

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Risperidone pour suspension injectable à libération prolongée (Perseris)

Indication : Dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

Promoteur : HLS Therapeutics

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Perseris?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Perseris dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Perseris devrait être remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments selon des critères comparables à ceux définis pour d'autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée utilisés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Perseris ne devrait être remboursé que si la dose mensuelle totale ne dépasse pas 120 mg et s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres antipsychotiques injectables à action prolongée. Perseris ne devrait pas coûter plus cher que d'autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Un essai clinique montre que le traitement par Perseris atténue les symptômes de la schizophrénie chez l'adulte, par rapport à un placebo, comme en témoignent les mesures des scores à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (ESPN) et à l'échelle d'impression clinique globale (CGI-S) qui évalue la gravité de la maladie.
- Aucune des données probantes examinées n'indique que Perseris est plus efficace que d'autres traitements similaires remboursés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Par conséquent, pour être rentable, Perseris ne devrait pas coûter plus cher que l'antipsychotique atypique injectable à action prolongée le moins cher.
- Si l'on se base sur les prix courants accessibles au public, les économies budgétaires sur 3 ans sont de 298 205 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la schizophrénie?

La schizophrénie est une maladie psychiatrique grave et chronique dont le tableau clinique, l'évolution, la réponse aux traitements et les issues peuvent varier. Les symptômes de la schizophrénie sont notamment les hallucinations, les idées délirantes, les troubles cognitifs, la désorganisation de la pensée, le retrait social et le manque de motivation. L'incidence de la schizophrénie au Canada a été estimée à environ 49 cas pour 100 000 personnes en 2016, dont 58 cas pour 100 000 hommes et 41 cas pour 100 000 femmes.

Besoins non comblés des patients atteints de schizophrénie

Tous les antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée actuellement offerts dans le traitement de la schizophrénie sont administrés par voie intramusculaire (IM) et requièrent l'administration de doses orales supplémentaires ou de doses d'attaque le même jour, ou des visites supplémentaires au cabinet du médecin. On a donc besoin d'autres antipsychotiques injectables à action prolongée plus commodes, offrant une administration plus simple.

Combien coûte Perseris?

Le traitement par Perseris devrait coûter annuellement environ de 5 474 \$ à 7 299 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée (90 mg ou 120 mg par injection sous-cutanée [SC]) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Une étude randomisée de phase III comparative avec placebo et à double insu (étude 09-0010) a évalué la rispéridone à libération prolongée (LP) à 90 mg et à 120 mg, comparativement à un placebo, chez des patients âgés de 18 à 55 ans atteints de schizophrénie modérée ou grave en phase aiguë d'exacerbation (N = 354). Par rapport au placebo, la rispéridone LP à 90 mg et la rispéridone LP à 120 mg ont entraîné une amélioration statistiquement significative du critère d'évaluation principal, soit la variation par rapport au départ du score à l'ESPN (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de -6,15, IC à 95 % de -9,98 à -2,31, $p = 0,0004$ pour la rispéridone LP à 90 mg, et DMMC de -7,24, IC à 95 % de -11,05 à -3,43, $p < 0,0001$ pour la rispéridone LP à 120 mg). Elles ont également été associées à une amélioration statistiquement significative du critère d'évaluation secondaire, soit la gravité de la maladie évaluée au moyen de l'échelle CGI-S (DMMC de -0,35, IC à 95 % de -0,56 à -0,14, $p = 0,0002$ pour la rispéridone LP à 90 mg, et DMMC de -0,40, IC à 95 % de -0,60 à -0,19, $p < 0,0001$ pour la rispéridone LP à 120 mg). Les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients décrivent les traitements efficaces comme étant ceux qui permettent la meilleure amélioration possible du fonctionnement quotidien, présentent un minimum d'effets indésirables et favorisent l'observance. Les patients indiquent également que leurs symptômes ont des répercussions importantes sur leur fonctionnement quotidien et, par conséquent, les critères d'évaluation principal et secondaire de l'essai s'alignent sur leurs attentes.

D'après le prix de la rispéridone LP soumis par le promoteur et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts d'antipsychotiques comparables, la rispéridone LP coûte plus cher que d'autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée si l'on suppose que leur efficacité est similaire. Par conséquent, elle ne devrait pas coûter plus cher que l'antipsychotique atypique injectable à action prolongée le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Rembourser selon des critères analogues à ceux établis pour d'autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée utilisés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.	Aucune donnée clinique ne montre un bénéfice clinique du traitement par la rispéridone LP administrée une fois par mois par voie SC, comparativement à d'autres antipsychotiques injectables atypiques à action prolongée.

Condition de remboursement	Justification
Prescription	
2. La dose mensuelle ne doit pas dépasser 120 mg par voie SC.	La dose maximale approuvée par Santé Canada est de 120 mg par voie SC, une fois par mois.
3. La rispéridone LP ne doit pas être utilisée en combinaison avec d'autres antipsychotiques injectables à action prolongée.	Les données probantes à l'appui de l'utilisation de la rispéridone LP injectable à action prolongée en combinaison avec d'autres antipsychotiques injectables à action prolongée sont insuffisantes.
Prix	
4. Le cout du traitement par la rispéridone LP pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'antipsychotique atypique injectable à action prolongée le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie.	Au prix soumis, la rispéridone LP coute plus cher que certains autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée (en particulier aux schémas posologiques plus élevés). Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour le traitement de la schizophrénie par la rispéridone LP, par rapport à l'antipsychotique atypique injectable à action prolongée le moins cher remboursé.

IM = intramusculaire; LP = libération prolongée; SC = sous-cutanée.

Guide de mise en œuvre

1. Les conditions de prescription devraient être comparables à celles des autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée faisant déjà l'objet d'un remboursement dans le traitement de la schizophrénie modérée ou grave.
2. L'étude 09-0010 a recruté des patients présentant des exacerbations aiguës de la schizophrénie. Dans la pratique clinique, on s'attend également à ce que la rispéridone LP soit utilisée dans le cadre de la prise en charge de maladie chronique.
3. Les prix négociés pour d'autres antipsychotiques injectables à action prolongée remboursés par les régimes d'assurance médicaments sont incertains. Par conséquent, les estimations des réductions de prix devront peut-être être rajustées pour tenir compte des couts réels.

Points de discussion

- Diverses préparations de rispéridone sont offertes dans le traitement de la schizophrénie au Canada depuis plus de 20 ans, et l'expérience clinique acquise dans l'utilisation de ce médicament est considérable.
- Le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen a indiqué que l'efficacité de la rispéridone LP devrait être équivalente à celle d'autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée.
- Les essais comparant la rispéridone LP à la rispéridone orale ou aux antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée utilisés au Canada dans le traitement d'entretien de la schizophrénie devraient être plus longs afin de permettre une évaluation adéquate des résultats à long terme, notamment la mortalité, les rechutes, la rémission et l'hospitalisation.

- Le CCEM discute de l'absence de conclusions claires quant aux résultats considérés comme importants par les groupes de défense des intérêts des patients. Bien que l'étude montre une amélioration statistiquement significative de la variation du score à l'échelle CGI-S (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo, l'ampleur de cette variation ne dépasse pas la différence minimale d'importance clinique. De plus, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et d'autres résultats rapportés par les patients n'ont été évalués qu'à titre de critères exploratoires. Il n'a donc pas été possible de tirer des conclusions quant à ces mesures.
- D'autres préparations de rispéridone sont actuellement approuvées au Canada, notamment un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale et une préparation injectable à action prolongée à administrer par voie IM toutes les 2 semaines. Actuellement, le statut concernant le remboursement de la rispéridone injectable à action prolongée varie selon les régimes publics d'assurance médicaments.
- Les autres antipsychotiques injectables à action prolongée offerts dans le traitement de la schizophrénie sont administrés par voie IM et nécessitent l'administration de doses orales supplémentaires ou de doses d'attaque le même jour, ou des visites supplémentaires chez le médecin. Le promoteur indique que la rispéridone LP atteint des concentrations plasmatiques pertinentes d'un point de vue thérapeutique dès le premier jour de l'administration, et qu'elle ne nécessite pas de dose d'attaque ou de dose supplémentaire par voie orale. La rispéridone LP est injectée par voie sous-cutanée, ce qui peut causer moins de douleur que par voie IM, bien que le sommaire des données cliniques probantes transmis par le promoteur aux fins du présent examen ne fournisse aucune information sur cette question.
- Aucune étude n'a comparé directement ou indirectement la rispéridone LP aux autres antipsychotiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie, y compris le comprimé de rispéridone administré une fois par jour par voie orale ou la préparation injectable à action prolongée administrée par voie IM toutes les 2 semaines.
- Le coût relatif de la rispéridone LP pourrait changer si une version générique était commercialisée.

Contexte

La rispéridone LP en poudre pour suspension injectable par voie sous-cutanée à 90 mg ou à 120 mg (rispéridone LP) a été approuvée par Santé Canada en novembre 2020. Son emploi est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Son mode d'action, comme celui d'autres antipsychotiques atypiques, n'est pas clairement établi. La dose recommandée par Santé Canada est de 90 mg ou 120 mg, administrée une fois par mois par injection sous-cutanée. L'administration de doses d'attaque n'est pas nécessaire. La rispéridone LP à 90 mg et à 120 mg est respectivement équivalente à la rispéridone orale à 3 mg/jour et à 4 mg/jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM examine les renseignements suivants :

- l'examen d'une étude de phase III comparative avec placebo, randomisée et à double insu, menée chez des patients âgés de 18 à 55 ans atteints de schizophrénie modérée ou grave en phase d'exacerbation aiguë;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, l'Institute for Advancements in Mental Health;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinique dans le diagnostic et le traitement de la schizophrénie;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par le groupe de défense des intérêts des patients qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par le clinicien expert consulté aux fins de l'examen.

Observations de patients

- Les observations du groupe de défense des intérêts des patients proviennent de l'Institute for Advancements in Mental Health (IAM) qui compte à son actif 40 années de service auprès d'adultes atteints de schizophrénie. Elles sont également tirées d'un sondage mené en 2018 auprès du réseau de clients de l'IAM. Les répondants à ce sondage se sont décrits comme suit : 12 % avaient reçu un diagnostic de schizophrénie, 50 % étaient des aidants, 63 % des membres de la famille ou des amis d'une personne ayant reçu un diagnostic de schizophrénie et 18 % étaient des travailleurs sociaux.
- Les répondants indiquent que de nombreux patients font face à des symptômes psychotiques ayant d'importantes répercussions sur leur fonctionnement quotidien. Les expériences des patients sont très variables, mais on observe habituellement un certain degré de déficit cognitif, des idées délirantes et des hallucinations. Bon nombre de patients se heurtent également à un manque de compréhension de leur maladie, mettant souvent à l'épreuve leur capacité et leur motivation à obtenir des traitements et des services de soutien. Ce symptôme peut créer une tension importante dans les relations, y compris avec les aidants et les membres de la famille, conduisant à terme à l'isolement social du patient et au manque de soutien dont il peut faire l'objet.
- Les patients mentionnent que les effets secondaires les plus courants des antipsychotiques sont la somnolence, la sécheresse buccale, l'agitation, les étourdissements, la raideur musculaire, la constipation et l'anxiété.
- Parmi les patients, 23 % mentionnent que le coût des médicaments constitue un obstacle de taille à l'accès aux traitements; 63 % font état de leurs difficultés à payer les factures de soins de santé, notamment les médicaments, les visites chez les spécialistes et les services de counseling; et 20 % indiquent qu'il est difficile de déterminer si le médicament qu'ils préfèrent est remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments.

- Les patients souhaitent un accès différent, rapide, simple, pratique et abordable à un large éventail de traitements et de médicaments pour répondre à leurs besoins uniques, ce qui peut améliorer l'observance thérapeutique, optimiser le fonctionnement quotidien et atténuer les symptômes tout en maîtrisant les effets secondaires.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

- Voici les commentaires transmis par le clinicien expert :
- Les traitements actuels ne traitent pas la physiopathologie sous-jacente, qui n'a pas encore été élucidée. Les médicaments ont de lourds effets secondaires qui, dans certains cas, menacent le pronostic vital (diabète, syndrome malin des neuroleptiques) ou sont irréversibles (dyskinésie tardive). Les antipsychotiques ne permettent de traiter qu'un sous-domaine de symptômes sur trois; ils ne traitent pas, en effet, les symptômes négatifs et cognitifs. Il existe peu de traitements des troubles réfractaires et ceux-ci sont peu commodes et associés à de graves effets secondaires.
- On s'attend à ce que la rispéridone LP soit initialement utilisée comme traitement de deuxième intention; il s'agit d'un antipsychotique injectable à action prolongée commode à utiliser puisqu'il ne nécessite pas l'administration initiale simultanée de médicaments par voie orale. Cela peut permettre au patient de recevoir plus tôt son congé de l'hôpital ou d'instaurer plus facilement le traitement en milieu extrahospitalier. Comme il s'agit d'un médicament bien connu, les cliniciens pourraient l'adopter rapidement.
- Les candidats idéaux au traitement par la rispéridone LP seraient les adultes ayant reçu un diagnostic sûr de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif et ayant obtenu une réponse à la rispéridone orale. Les personnes âgées et les enfants n'en feraient pas partie compte tenu du manque de données recueillies dans ces groupes et du risque d'accident vasculaire cérébral et d'augmentation de la mortalité chez les personnes âgées. Quant aux patients atteints d'une maladie résistante au traitement diagnostiquée de manière adéquate, il est peu probable qu'ils en tirent profit.
- Une réduction de 20 % des symptômes positifs sur une échelle d'évaluation de la psychose validée, par exemple l'échelle ESPN ou l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS), constitue le plus sûr moyen de confirmer la réponse aux médicaments antipsychotiques. Cependant, ces échelles ne sont pas souvent utilisées dans la pratique clinique. Par conséquent, une évaluation systématique et approfondie de l'état mental du patient, portant sur les hallucinations, les idées délirantes et la désorganisation de la pensée et du comportement, s'avère appropriée. Une amélioration cliniquement significative est habituellement définie comme une réduction de 20 % des symptômes positifs sur une échelle d'évaluation de la psychose validée (p. ex., l'ESPN). Cela comprend également une amélioration du fonctionnement se manifestant par des interactions sociales plus appropriées, une plus grande cohérence dans les activités de la vie quotidienne et une réduction du risque d'automutilation ou d'agressivité.
- En milieu extrahospitalier, la réponse au traitement d'un patient en phase aiguë devrait être évaluée au moins deux fois par semaine, lors de visites médicales en personne ou virtuelles. À cette évaluation devrait s'ajouter l'opinion d'un second expert. En milieu hospitalier, si le patient présente un risque d'agression ou de suicide, une évaluation quotidienne par un médecin ou une infirmière est nécessaire. En milieu extrahospitalier, on peut réduire la fréquence des évaluations à une ou deux fois par semaine lorsque l'état du patient est stabilisé, et se limiter à une évaluation mensuelle, voire trimestrielle, pendant la phase d'entretien.

- Lorsqu'un patient est asymptomatique et présente un bon rétablissement fonctionnel depuis au moins 2 ans, on peut envisager l'arrêt de ces évaluations.
- Le traitement par la rispéridone LP peut être mis en route en milieu hospitalier ou extrahospitalier, généralement dans une unité de psychiatrie aigüe ou dans le cadre d'un programme de santé mentale communautaire ou tertiaire. Les médecins de famille qui connaissent bien les médicaments antipsychotiques peuvent également l'entreprendre chez les patients ayant toléré la rispéridone orale et qui présentent des exacerbations légères.

Groupes de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre du présent examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments ont cerné plusieurs enjeux clés liés à la mise en œuvre, et ont demandé des précisions sur les questions suivantes :

- Utiliserait-on la rispéridone LP chez un patient qui n'a pas obtenu de réponse à un médicament oral ou à un antipsychotique injectable à action prolongée classique? Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen indiquent que la rispéridone LP devrait être offerte à tout patient susceptible d'en tirer des bénéfices, et pas seulement à ceux qui n'ont pas répondu à un traitement oral pour des raisons d'inobservance.
- Y a-t-il des préoccupations particulières liées à l'utilisation de la rispéridone LP (utilisation du système de libération Atrigel) chez une femme enceinte? Selon le clinicien expert, la rispéridone LP n'a pas fait l'objet d'une étude adéquate pour déterminer si elle est sans danger chez la femme enceinte, en particulier au cours du premier trimestre de grossesse. Les avantages du traitement par la rispéridone LP peuvent l'emporter sur les risques chez certaines patientes, et sa prescription à une femme enceinte requiert une surveillance étroite.
- Une parenthèse thérapeutique est-elle nécessaire chez les patients qui suivent un traitement par voie orale? Le clinicien expert indique que les patients qui changent d'antipsychotique font généralement l'objet d'un « croisement posologique », ce qui correspond à une diminution progressive de la dose du premier médicament, suivie de l'arrêt de ce médicament sur plusieurs semaines et de l'introduction simultanée du second médicament à doses progressives. Bien qu'une parenthèse thérapeutique ne soit généralement pas nécessaire pour les médicaments oraux, ce type d'approche n'a pas été étudiée avec cette technologie d'injection.
- Utiliserait-on la rispéridone LP pour prévenir les rechutes ou dans le cadre d'un traitement d'entretien? Le clinicien expert précise que la rispéridone LP s'est avérée efficace dans un essai réglementaire portant sur la phase d'exacerbation aigüe de la schizophrénie. Compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres préparations injectables à action prolongée de rispéridone et de palipéridone, il est raisonnable de supposer que la rispéridone LP sera efficace en traitement d'entretien, mais il faudra une étude à long terme pour le confirmer.
- Quelles sont les définitions d'une maladie « résistante au traitement » ou « réfractaire »? Selon le clinicien expert, on parle de schizophrénie résistante au traitement lorsque les patients n'ont pas obtenu une réponse adéquate définie par une réduction d'au moins 20 % des symptômes positifs à deux traitements par des antipsychotiques différents à une dose appropriée et de durée suffisante. Ces patients devraient recevoir de la clozapine dans la

mesure du possible. En outre, une minorité de patients ne satisfont pas aux critères de réponse à la clozapine, et sont donc considérés comme réfractaires.

Données probantes cliniques

Études pivots

Description des études présentées par le promoteur

L'examen clinique de l'ACMTS porte sur le sommaire des données cliniques probantes transmis par le promoteur conformément au processus d'examen adapté de l'ACMTS. Une étude randomisée de phase III comparative contre placebo, à double insu (étude 09-0010), réalisée dans 33 centres aux États-Unis, était incluse dans ce sommaire. Cette étude visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de la rispéridone LP et d'un placebo chez des patients (N = 354) âgés de 18 à 55 ans atteints de schizophrénie modérée ou grave, en phase d'exacerbation aiguë. L'étude a été menée en milieu hospitalier. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement suivants : rispéridone LP à 90 mg par injection sous-cutanée, rispéridone LP à 120 mg par injection sous-cutanée ou placebo par injection sous-cutanée, administrés pendant 8 semaines. Le critère d'évaluation principal était la variation du score total à l'échelle ESPN entre le début et la fin du traitement, et le critère d'évaluation secondaire était la variation du score à l'échelle CGI-S entre le début et la fin du traitement.

Les caractéristiques démographiques initiales étaient généralement bien réparties entre les groupes de traitement. La majorité des patients admis à l'étude étaient de race noire (> 70 %) et de sexe masculin (> 73,5 %). L'âge moyen variait de 40,5 à 42,4 ans dans les trois groupes. Les caractéristiques pathologiques initiales n'étaient pas résumées dans le sommaire des données cliniques probantes présenté par le promoteur.

Efficacité

La variation du score total à l'échelle ESPN entre le début du traitement et la semaine 8 (critère d'évaluation principal) montre une amélioration dans les groupes de la rispéridone LP à 90 mg, de la rispéridone LP à 120 mg et du placebo (moyenne par la méthode des moindres carrés [MMC] de -15,37 [ET : 1,22] dans le groupe de la rispéridone LP à 90 mg, de -16,46 [ET : 1,20] dans le groupe de la rispéridone LP à 120 mg et de -9,22 [ET : 1,22] dans celui du placebo). Par rapport au placebo, les deux doses (90 mg et 120 mg) de rispéridone LP ont entraîné une amélioration statistiquement significative (différence entre la rispéridone LP et le placebo, DMMC de -6,15, IC à 95 % de -9,98 à -2,31, $p = 0,0004$ avec la rispéridone LP à 90 mg et DMMC de -7,24, IC à 95 % de -11,05 à -3,43, $p < 0,0001$ avec la rispéridone LP à 120 mg). On ignore si la différence entre les groupes de la rispéridone LP et du placebo est significative sur le plan clinique. Selon le clinicien expert consulté, une amélioration de 20 % du score total à l'échelle ESPN est habituellement considérée comme une réponse au traitement cliniquement significative chez les patients atteints de schizophrénie.

En ce qui concerne la variation du score à l'échelle CGI-S (critère d'évaluation secondaire) entre le début et la fin de l'étude, on note une amélioration avec les deux doses de rispéridone LP (90 mg et 120 mg) et le placebo (MMC de -0,87 [ET : 0,07], avec la rispéridone LP à 90 mg, MMC de -0,91 [ET : 0,07] avec la rispéridone LP à 120 mg, et MMC de -0,52 [ET : 0,07] avec le placebo). Par rapport au placebo, les deux doses (90 mg et 120 mg) de rispéridone LP ont

entraîné une amélioration statistiquement significative (différence entre la rispéridone LP et le placebo, DMMC de -0,35, IC à 95 % de -0,56 à -0,14, $p = 0,0002$ avec la rispéridone LP à 90 mg et DMMC de -0,40, IC à 95 % de -0,60 à -0,19, $p < 0,0001$ avec la rispéridone LP à 120 mg). On n'observe pas de différence minimale d'importance clinique pour la variation du score à l'échelle CGI-S (c.-à-d. une réduction de 1 point du score à l'échelle CGI-S), par rapport au départ, ni au sein de chaque groupe de traitement par la rispéridone LP ni entre ces groupes et celui du placebo. Par conséquent, la signification clinique des résultats observés avec l'échelle CGI-S n'est pas claire.

La QVLS a été évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Le bien-être subjectif des patients a été estimé au moyen de la version abrégée du questionnaire SWN-S (Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment) et la satisfaction des patients à l'égard du médicament a été évaluée à l'aide du questionnaire MSQ (Medication Satisfaction Questionnaire). Les résultats obtenus aux questionnaires EQ-5D-5L, SWN-S et MSQ n'ont pas été présentés dans le sommaire des données cliniques probantes transmis par le promoteur aux fins de l'examen de l'ACMTS.

Innocuité

La proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable apparu au traitement (EIAT), selon les informations obtenues, était plus élevée dans le groupe de la rispéridone LP à 120 mg (77,8 %) que dans ceux de la rispéridone LP à 90 mg (70,4 %) et du placebo (68,6 %). Dans l'ensemble, les EIAT le plus souvent signalés et survenus à une fréquence supérieure dans les groupes de la rispéridone LP par rapport à celui du placebo étaient le gain de poids (13 % avec la rispéridone LP à 90 mg, 12,8 % avec la rispéridone LP à 120 mg et 3,4 % avec le placebo) et la somnolence (5,2 % avec la rispéridone LP à 90 mg, 4,3 % avec la rispéridone LP à 120 mg et 0 % avec le placebo).

Aucun décès n'a été rapporté pendant les périodes de traitement. La fréquence des EIAT graves était faible (0 % avec la rispéridone LP à 90 mg, 0,9 % avec la rispéridone LP à 120 mg et 0,8 % avec le placebo). Peu de patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables (0 % dans le groupe de la rispéridone LP à 90 mg, 1,7 % dans celui de la rispéridone LP à 120 mg et 2,5 % dans celui du placebo). En ce qui concerne les effets indésirables présentant un intérêt particulier dans le cadre du présent examen, on note une fréquence accrue du gain de poids dans les deux groupes de la rispéridone LP (13 %) comparativement au placebo (3,4 %). Cet effet indésirable était attendu étant donné qu'il a été rapporté avec tous les autres antipsychotiques atypiques.

- Les patients adultes atteints de schizophrénie en phase aiguë ont généralement bien toléré le traitement par la rispéridone LP (90 mg et 120 mg) pendant 8 semaines. Aucun nouveau signe préoccupant quant à l'innocuité n'a été observé par rapport au profil d'innocuité connu des préparations de rispéridone orale et injectable à action prolongée.

Évaluation critique

Le plan global de l'étude 09-0010 est approprié en ce qui concerne la randomisation, l'insu, la dissimulation de l'attribution des traitements et l'analyse normalisée du critère d'évaluation principal. D'après les renseignements figurant dans le sommaire de données cliniques probantes du promoteur, les caractéristiques démographiques initiales sont généralement bien réparties entre les groupes de traitement de l'étude pivot.

La proportion de patients ayant abandonné l'essai d'une durée de 8 semaines est relativement élevée (de 22,4 % à 29,4 % dans les différents groupes de traitement). Bien que les taux

d'abandon soient les mêmes dans tous les groupes et ne fassent pas ressortir de différences, ils pourraient entraîner un déséquilibre dans les caractéristiques initiales au fur et à mesure de la progression de l'essai, car on ne dispose pas de données sur l'efficacité à 8 semaines pour un grand nombre de patients. On ne connaît pas l'incidence éventuelle d'un manque de données sur les résultats de l'étude. Le modèle mixte à mesures répétées utilisé dans le cadre de l'analyse suppose qu'il s'agit de données manquantes au hasard (DMH), ce qui se produit rarement dans les essais cliniques. Bien qu'une analyse de sensibilité du modèle donne à penser que l'hypothèse relative aux DMH n'a pas été violée et corrobore l'analyse primaire de l'efficacité, elle envisage également plusieurs hypothèses qui manquent de clarté pour estimer les facteurs qui permettraient de déterminer les motifs de l'abandon de l'essai. En outre, bien qu'une approche d'imputation multiple ait été utilisée, elle n'est valide que si les données manquantes sur les abandons étaient vraiment des DMH. Par conséquent, on ne sait pas quelle incidence les données manquantes ont pu avoir sur les résultats observés quant à l'efficacité.

L'étude est menée dans une population distincte : les patients sont des adultes âgés de moins de 55 ans, en majorité de sexe masculin et de race noire, et présentant un score total à l'échelle ESPN compris entre 80 et 120, ce qui peut ne pas donner une représentation complète des caractéristiques des patients canadiens atteints de schizophrénie.

La durée de 8 semaines de l'essai comparatif randomisé à double insu est jugée courte pour évaluer l'effet de maintien à long terme du traitement. Cependant, le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que l'utilisation d'une telle durée dans les essais cliniques portant sur la schizophrénie en phase aiguë est adéquate pour démontrer un effet du traitement. Il ajoute, néanmoins, que, bien que d'autres études soient nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme (p. ex. sur les rechutes, la rémission, les hospitalisations) et l'innocuité de la rispéridone LP, d'autres préparations de rispéridone (orale et injectable à action prolongée) sont commercialisées et utilisées dans la pratique clinique canadienne depuis de nombreuses années. Par conséquent, les médecins ne devraient pas avoir de préoccupations majeures quant à l'efficacité et à l'innocuité à long terme de la rispéridone LP.

L'étude 09-0010 est une comparaison contre placebo. La demande du promoteur ne comporte pas de données comparatives directes ou indirectes entre la rispéridone LP, la rispéridone orale, la rispéridone injectable à action prolongée (administrée toutes les deux semaines par voie IM) et les autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée pertinents, commercialisés au Canada. Selon le promoteur, la rispéridone LP a une efficacité comparable à celle de la rispéridone orale et de la rispéridone injectable à action prolongée. Selon le clinicien expert, il est admis généralement que tous les antipsychotiques injectables à action prolongée ont une efficacité similaire, et il est peu probable que le manque de données comparatives influe sur la prescription de rispéridone LP, car le profil d'efficacité et d'innocuité de la rispéridone orale et des préparations de rispéridone injectable à action prolongée est bien établi, même si la nouvelle technologie peut inciter certains cliniciens à la prudence.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le promoteur a présenté une comparaison des coûts évaluant le coût annuel de la rispéridone LP et celui de la rispéridone injectable à action prolongée, de la rispéridone en comprimés, de

l'aripiprazole injectable à action prolongée et de la rispéridone injectable à action prolongée. Aucune donnée dans la comparaison n'appuie l'hypothèse du promoteur selon laquelle les antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée utilisés comme comparateurs sont similaires d'un point de vue clinique, et aucune donnée probante n'est présentée pour étayer les hypothèses implicites d'équivalence de doses entre ces comparateurs. Par conséquent, toute conclusion concernant les coûts différentiels ou les économies associés à l'emploi de la rispéridone LP est incertaine.

Aux prix soumis de 456,18 \$ (dose de 90 mg) et de 608,22 \$ (dose de 120 mg), le coût annuel du traitement par la rispéridone LP varie de 5 474 \$ à 7 299 \$ par patient. Ce coût est supérieur à celui de la rispéridone en comprimés (de 349 \$ à 524 \$ par patient et par an), mais comparable à celui des autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée (de 3 815 \$ à 8 877 \$ par patient et par an). Le coût de l'administration de la rispéridone LP peut permettre de réaliser de modestes économies par rapport à la rispéridone injectable à action prolongée, en raison de leurs posologies différentes, mensuelle pour la première, bimensuelle pour la seconde). Cependant, la dose la plus fréquemment utilisée pour chaque antipsychotique atypique injectable à action prolongée servant de comparateur est la dose la plus élevée offerte. Par conséquent, pour que le coût de la dose la plus élevée recommandée de rispéridone LP soit équivalent à celui de la dose la plus élevée recommandée du comparateur le moins cher (aripiprazole injectable à action prolongée), il faudrait réduire le prix de la rispéridone LP à 120 mg de 25 %. Ces coûts différentiels (ou économies) sont fondés sur les prix courants accessibles au public et peuvent ne pas refléter les prix réels payés par les régimes publics d'assurance médicaments canadiens.

Impact budgétaire

L'ACMTS a procédé à une réanalyse de l'impact budgétaire soumis par le promoteur qui comprend l'élimination du double comptage des frais d'exécution d'ordonnance et des marges commerciales ainsi que l'augmentation de la proportion de patients censés être couverts par un régime public d'assurance médicaments. Cet examen anticipe que le remboursement de la rispéridone LP dans le traitement de la schizophrénie entraînerait des économies de 1 171 \$ la première année, de 32 179 \$ la deuxième année, et de 331 555 \$ la troisième année, soit des économies budgétaires cumulées sur 3 ans de 298 205 \$. Compte tenu de l'incertitude associée à l'équivalence des doses et à la proportion de patients qui utiliseront l'une ou l'autre des doses de rispéridone LP, on a examiné un scénario dans lequel la proportion de patients utilisant la dose la plus faible de rispéridone LP a été réduite, ce qui laisse prévoir une augmentation des coûts.

Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 21 juillet 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.