15 %). Les effets indésirables graves (de grade 3 ou plus) les plus courants chez les patients traités par Portrazza ont été les événements thromboemboliques (y compris les embolies pulmonaires, 5 %), les éruptions cutanées (4 %) et les vomissements (3 %). Environ 12 % des patients recevant Portrazza ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. La monographie de Portrazza comporte un encadré de mise en garde signalant la survenue d'un arrêt cardiorespiratoire ou d'une mort subite chez 3 % des patients traités par Portrazza (15 sur 538), comparativement à 0,6 % des patients traités par l'association GC seulement (3 sur 541). Les autres mises en garde et précautions associées au traitement par Portrazza portent sur l'hypomagnésémie, les événements thromboemboliques, la toxicité dermatologique, les réactions liées à la perfusion, la toxicité embryofœtale, et les taux de toxicité et de mortalité plus élevés en présence d'un CPNPC non épidermoïde.

Place dans le traitement

En première intention, la chimiothérapie est la seule option pour traiter les tumeurs épidermoïdes, ce qui n'est pas le cas pour le CPNPC non épidermoïde. En 2017, un comité représentant le National Comprehensive Cancer Network a unanimement décidé de retirer de ses lignes directrices la trithérapie par le nécitumumab, le cisplatine et la gemcitabine pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique (Portrazza avait été approuvé par la FDA en 2015). Cette décision témoigne du fait qu'il n'est pas avantageux d'ajouter le nécitumumab au traitement compte tenu de sa toxicité, de son coût et de la faible amélioration de l'efficacité thérapeutique qu'il procure par rapport à l'association cisplatine-gemcitabine administrée seule.

Il semble que l'ajout de Portrazza au doublet de chimiothérapie normalement administré en première intention (cisplatine et gemcitabine) n'améliore que faiblement les médianes de survie globale et de SSP comparativement au doublet administré seul. La comparaison entre les groupes de traitement a révélé une différence statistiquement significative en faveur de Portrazza pour la plupart des critères d'évaluation. Cependant, la différence réelle entre les groupes pour ce qui est de la médiane de survie globale a été de seulement 1,6 mois (environ 6,4 semaines). En outre, les cas de toxicité dermatologique, d'événement thromboembolique, d'hypomagnésémie et de décès attribuable à un arrêt cardiorespiratoire ont été plus fréquents dans le groupe traité par Portrazza.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Portrazza	Prix non disponible
gemcitabine + cisplatine	38 850 \$
cisplatine + docétaxel	43 150 \$

Répercussions

Renseignements insuffisants.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Brinavess^{MC} (chlorhydrate de vernakalant)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Solution pour injection intraveineuse	02462400 – 20 mg/ml	Cardiome UK Ltd. [distribué par : Innomar Strategies Inc.]	24:04.04 – Antiarythmiques

Indication(s)

Brinavess (chlorhydrate de vernakalant) est indiqué pour la conversion rapide de la fibrillation auriculaire (FA) d'apparition récente en rythme sinusal dans les cas suivants : FA d'une durée ≤ 7 jours en l'absence d'intervention chirurgicale, et FA d'une durée ≤ 3 jours après une chirurgie cardiaque.

Brinavess N'EST PAS recommandé pour la conversion du flutter auriculaire en rythme sinusal.

Posologie

La dose de Brinavess est calculée selon le poids corporel du patient et ne doit pas dépasser 565 mg (dose pour un poids corporel de 113 kg). La dose initiale recommandée doit être calculée à raison de 3 mg/kg et administrée sous forme de perfusion d'une durée de 10 minutes. Chez les patients pesant 113 kg ou plus, la dose pour la première perfusion ne doit pas dépasser 339 mg (solution de 84,7 ml à une concentration de 4 mg/ml). Si la conversion en rythme sinusal ne se produit pas dans les 15 minutes qui suivent la fin de la première perfusion, et que le patient demeure hémodynamiquement stable, une deuxième perfusion de 10 minutes peut être administrée à raison de 2 mg/kg. Chez les patients pesant 113 kg ou plus, la dose pour la deuxième perfusion ne doit pas dépasser 226 mg (solution de 56,5 ml à une concentration de 4 mg/m). Le total des doses administrées en 24 heures ne doit pas dépasser 5 mg/kg.

Autres options de traitement

Flécaïnide, propafénone;
Cordarone (amiodarone);
Corvert (ibutilide)

Notes cliniques

Brinavess (chlorhydrate de vernakalant) est un antiarythmique qui agit préférentiellement au niveau des oreillettes en prolongeant la période réfractaire auriculaire et en ralentissant la conduction des impulsions de façon adaptée au rythme cardiaque. On pense que ces actions sur la période réfractaire et la conduction inhibent le phénomène de réentrée intra-auriculaire, et qu'il s'agit probablement des principales propriétés électrophysiologiques sous-jacentes aux effets antiarythmiques du vernakalant. En agissant au niveau des oreillettes de façon relativement sélective, le vernakalant prolonge significativement la période réfractaire auriculaire sans avoir d'effets importants sur la période réfractaire ventriculaire aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes dans les études électrophysiologiques et cliniques.

Place dans le traitement

La Société européenne de cardiologie (2016) considère le vernakalant comme étant une alternative thérapeutique à la flécaïnide et à la propafénone pour la cardioversion pharmacologique.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Prix comparatifs

Médicament	Coût estimatif par traitement
Brinavess	Prix non disponible
Corvert (0,1 mg/ml)	300 \$ - 600 \$
Apo-Propafenone	1 \$
Apo-Flecainide	2,50 \$ - 3,20 \$

Répercussions

Ce médicament serait probablement utilisé seulement en milieu hospitalier et n'aurait donc pas de répercussions sur les régimes privés.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Tecentriq^{MC} (atézolizumab)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Solution pour injection intraveineuse	02462990 – 60 mg/ml	Hoffmann-La Roche Limitée	10:00.00 – Antinéoplasiques

Indication(s)

Tecentriq (atézolizumab) est indiqué chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a évolué pendant ou après une chimiothérapie à base de sel de platine ou dont la maladie a évolué dans les 12 mois durant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sel de platine.

L'autorisation de commercialisation avec conditions repose sur les taux de réponse tumorale et la durée de la réponse. Aucune amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie n'a encore été établie. [AC-C]

Posologie

La dose recommandée est de 1 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Tecentriq jusqu'à ce qu'il n'apporte plus de bienfaits cliniques ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de gérer la toxicité.

Autres options de traitement

gemcitabine; paclitaxel; docétaxel; pemetrexed (utilisation non conforme aux indications dans tous les cas, chimiothérapie de deuxième intention)

Notes cliniques

Tecentriq (atézolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) qui est créé par le greffage de la fraction cristallisable (Fc). Il se lie directement au ligand PD-L1 (ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée [PD-1]) et bloque les interactions avec les récepteurs PD-1 et B7.1, ce qui neutralise le rôle de médiation que joue la voie de signalisation PD-L1/PD-1 dans l'inhibition de la réaction immunitaire. Il en résulte notamment la réactivation de la réaction immunitaire anti-tumorale. La liaison du ligand PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 à la surface des lymphocytes T supprime l'activité cytotoxique des lymphocytes T en inhibant la prolifération de ces derniers et la production de cytokines. Le ligand PD-L1 serait exprimé sur des cellules tumorales et sur des cellules TIL (lymphocytes du système immunitaire qui infiltrent la tumeur), et contribuerait à l'inhibition de la réaction immunitaire anti-tumorale dans le microenvironnement.

La chimiothérapie à base de sel de platine constitue le traitement standard chez les patients atteints d'une maladie métastatique, la médiane de survie globale étant de 9 à 15 mois. Cependant, chez les patients en rechute après ce type de chimiothérapie, la médiane de survie est de seulement 5 à 7 mois. Les données récentes concernant l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle pour le traitement du carcinome urothélial sont encourageantes. Il a été démontré que les cancers dont les taux de mutations somatiques sont élevés présentent une meilleure réponse aux inhibiteurs de points de contrôle. Étant donné que, selon les données du Cancer Genome Atlas, le cancer de la vessie vient au 3^e rang des cancers dont le taux de mutation est le plus élevé, les inhibiteurs de points de contrôle pourraient avoir des répercussions considérables dans le traitement de ce type de cancers. Aux États-Unis, la FDA a approuvé les deux inhibiteurs de la PD-1, soit le nivolumab (Opdivo^{MD}) et le pemprolizumab (Keytruda^{MD}), dans le traitement du cancer urothélial métastatique après une chimiothérapie à base de sel de platine. Tecentriq est le premier inhibiteur du PD-L1 à être offert au Canada.

L'approbation de Tecentriq dans le traitement du cancer urothélial métastatique repose sur les résultats de l'étude IMvigor210. L'étude de phase II IMvigor210 comportait deux cohortes et visait à évaluer l'atézolizumab administré par voie IV à raison de 1 200 mg toutes les trois semaines. La cohorte 1 regroupait 119 patients qui n'étaient pas admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine et qui n'avaient pas été traités auparavant pour leur maladie métastatique. La cohorte 2, sur laquelle reposait l'approbation, comprenait 310 patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de sel de platine. Pour les deux cohortes, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO) et les sujets étaient stratifiés en sous-groupes selon le niveau d'expression du PD-L1 sur les cellules immunitaires ($\geq 5\%$, $\geq 1\%$ et $< 5\%$, ou $< 1\%$). Le TRO a été de 16 % dans la cohorte 2, y compris un taux de réponse complète de 6 %.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Le TRO le plus élevé a été observé dans le sous-groupe ayant un niveau d'expression du PD-L1 $\geq 5\%$: 28 %, avec un taux de réponse complète de 14 %. Le TRO a été beaucoup moins élevé dans le sous-groupe ayant un niveau d'expression du PD-L1 $< 1\%$: 9 %, avec un taux de réponse complète de 2 %. La médiane de survie globale a été de 7,9 mois pour la cohorte 2 et de 11,9 mois pour les patients ayant un niveau d'expression du PD-L1 $\geq 5\%$. L'atézolizumab a été bien toléré; le taux d'effets indésirables de grade 3-4 a été de 18 % dans la cohorte 2.

Place dans le traitement

Tecentriq offre une nouvelle option non chimiothérapeutique pour les patients dont le traitement a échoué ou qui sont en rechute après avoir reçu une chimiothérapie à base de sel de platine comme traitement de première intention.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Tecentriq	Prix non disponible
Pemetrexed disodique (Hospira)	5 000 \$

Répercussions

Renseignements insuffisants.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Cerdelga^{MC} (éliglustat)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Capsules orales	02463261 – 84 mg	Genzyme Canada, une division de Sanofi-Aventis Canada Inc.	92:92.00 – Autres agents thérapeutiques

Indication(s)

Cerdelga (éliglustat) est utilisé pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont métaboliseurs lents (ML), métaboliseurs intermédiaires (MI) ou métaboliseurs rapides (MR), tel qu'il est déterminé par le génotypage du CYP2D6. Cerdelga ne devrait pas être utilisé chez les patients des génotypes suivants : métaboliseurs ultrarapides (MUR) du CYP2D6, car les concentrations de Cerdelga nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique ne peuvent pas être atteintes chez ces patients, et métaboliseurs indéterminés du CYP2D6, car aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

Posologie

La posologie de Cerdelga recommandée dépend du type de métaboliseur du CYP2D6 : 84 mg de Cerdelga deux fois par jour pour les MI et MR du CYP2D6; 84 mg de Cerdelga une fois par jour pour les ML du CYP2D6. L'administration concomitante de Cerdelga avec d'autres inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A peut nécessiter un rajustement posologique selon le type de métaboliseur du CYP2D6 du patient, afin de réduire le risque d'effets indésirables potentiellement graves. Réduire la posologie de Cerdelga à 84 mg une fois par jour pour les patients suivants : MI et MR du CYP2D6 qui prennent un inhibiteur modéré du CYP2D6; MI et MR du CYP2D6 qui prennent un inhibiteur modéré du CYP3A; MR du CYP2D6 qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A.

Autres options de traitement

Cerezyme (imiglucérase);
VPRIV (vélaglucérase alfa);
Zavesca (miglustat) et formes génériques.

Notes cliniques

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire à caractère évolutif et de fréquence rare. Ses manifestations viscérales, hématologiques et squelettiques se traduisent par des effets débilissants. Son incidence est d'environ 1 cas sur 40 000 à 60 000 naissances dans la population générale et augmente à 1 cas sur 800 naissances parmi les juifs ashkénazes. La majorité (90 %) des cas de maladie de Gaucher sont de type 1, lequel se caractérise par des atteintes viscérales. Les types 2 et 3 sont associés à des atteintes neurologiques également. La maladie de Gaucher de type 1 (MG1) présente un large spectre de gravité, et ses manifestations cliniques varient d'un patient à l'autre. L'objectif thérapeutique est de traiter les patients avant la survenue des diverses complications possibles : splénomégalie, nécrose avasculaire (ostéonécrose), ostéoarthrite, fractures de compression vertébrale et d'autres types, fibrose hépatique et fibrose pulmonaire. Un traitement devrait être envisagé chez les patients atteints de MG1 qui présentent des anomalies symptomatiques, cliniques ou biologiques.

Deux options thérapeutiques existent pour la MG1 : L'enzymothérapie substitutive, qui vise à fournir l'enzyme manquante, ou le traitement par réduction de substrat, qui diminue la production du substrat qui s'accumule. Cerdelga, un inhibiteur spécifique de la glucosylcéramide synthase, constitue un traitement par réduction de substrat pour la MG1. Cerdelga est le deuxième traitement de ce type à être mis en marché, après Zavesca (miglustat), un autre médicament administré par voie orale. Cerdelga agit de façon plus spécifique et est plus puissant que Zavesca.

L'efficacité de Cerdelga a été établie par trois études pivots menées chez des patients atteints de MG1. Les études ENGAGE et ENCORE étaient des essais randomisés de phase III, et le troisième essai était une étude de prolongation de phase II d'une durée de 4 ans qui a établi l'efficacité à long terme de Cerdelga. Dans l'étude ENGAGE (40 patients), à la fin des 9 mois du volet à double insu, une modification statistiquement significative du volume de la rate a été observée dans le groupe traité par Cerdelga par rapport au groupe placebo (-27,8 % comparativement à 2,3 %; $p < 0,0001$). On a aussi observé des améliorations statistiquement significatives des paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine et nombre de plaquettes) et une diminution significative du volume du foie dans le groupe traité par Cerdelga comparativement au groupe placebo.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Dans l'étude ENCORE (159 patients), Cerdelga s'est révélé non inférieur à Cerezyme (imiglucérase pour injection), une enzymothérapie substitutive administrée par voie intraveineuse, pour maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine et des paramètres viscéraux. Après 12 mois, le critère d'évaluation composite principal (stabilité du volume de la rate, du volume du foie, du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes) était atteint chez 84,8 % des patients traités par Cerdelga comparativement à 93,6 % de ceux traités par Cerezyme (différence de 8,8 %).

Dans l'étude à long terme de phase II (19 patients), les moyennes pour le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes ont respectivement augmenté de $2,3 \pm 1,5$ g/dl ($11,3 \pm 1,5$ g/dl au départ) et de 95 % ($68\,700 \pm 21\,200/\text{mm}^3$ au départ). Les moyennes pour le volume de la rate et le volume du foie ont diminué de 63 % et 28 % respectivement. Globalement, les améliorations observées au cours des 2 premières années pour chacun des 4 paramètres (taux d'hémoglobine, nombre de plaquettes, volume de la rate et volume du foie) se sont maintenues pendant 4 ans.

Les effets indésirables les plus courants (incidence ≥ 10 %) chez les patients traités par Cerdelga dans le cadre des études pivots ont été l'arthralgie (45 %), la fatigue (14 %), les céphalées (plage de 13 % à 40 %), les nausées (11 %), la diarrhée (12 %), la dorsalgie (12 %), les douleurs aux extrémités (11 %) et les douleurs abdominales supérieures (10 %).

Place dans le traitement

Administré par voie orale, Cerdelga est un traitement de première intention pour les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Il offre une option efficace et bien tolérée aux patients candidats à ce traitement. Cerdelga représente une alternative aux enzymothérapies substitutives administrées par perfusion toutes les 2 semaines (VPRIV, Cerezyme). Zavesca, l'autre médicament oral destiné au traitement de la maladie de Gaucher de type 1, est indiqué en deuxième intention si l'enzymothérapie substitutive a échoué ou est mal tolérée. Avant d'être traités par Cerdelga, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage permettant de déterminer leur type de métaboliseur, en vue d'obtenir un effet thérapeutique optimal et d'éviter certaines interactions médicamenteuses.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Cerdelga, 84 mg	250 000 \$ - 500 000 \$
Zavesca, gélules de 100 mg	119 000 \$
Cerezyme, flacons de 400 U	704 000 \$*
VPRIV, flacons de 400 U	560 000 \$*

*pour un patient pesant 70 kg

Répercussions

Fortes répercussions – Malgré la faible incidence de cette maladie, les coûts sont très élevés.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Ocaliva^{MC} (acide obéticholique)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Comprimés	02463121 – 5 mg 02463148 – 10 mg	Intercept Pharmaceuticals Canada	56:92.00 – Divers médicaments gastrointestinaux

Indication(s)

Ocaliva (acide obéticholique) est indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP; auparavant appelée cirrhose biliaire primitive) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC, ou ursodiol) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC. [AC-C]

Posologie

La posologie initiale recommandée d'Ocaliva est de 5 mg par voie orale une fois par jour chez les adultes qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante à une dose appropriée d'AUDC pendant au moins un an ou qui sont intolérants à l'AUDC.

Si une réduction satisfaisante du taux de phosphatases alcalines et/ou du taux de bilirubine totale n'a pas été obtenue après 6 mois de traitement par Ocaliva à raison de 5 mg une fois par jour, et si le patient tolère bien Ocaliva, la posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour en vue d'améliorer la réponse. La posologie maximale recommandée d'Ocaliva est de 10 mg une fois par jour.

Autres options de traitement

Utilisation non conforme aux indications : bézafibrate (Bezalip SR), fénofibrate (Lipidil Supra), budésônide

Greffe de foie

Notes cliniques

En présence de cholangite biliaire primitive (CBP), les petits canaux biliaires intrahépatiques subissent une attaque médiée par les lymphocytes T. Continuellement assaillies, les cellules épithéliales des canaux biliaires se détruisent graduellement et finissent par disparaître. La diminution soutenue du nombre de canaux biliaires intrahépatiques est à l'origine des signes et symptômes de la cholestase, et elle peut éventuellement engendrer une cirrhose du foie et une insuffisance hépatique.

La CBP est une maladie rare. On rapporte une prévalence de 19 à 402 cas pour un million de personnes. La vaste majorité des patients (90 à 95 %) sont des femmes et, dans la plupart des cas, le diagnostic est posé entre les âges de 30 à 65 ans (souvent dans la quarantaine ou la cinquantaine). Cela dit, certains cas ont été diagnostiqués dès l'âge de 15 ans et jusqu'à l'âge de 93 ans. Selon une étude menée au Canada en 2009, l'incidence annuelle rajustée selon l'âge et le sexe est estimée à 30,3 cas par million de personnes (48,4 cas par million de femmes et 10,4 cas par million d'hommes). L'incidence n'a pas changé entre 1996 et 2002, mais la prévalence de la maladie a augmenté de 100 à 227 cas par million de personnes. Cela s'explique peut-être par une meilleure détection de la CBP et une plus grande sensibilisation, plutôt que par une augmentation de l'incidence de la maladie comme telle. Par ailleurs, une agrégation familiale de la CBP a été observée, ce qui laisse supposer une susceptibilité génétique chez certains patients. La prévalence de la CBP est 100 fois plus élevée chez les parents de premier degré des personnes atteintes de cette maladie comparativement à la population générale.

La structure d'Ocaliva est semblable à celle d'un acide biliaire endogène, l'acide chénodésoxycholique, mais grâce à l'ajout d'un groupe éthyle en position 6-alpha, l'effet agoniste d'Ocaliva est 100 fois plus puissant au niveau du récepteur farnésolide X (FXR), un récepteur nucléaire exprimé dans le foie et l'intestin. Le FXR est un régulateur clé des voies inflammatoires, fibreuses et métaboliques empruntées par les acides biliaires. L'activation du FXR a pour effet de réduire les concentrations d'acides biliaires à l'intérieur des hépatocytes en inhibant la synthèse de novo à partir du cholestérol et en augmentant le transport des acides biliaires hors des hépatocytes. Ces mécanismes limitent généralement la quantité d'acides biliaires circulants tout en stimulant la cholérèse, ce qui réduit donc l'exposition du foie aux acides biliaires.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



L'approbation d'Ocaliva repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III d'une durée de 12 mois appelée POISE (PBC OCA International Study of Efficacy). Cette étude internationale à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, a évalué l'efficacité d'Ocaliva auprès de 216 patients atteints de CBP qui prenaient de l'AUDC (acide ursodésoxycholique, ou ursodiol) ou avaient une intolérance à l'AUDC. Les patients qui présentaient une réponse insuffisante à l'AUDC ou qui jugeaient inacceptables les effets secondaires de l'AUDC ont été randomisés pour recevoir des doses de 10 mg d'acide obéticholique (groupe 10 mg), des doses de 5 mg d'acide obéticholique augmentées à 10 mg si nécessaire (groupe 5-10 mg), ou encore un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'un taux de phosphatases alcalines inférieur à 1,67 fois la limite supérieure de la normale, avec réduction d'au moins 15 % par rapport au départ, et d'un taux de bilirubine totale normal. Le critère d'évaluation principal a été atteint chez un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe 5-10 mg (46 %) et le groupe 10 mg (47 %) que dans le groupe placebo (10 %; $p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les diminutions des taux ont été plus marquées chez les patients du groupe 5-10 mg et du groupe 10 mg que chez ceux du groupe placebo, tant pour le taux de phosphatases alcalines (moyenne des moindres carrés : -113 et -130 U par litre, respectivement, vs -14 U par litre; $p < 0,001$ pour les deux comparaisons) que pour le taux de bilirubine totale (-0,02 et -0,05 mg par décilitre ou -0,3 et -0,9 μmol par litre, respectivement, vs 0,12 mg par décilitre ou 2,0 μmol par litre; $p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Quant aux variations des paramètres d'évaluation non invasifs de la fibrose du foie, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de patients traités et le groupe de patients sous placebo après 12 mois. Les cas de prurit ont été plus fréquents avec Ocaliva qu'avec le placebo (56 % des patients du groupe 5-10 mg et 68 % de ceux du groupe 10 mg, vs 38 % des patients sous placebo). Le taux d'effets indésirables graves a été de 16 % dans le groupe 5-10 mg, de 11 % dans le groupe 10 mg et de 4 % dans le groupe placebo.

Place dans le traitement

Les lignes directrices de pratique clinique pour le traitement de la CBP publiées récemment (mars 2017) par l'Association européenne pour l'étude du foie recommandent d'envisager l'utilisation de l'acide obéticholique, telle qu'elle est précisée dans les indications et démontrée dans l'étude POISE : en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC, selon le schéma thérapeutique suivant dans les deux cas : doses de 5 mg au départ, augmentées à 10 mg après 6 mois si le médicament est bien toléré. L'efficacité des autres options de traitement (utilisées de façon non conforme à leurs indications) n'a pas été établie avec certitude.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Ocaliva	38 000 \$
pms-Ursodiol C, 500 mg	1 100 \$
Apo-Feno-Super, 160 mg	115 \$
Jamp-Bezafibrate SR, 400 mg	640 \$

Répercussions

Fortes répercussions – Faible utilisation, mais coût considérablement plus élevé que celui du traitement de première intention.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Acarizax^{MC} (*D. farina* et *D. pteronyssinus*)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Comprimés sublinguaux	02463644 – 12 SQ-HDM	ALK Abello A/S	80:02.00 – Extraits allergéniques

Indication(s)

Acarizax est une immunothérapie contre les allergies indiquée chez les adultes de 18 à 65 ans pour le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère provoquée par les acariens de la poussière, avec ou sans conjonctivite, et confirmée par un résultat positif à un test épicutané et/ou par un test in vitro démontrant la présence d'anticorps IgE contre les acariens de l'espèce *Dermatophagoides farinae* ou *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Posologie

Pour la rhinite allergique provoquée par les acariens de la poussière (avec ou sans conjonctivite), la posologie recommandée d'Acarizax est de 1 comprimé sublingual (12 SQ-HDM) par jour. SQ-HDM est une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur en allergènes majeurs et de la complexité de l'extrait allergénique. Chaque comprimé renferme des allergènes du groupe 1 de *D. farinae*, du groupe 2 de *D. farinae*, du groupe 1 de *D. pteronyssinus* et du groupe 2 de *D. pteronyssinus* selon un rapport 1:1:1:1. La première dose d'Acarizax doit être administrée en clinique, sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies allergiques. Après l'administration de la première dose, il faut surveiller le patient pendant 30 minutes afin de pouvoir détecter les signes ou symptômes d'une grave réaction allergique généralisée ou localisée. Si le patient tolère bien la première dose, il peut prendre les doses subséquentes à domicile. Le traitement par Acarizax peut être instauré à n'importe quel moment de l'année.

Autres options de traitement

Extrait allergénique standardisé – Mélange d'acariens pour injection

Notes cliniques

Les acariens de la poussière des espèces (*D. pteronyssinus* et *D. farinae*) sont des arthropodes de la classe des arachnides qui peuvent coloniser la literie, les sofas, les tapis et tout autre tissu. Les acariens de la poussière sont reconnus pour provoquer la rhinite allergique apériodique par la production de particules fécales contenant un mélange complexe de protéines allergènes, d'endotoxine, d'enzymes et d'ADN d'acariens et de bactéries. Selon les estimations, 1 % à 2 % de la population mondiale serait allergique aux acariens de la poussière. Les barrières physiques, le contrôle de l'humidité (laquelle est un facteur critique pour la multiplication des acariens, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la maison) et les traitements acaricides constituent des mesures d'évitement efficaces.

Les extraits d'allergènes administrés par voie sublinguale sont conçus pour être absorbés au niveau de la bouche ou de l'intestin grêle. La tolérance systémique découle du déclin des mécanismes liés aux lymphocytes T auxiliaires ou de la stimulation des lymphocytes T suppresseurs qui participent à la production d'IgE.

L'efficacité d'Acarizax pour le traitement de la rhinite allergique provoquée par les acariens de la poussière a fait l'objet de deux études cliniques randomisées, menées à double insu et contrôlées par placebo. La durée ne dépassait pas 12 mois. Les sujets présentaient une rhinite allergique et, dans certains cas, une conjonctivite, une maladie asthmatique ou une polysensibilisation à d'autres allergènes en plus des acariens de la poussière. Dans la première étude, menée auprès de 1 482 sujets âgés de 12 à 85 ans, le critère d'évaluation principal était le score de rhinite combiné, soit le total des scores des symptômes de rhinite que les patients se sont attribués chaque jour et des scores reflétant l'utilisation quotidienne des médicaments, pour environ les deux derniers mois de traitement. Comme l'indique la baisse des scores de rhinite combinés, le soulagement des symptômes nasaux et la diminution du recours aux anti-allergiques standard ont été significativement plus marqués chez les patients traités par Acarizax comparativement aux patients sous placebo (-17,2 %; $p < 0,001$; IC à 95 % = -25,0 % à -9,7 %). Le traitement a été bien toléré. La deuxième étude, menée auprès de 646 sujets âgés de 18 à 66 ans,

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



suivait un modèle semblable et les scores de rhinite combinés ont été 16,1 % moins élevés chez les patients traités par Acarizax par rapport aux patients sous placebo ($p = 0,004$; IC à 95 % = -25,8 % à -5,7 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été le prurit de la bouche et des oreilles, ainsi que l'irritation de la gorge. Dans l'ensemble des 1 383 patients traités par Acarizax, un seul sujet (0,1 %) a présenté une réaction allergique généralisée liée au traitement.

Une analyse de Cochrane portant sur l'immunothérapie par voie sublinguale a indiqué une réduction significative des symptômes de rhinite allergique et du besoin de prendre des médicaments.

Place dans le traitement

Jusqu'à présent, l'immunothérapie allergénique contre les acariens de la poussière nécessitait l'administration d'injections par un clinicien à des intervalles réguliers. Acarizax est la première immunothérapie par voie orale. L'immunothérapie par voie sublinguale peut être administrée à domicile par le patient lui-même ou par un soignant, et elle présente un moins grand risque de réaction anaphylactique que l'immunothérapie par injections. La durée optimale de l'immunothérapie par voie sublinguale n'a pas été établie.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Acarizax	Prix non disponible
Extrait allergénique standardisé – Mélange d'acariens pour injection	3 000 \$ - 6 300 \$

Répercussions

Renseignements insuffisants.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Adlyxine^{MC} (lixisénatide)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Solution pour injection sous-cutanée	02464349 – Trousse de départ (2 stylos de 3 ml; (100 µg/ml et 50 µg/ml) 02464276 – 50 µg/ml (stylo de 3 ml) 02464284 – 100 µg/ml (stylo de 3 ml)	Sanofi-Aventis Canada Inc.	68:20.06 – Incrétinomimétiques

Indication(s)

Adlyxine est indiqué comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, une sulfonylurée (seule ou avec la metformine), la pioglitazone (seule ou avec la metformine) ou une insuline basale (seule ou avec la metformine), lorsque ces agents ne procurent pas une maîtrise adéquate de la glycémie.

Posologie

Adlyxine est administré par injection sous-cutanée une fois par jour, dans l'heure précédant l'un des repas de la journée. Il est préférable d'injecter Adlyxine avant le même repas chaque jour, selon ce qui convient le mieux au patient. La posologie initiale d'Adlyxine est de 10 µg une fois par jour, pendant 14 jours. À partir du 15^e jour, les doses d'Adlyxine sont augmentées à 20 µg une fois par jour, soit la posologie d'entretien. Si les doses d'entretien de 20 µg ne sont pas tolérées, la posologie peut être temporairement réduite à 10 µg une fois par jour. Une augmentation à 20 µg une fois par jour doit être envisagée dans les 4 semaines suivantes.

Adlyxine doit être injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. D'une dose à l'autre, on doit faire la rotation des points d'injection dans une même zone d'administration. Adlyxine ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Autres options de traitement

Bydureon (exénatide);
Byetta (exénatide);
Trulicity (dulaglutide);
Victoza (liraglutide).

Notes cliniques

Adlyxine (lixisénatide) est un agoniste du récepteur GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) administré une fois par jour en complément d'un régime alimentaire et d'un programme d'exercice pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2. Adlyxine est utilisé en association avec d'autres antidiabétiques. À l'instar des autres agonistes du récepteur GLP-1, le lixisénatide augmente la libération glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas, réduit la libération de glucagon par les cellules alpha et ralentit la vidange gastrique.

L'efficacité d'Adlyxine a été établie d'après les résultats de dix études pivots de phase III avec répartition aléatoire dans le cadre du programme GetGoal. Adlyxine a été évalué en monothérapie, en association avec d'autres antidiabétiques oraux, ainsi qu'en association avec l'insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux). Dans les études pivots, Adlyxine a été comparé à un placebo, à Byetta et à Apidra (solution injectable d'insuline glulisine). Par rapport aux valeurs de départ, les diminutions des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) obtenues avec Adlyxine chez des patients atteints de diabète de type 2 ont été statistiquement significatives comparativement à celles obtenues avec le placebo. L'efficacité d'Adlyxine a été comparée à celle de Victoza (liraglutide injectable) au cours d'une étude exploratoire.

Adlyxine en monothérapie, lors d'une étude contrôlée par placebo (GetGoal-Mono, 361 sujets), a fait baisser le taux d'HbA1c de 0,7 % à 0,85 % (valeur de départ : 8,0 %). Adlyxine ajouté à la metformine, lors d'une étude contrôlée par placebo (GetGoal-M, 680 sujets), a réduit le taux d'HbA1c de 0,8 % à 0,9 % (valeur de départ : 8,0 %). Trois études contrôlées par placebo ont évalué Adlyxine comme traitement d'appoint. Adlyxine ajouté à la metformine, avec ou sans sulfonylurée (GetGoal-M-Asia, 391 sujets), a fait baisser le taux d'HbA1c de 0,83 % (valeur de départ : 7,9 %). Adlyxine ajouté à une sulfonylurée, avec ou sans metformine (GetGoal-S, 859 sujets), a réduit le taux d'HbA1c de 0,85 % (valeur de départ : 8,3 %); et Adlyxine ajouté à la pioglitazone, avec ou sans metformine (GetGoal-P, 484 sujets), a réduit le taux d'HbA1c de 0,9 % (valeur de départ : 8,1 %). Quatre études pivots (trois contrôlées par placebo et une avec comparateur actif, soit Apidra) ont évalué l'efficacité glycémique d'Adlyxine en ajout à l'insuline basale. Dans l'étude GetGoal-L (495 sujets), Adlyxine ajouté à l'insuline basale, avec ou sans metformine, a réduit le taux d'HbA1c de 0,7 % (valeur de départ : 8,4 %). Dans l'étude GetGoal-Duo 1 (446 sujets), Adlyxine ajouté à la metformine (avec ou sans sulfonylurée, glinide et/ou thiazolidinedione) et administré en association avec Lantus (insuline glargine, solution injectable de 100 unités) a réduit le taux d'HbA1c de 0,7 % (valeur de départ : 7,6 %). Dans l'étude GetGoal-Duo 2 (894 sujets) Adlyxine ajouté à l'insuline basale (avec ou sans l'un de trois autres antidiabétiques) s'est révélé

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



non inférieure à Apidra (1 fois ou 3 fois par jour), en appoint au même schéma de traitement. Adlyxine a réduit le taux d'HbA1c de 0,6 %, comparativement à 0,6 % pour Apidra 1 fois par jour et à 0,8 % pour Apidra 3 fois par jour (valeur de départ : 7,8 %). Dans l'étude Get-Goal-L-Asia (311 sujets) Adlyxine ajouté à l'insuline basale, avec ou sans sulfonylurée, a réduit le taux d'HbA1c de 0,77 % (valeur de départ : 8,53 %). L'étude GetGoal-X (639 sujets) a démontré la non-infériorité d'Adlyxine par rapport à Byetta pour abaisser le taux d'HbA1c lorsque ces agents sont ajoutés à la metformine. En 24 semaines, les taux d'HbA1c ont diminué de 0,8 % avec Adlyxine et de 1,0 % avec Byetta (valeurs de départ respectives : 7,94 % et 7,14 %). Adlyxine et Byetta ont donné des résultats semblables pour d'autres critères d'évaluation comme la proportion de patients ayant un taux d'HbA1c < 7 %, la diminution de la glycémie à jeun et la perte pondérale. La non-infériorité et la supériorité de Victoza à 1,8 mg par rapport à Adlyxine pour la réduction du taux d'HbA1c ont été démontrées par une étude exploratoire de 26 semaines où ces deux agents étaient ajoutés au traitement par la metformine (404 sujets). Les taux d'HbA1c ont diminué de 1,8 % avec Victoza et de 1,2 % avec Adlyxine (valeur de départ : 8,4 % pour les deux groupes). La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c < 7 % et les diminutions de la glycémie à jeun ont été plus fortes avec Victoza qu'avec Adlyxine Quant à la perte pondérale, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Au cours des études pivots, les effets indésirables les plus courants (fréquence \geq 5 %) chez les patients traités par Adlyxine et les patients sous placebo ont été les nausées (25 % et 6 %), les vomissements (10 % et 2 %), les céphalées (9 % et 6 %), la diarrhée (8 % et 6 %) et les étourdissements (7 % et 4 %). Dans l'étude clinique comparant Adlyxine et Victoza, 72 % des patients traités par Victoza et 64 % de ceux traités par Adlyxine ont signalé des effets indésirables. Le nombre de patients ayant abandonné le traitement a été semblable, soit 13 dans le groupe traité par Victoza (6,4 %) et 15 dans le groupe traité par Adlyxine (7,4 %).

Les résultats cardiovasculaires ont également été évalués chez les patients diabétiques traités par Adlyxine après un événement coronarien aigu de survenue récente (au cours des 180 jours précédents) dans le cadre de l'étude ELIXA. L'évaluation des résultats obtenus auprès de 6 068 patients a démontré la non-infériorité d'Adlyxine mais n'a pas démontré sa supériorité par rapport au placebo relativement au critère d'évaluation composite principal, qui incluait les décès d'origine cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les AVC et les hospitalisations en raison d'une angine instable ($p = 0,81$), tandis que l'étude LEADER sur les résultats cardiovasculaires a démontré la supériorité de Victoza. Comme la population étudiée comprenait une plus grande proportion de patients à haut risque dans l'étude ELIXA que dans l'étude LEADER, on pourrait supposer que l'étude ELIXA était plus apte à démontrer des bienfaits cardiovasculaires s'il y en avait.

Place dans le traitement

Dans le cadre d'une étude, Adlyxine s'est révélé non inférieure à Byetta pour améliorer le taux d'HbA1c lorsque ces deux agents étaient utilisés en association avec la metformine. Le prix d'Adlyxine est établi à 82 % de celui de Byetta. Victoza s'est révélé supérieur à Adlyxine pour abaisser le taux d'HbA1c. En outre, on a observé un taux d'HbA1c < 7,0 % et une glycémie à jeun moins élevée chez une plus forte proportion de patients traités par Victoza comparativement à Adlyxine. Le prix d'Adlyxine se situe entre 46 % et 70 % de celui de Victoza (selon la dose de Victoza). En outre, Adlyxine n'a pas amélioré les résultats cardiovasculaires chez une population de patients à haut risque comparativement au placebo.

Plusieurs médicaments oraux et injectables sont indiqués pour le traitement du diabète de type 2. Adlyxine est le cinquième agoniste du récepteur GLP-1 à être offert au Canada. Dans son ensemble, la classe des agonistes du récepteur GLP-1 présente un solide profil d'efficacité hypoglycémiant (réduction de -0,8 % à -2,0 % du taux d'HbA1c) et est associée à une modeste perte pondérale (de -1 kg à -4 kg). Tous les agonistes du récepteur GLP-1 sont administrés par injections sous-cutanées. Le calendrier d'administration, les recommandations posologiques et le profil d'effets indésirables varient d'un agoniste du récepteur GLP-1 à l'autre. Adlyxine est le deuxième agoniste du récepteur GLP-1 administré une fois par jour, après Victoza. En ce moment, Adlyxine constitue une alternative thérapeutique aux autres agonistes du récepteur GLP-1 déjà offerts.

Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Adlyxine	1 500 \$
Victoza	2 100 \$ - 3 200 \$
Trulicity	2 700 \$
Byetta	1 800 \$
Bydureon	2 600 \$

Répercussions

Répercussions mineures.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Ozanex^{MC} (ozénoxacine)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Crème topique	02463504 – 1 %	Ferrer Internacional S.A.	84:04.04 – Antibactériens

Indication(s)

Ozanex est indiqué pour le traitement topique de l'impétigo chez les patients âgés de 2 mois et plus.

Posologie

Une mince couche d'Ozanex doit être appliquée sur la zone affectée deux fois par jour pendant 5 jours. En l'absence de réponse clinique après 3 jours, il convient de réévaluer le patient et d'envisager une autre option de traitement.

Autres options de traitement

Bactroban (mupirocine);
Fucidin (acide fusidique).

Notes cliniques

L'impétigo est l'une des infections cutanées superficielles les plus courantes chez les enfants. Causé par les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, il est souvent associé à la production de pus et la formation d'une croûte.

D'après les résultats d'études publiés depuis 2000, le nombre d'enfants atteints d'impétigo à l'échelle mondiale, à n'importe quel moment donné, dépasse les 162 millions. L'impétigo est sous-diagnostiqué et, en conjonction avec la gale, constitue une affection dermatologique grave qui a le potentiel d'entraîner des séquelles permanentes si l'enfant n'est pas traité.

Ozanex fait partie d'une nouvelle génération de quinolones non fluorées. Administré 2 fois par jour pendant seulement 5 jours, Ozanex s'est montré capable d'éradiquer les bactéries en aussi peu que 3 jours. L'action antibactérienne de l'ozénoxacine est attribuable à l'inhibition de deux enzymes bactériennes, l'ADN gyrase A et l'ADN topoisomérase IV, qui sont essentielles à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN des bactéries, ainsi qu'à la séparation de l'ADN chromosomique lors de la division cellulaire des bactéries. L'ozénoxacine cible les deux ADN en cause, et ce double mode d'action se traduit par un effet inhibiteur plus marqué contre chacune de ces enzymes comparativement aux autres quinolones.

L'approbation de Santé Canada est fondée sur deux études de phase III multicentriques, randomisées et contrôlées contre placebo regroupant 875 enfants et adultes atteints d'impétigo. Des évaluations cliniques et microbiologiques ont été effectuées aux 3^e et 4^e jours du traitement, à la fin du traitement, ainsi que 5 à 7 jours après la dernière application. Le principal paramètre d'efficacité dans les deux études était la réponse clinique selon une échelle d'évaluation de l'infection cutanée (la réussite du traitement étant définie par un score de 0 pour l'exsudat/le pus, la formation de croûtes, les démangeaisons/la douleur, et un score maximal de 1 pour l'érythème/l'inflammation, l'œdème et les démangeaisons, et qu'aucun autre traitement antimicrobien soit nécessaire). Dans les deux études, un plus grand nombre de patients traités par Ozanex que de patients sous placebo ont présenté une première réponse clinique positive et une première éradication bactérienne plus tôt dans le traitement. Les taux de réussite du traitement par Ozanex dans les deux études ont été 15,5 % et 16 % plus élevés par rapport au placebo.

Des analyses de sous-groupes selon l'âge et le sexe n'ont pas révélé de différences dans la réponse à Ozanex dans ces groupes.

Place dans le traitement

Puisque son mode d'action est différent de ceux des antibiotiques aminoglycosides, macrolides et β -lactames, l'ozénoxacine pourrait être efficace contre des souches qui sont résistantes à ces antibiotiques. En raison de sa double activité inhibitrice et de ses propriétés bactéricides, l'ozénoxacine présente un très faible taux de résistance spontanée comparativement aux autres quinolones.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Ozanex, crème à 1 %	Prix non disponible
Fucidin, crème à 2 %	23,24 \$/30 g
Bactroban, onguent à 2 %	8,94 \$/15 g

Répercussions

Renseignements insuffisants.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Vemlidy^{MC} (ténofovir alafénamide)

Présentation	DIN et concentration	Fabricant	Classe AHFS
Comprimés	02464241 – 25 mg	Gilead Sciences Canada Inc.	08:18.32 – Analogues des nucléosides et des nucléotides

Indication(s)

Vemlidy est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les adultes présentant une maladie hépatique compensée.

Posologie

La posologie recommandée de Vemlidy est d'un comprimé une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Autres options de traitement

Heptovir (lamivudine), Viread (fumarate de ténofovir disoproxil), Hepsera (adéfovir dipivoxil), Baraclude (entécavir), Sebivo (telbivudine).

Notes cliniques

On estime que 5 % des Canadiens ont contracté une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) à un moment ou l'autre de leur vie, et que 0,7 % à 0,9 % sont des porteurs chroniques du VHB.

Puisque l'hépatite B chronique demeure incurable, le traitement a pour objectifs d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie en empêchant l'évolution vers une cirrhose, une maladie du foie terminale, et en prévenant les complications telles que le carcinome hépatocellulaire et le décès.

Les lignes directrices consensuelles de l'Association canadienne pour l'étude du foie (2012) recommandent un traitement antirétroviral chez les patients atteints d'hépatite B chronique qui présentent les caractéristiques cliniques suivantes : l'antigène e du virus de l'hépatite B (Ag HBe) est présent, le taux d'ADN du VHB est élevé (> 20 000 UI/ml) et le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) dépasse la limite supérieure de la normale (LSN) depuis trois à six mois; l'Ag HBe est absent, le taux d'ADN du VHB est faible (> 2 000 UI/ml) et le taux d'ALAT dépasse la LSN depuis trois à six mois; l'inflammation et la fibrose du foie sont importantes, peu importe la présence ou l'absence de l'Ag HBe.

On recommande Viread (ténofovir) ou Baraclude (entécavir) en première intention chez les patients infectés par le VHB n'ayant jamais été traités, car ce sont les plus puissants parmi les agents anti-VHB offerts. En outre, il n'y a pas de souches du VHB résistantes au ténofovir et les taux de résistance à l'entécavir sont très faibles. Viread est le traitement de première intention en présence d'un VHB résistant à la lamivudine. L'entécavir ne devrait pas être utilisé dans ce contexte en raison du risque de développement d'une résistance à cet agent.

Vemlidy est un nouveau promédicament ciblé du ténofovir, un inhibiteur de la réplication du VHB. Vemlidy a fait preuve d'une efficacité antivirale semblable à celle de Viread (fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg), à moins du dixième de la dose de ténofovir. Les données indiquent que Vemlidy possède une plus grande stabilité plasmatique et distribue le ténofovir aux hépatocytes plus efficacement que Viread. Il peut donc être administré à une dose plus faible, ce qui réduit la quantité de ténofovir dans la circulation sanguine. Par conséquent, Vemlidy a moins d'effets nuisibles sur les reins et les os comparativement à Viread.

Place dans le traitement

Les essais cliniques ont démontré que, comparativement à Viread, Vemlidy possède un meilleur profil d'innocuité pour la santé des reins et des os tout en inhibant fortement l'ADN du VHB chez une vaste gamme de patients atteints d'hépatite B chronique. Vemlidy offre aux patients une alternative au traitement par Viread.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



Prix comparatifs

Médicament	Coût annuel estimatif
Vemlidy	7 100 \$
Apo-Lamivudine	1 290 \$
Viread	7 100 \$
Apo-Adefovir	7 500 \$
Apo-Entecavir	6 000 \$
Sebivo	7 200 \$

Répercussions

Répercussions mineures – Transfert de coûts d'autres options de traitement dont le prix est semblable.

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



GÉNÉRIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION

Génériques de première génération (avis de conformité datés du 25 février au 30 mai 2017)

Médicament générique	Médicament de référence (marque)	Rang selon le coût des ingrédients en 2016	Fabricant	Voie d'administration	Indications approuvées/ Commentaires
cyclosporine	Restasis	144	Teva Canada Inc.	Ophtalmique	Sécheresse oculaire par déficience aqueuse
itraconazole	Sporanox	499	Mint Pharmaceuticals Inc.	Orale	Infections fongiques systémiques
éthacrynate sodique	Edecrin Sodium	1154	VPI Pharmaceuticals Inc.	Intraveineuse	Patients qui ne répondent pas aux diurétiques couramment utilisés
olmésartan médoxomil et olmésartan médoxomil + hydrochlorothiazide	Olmetec et Olmetec Plus	98 et 154	Apotex Inc.	Orale	Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée
acétate de caspofungine	Cancidas	1110	Teva Canada Limitée	Intraveineuse	Traitement des infections fongiques systémiques graves
chlorhydrate de moxifloxacin	Avelox I.V.	360	Fresenius Kabi Canada Ltée	Intraveineuse	Pneumonie extra-hospitalière, infections intra-abdominales causées par une ou plusieurs bactéries, infections compliquées de la peau et ses annexes
atazanavir	Reyataz	423	Teva Canada Inc.	Orale	Traitement de l'infection par le VIH-1
emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	Truvada	69	Apotex Inc.	Orale	Traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte
busulfan	Busulfex	1843	Sterimax Inc.	Intraveineuse	Schéma de conditionnement préalable à une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques
testostérone	Androgel	85	Taro Pharmaceuticals Inc.	Topique	Déficit ou absence de testostérone endogène (hypogonadisme)

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET ÉLARGISSEMENTS DE GAMMES DE PRODUITS

Élargissements de gammes de produits (avis de conformité datés du 25 février au 30 juin 2017)

Médicament de marque	Nom chimique	Fabricant	Présentation	Type d'élargissement	Particularités/Commentaires
Vimpat	lacosamide	UCB Canada Inc.	Comprimés	Nouvelle indication	En monothérapie dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes épileptiques.
Enbrel	étanercept	Amgen Canada Inc.	Injection sous-cutanée	Nouvelle indication	Traitement des enfants âgés de 4 à 17 ans qui sont atteints d'une forme chronique grave de psoriasis en plaques et qui sont de bons candidats à un traitement général ou à la photothérapie.
Harvoni	lédipasvir/sofosbuvir	Gilead Sciences Canada Inc.	Comprimés	Nouvelle indication	Infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6, en l'absence de cirrhose ou en présence de cirrhose compensée. Utilisation élargie aux enfants de 12 ans et plus infectés par le VHC de génotype 1.
Revolade	eltrombopag olamine	Novartis Pharma Canada inc.	Comprimés	Nouvelle concentration et nouvelle indication	Nouvelle concentration de 12,5 mg; Nouvelle indication : Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique, pour augmenter le nombre de plaquettes chez les enfants n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux corticostéroïdes ou aux immunoglobulines.
Tivicay	dolutégravir	ViiV Soins de santé ULC	Comprimés	Nouvelle concentration et nouvelle indication	Nouvelles concentrations de 10 mg et 25 mg; Élargissement de l'indication : En association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes ainsi que chez les enfants pesant au moins 30 kg et n'ayant jamais reçu un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase.
Sandoz-Levetiracetam	lévétiracétam	Sandoz Canada Inc.	Comprimés	Nouvelle concentration	Nouvelle concentration de 1000 mg
Tepadina	thiotépa	Adienne SA	Perfusion intraveineuse	Nouvelle marque	Utilisé en association avec d'autres produits dans le cadre d'une chimiothérapie de conditionnement à très fortes doses, préalablement à une greffe de cellules souches autologues chez les adultes atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC).
Utrogestan	progestérone	Besins Healthcare S.A.	Capsules vaginales	Nouvelle marque et nouvelle présentation	Nouvelle forme de progestérone (capsules) administrée par voie vaginale pour les femmes recevant un traitement de fécondation <i>in vitro</i> (FIV).
Berinert	Inhibiteur de la C1 estérase, humaine	CSL Behring Canada Inc.	Perfusion intraveineuse	Nouvelle indication	L'indication dans le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) a été élargie pour inclure les enfants.

(suite à la page suivante)

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET ÉLARGISSEMENTS DE GAMMES DE PRODUITS (suite)

Élargissements de gammes de produits (avis de conformité datés du 25 février au 30 juin 2017)

Médicament de marque	Nom chimique	Fabricant	Présentation	Type d'élargissement	Particularités/Commentaires
Darzalex	daratumumab	Janssen Inc.	Perfusion intraveineuse	Nouvelle indication	Traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
Xolair	omalizumab	Novartis Pharma Canada inc.	Solution pour injection sous-cutanée	Nouvelle indication	L'indication dans le traitement de l'asthme grave a été élargie pour inclure les enfants âgés de 6 ans et plus.
Tarceva	erlotinib	Hoffmann-La Roche Limitée	Comprimés	Nouvelle indication	L'indication a été modifiée de sorte que des mutations activatrices de l'EGFR doivent être présentes dans la tumeur.
Erelzi	étanercept	Sandoz Canada Inc.	Injection sous-cutanée.	Médicament biosimilaire	Alternative thérapeutique à Brenzys et à Enbrel pour traiter les poussées évolutives des formes modérées ou graves de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes, ainsi que pour réduire les signes et symptômes des formes modérées ou graves d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et des poussées évolutives de la spondylarthrite ankylosante. Brenzys n'est pas indiqué pour le traitement de l'AJI.
Zeulide Depot	acétate de leuprolide	Pendopharm, division de Pharmascience Inc.	Injection intramusculaire	Nouvelle concentration	Nouvelle concentration de 22,5 mg
Technivie	ombitasvir – paritaprèvir – ritonavir	Abbvie Corp.	Comprimés	Nouvelle indication	L'indication a été élargie pour inclure les patients atteints de cirrhose compensée.
Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb Canada	Perfusion intraveineuse	Nouvelle indication	Traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique. Opdivo était déjà indiqué dans le traitement du mélanome, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et de l'adénocarcinome rénal métastatique.
Tafinlar	dabrafénib	Novartis Pharma Canada inc.	Capsules	Nouvelle indication	Tafinlar est utilisé en association avec le tramétinib pour traiter les patients qui sont atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF et ayant progressé après un traitement systémique. Il était déjà indiqué dans le traitement du mélanome.
Mekinist	tramétinib	Novartis Pharma Canada inc.	Comprimés	Nouvelle indication	Mekinist est utilisé en association avec le dabrafénib pour traiter les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF et ayant progressé après un traitement systémique. Il était déjà indiqué dans le traitement du mélanome.

(suite à la page suivante)

Nouvelles-éclair sur la santé

Bulletin trimestriel

Nouveaux médicaments examinés par le Comité d'évaluation des médicaments au cours des réunions d'avril à juin 2017



NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET ÉLARGISSEMENTS DE GAMMES DE PRODUITS (suite)

Élargissements de gammes de produits (avis de conformité datés du 25 février au 30 juin 2017)

Médicament de marque	Nom chimique	Fabricant	Présentation	Type d'élargissement	Particularités/Commentaires
Ibrance	palbociclib	Pfizer Canada inc.	Capsules	Nouvelle indication	En association avec le fulvestrant pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH+/HER2-) ayant évolué après un traitement endocrinien antérieur.
Blinicyto	blinatumomab	Amgen Canada Inc.	Perfusion intraveineuse	Nouvelle indication	Enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire.
Kineret	anakinra	Swedish Orphan Biovitrum	Injection sous-cutanée	Nouvelle indication	Traitement de la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID) chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés d'au moins 8 mois et pesant au moins 10 kg.
Eylea	aflibercept	Bayer Inc.	Injection intravitréenne	Nouvelle indication	Néovascularisation choroïdienne myopique.

Auteurs : Aaron Aoki, détenteur du permis d'exercice de l'Ordre professionnel des pharmaciens, B. Sc. (pharm.), M.B.A., EAD, ECR; Camille Gagnon, Pharm. D.; Suzanne Easo, détentrice du permis d'exercice de l'Ordre professionnel des pharmaciens, B. Sc. (pharm.); Ramanjeet Singh, baccalauréat en sciences de la santé