



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

PALMITATE DE PALIPÉRIDONE (Invega Sustenna – Janssen Inc.) Indication : la schizophrénie

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Invega Sustenna, dont le nom générique est palmitate de palipéridone, ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés au nouveau prix proposé par le fabricant.

Motif de la recommandation :

Dans une étude médicale examinée par le CCCEM utilisant le médicament aux doses recommandées par Santé Canada, on estime qu'Invega Sustenna n'est pas inférieur à Risperdal Consta (appelé aussi rispéridone injectable à action prolongée) comme en témoigne l'atténuation d'ampleur semblable des symptômes selon l'échelle des symptômes positifs et des symptômes négatifs (PANSS pour Positive and Negative Syndrome Scale). Toutefois, Invega Sustenna n'est pas inférieur à Risperdal Consta à un rapport d'équivalence de dose d'environ [cette information confidentielle a été retirée à la demande du fabricant], et Invega Sustenna employé à cette dose est plus coûteux que Risperdal Consta. La recommandation du CCCEM repose sur cette information tenue confidentielle à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Contexte :

Invega Sustenna appartient à une classe de médicaments appelée antipsychotiques. Les médicaments antipsychotiques affectent les substances chimiques qui permettent la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Ces substances chimiques sont la dopamine et la sérotonine. On ignore le mécanisme d'action précis d'Invega Sustenna mais ce médicament semble rééquilibrer les niveaux de dopamine et de sérotonine. Il est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la schizophrénie. Les antipsychotiques ne sont pas un remède pour cette maladie mais ils permettent la maîtrise des symptômes et la réduction du risque de rechute si le patient poursuit le traitement.

Invega Sustenna est offert en seringues préremplies à usage unique aux concentrations de 50 mg/0,5 ml, de 75 mg/0,75 ml, de 100 mg/1 ml et de 150 mg/1,5 ml. Après les deux premières injections dans le muscle deltoïde (épaule) à raison de 150 mg le jour un et de 100 mg le jour huit, le médicament est administré dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier à la fréquence d'une fois par mois à la dose usuelle recommandée de 75 mg (écart de 25 à 150 mg).

Recommandation en langage clair

Historique de la présentation :

Le CCCEM a examiné pour la première fois Invega Sustenna dans le traitement de la schizophrénie le 17 novembre 2010. Il a poursuivi cet examen le 19 janvier 2011.

Durant la période d'embargo, le fabricant a soumis une nouvelle présentation du médicament à un prix réduit. Le CCCEM a examiné Invega Sustenna à ce nouveau prix le 23 mars 2011.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Invega Sustenna et un examen de l'information économique préparée par le fabricant. Le Comité a également pris en compte les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant a demandé à ce que le prix d'Invega Sustenna demeure confidentiel.

Essais cliniques

Le CCCEM a examiné des études (PSY-3002, PSY-3006 et PSY-3008) menés auprès d'adultes atteints de schizophrénie. Deux de ces études (PSY-3002 et PSY-3006) ont été conçues pour que les patients et les évaluateurs ignorent le traitement reçu, tandis que dans l'autre (PSY-3008) les patients savent le traitement qu'il reçoit, mais les évaluateurs l'ignorent.

L'étude PSY-3002 (avec 749 patients) compare Invega Sustenna et Risperdal Consta durant 53 semaines. Invega Sustenna est administré par injection dans le muscle fessier aux doses de 50 mg les jours un et huit, de 25 à 75 mg le jour 36 et de 25 à 100 mg toutes les quatre semaines par la suite. Risperdal Consta est administré par injection dans le muscle fessier aux doses de 25 mg les jours 8 et 22, et de 25 à 50 mg toutes les deux semaines; à Risperdal Constat s'ajoute la rispéridone par voie orale à la dose de 1 à 6 mg par jour durant les 28 premiers jours, puis à la dose de 1 à 4 mg par jour durant 21 jours au maximum à la suite de l'augmentation de la dose de Risperdal Consta. Les doses finales médianes d'Invega Sustenna et de Risperdal Consta sont respectivement de *[les doses médianes confidentielles ont été retirées à la demande du fabricant]*. Un plus grand pourcentage de patients ont abandonné l'étude dans le groupe sous Invega Sustenna que dans le groupe sous Risperdal Consta (59 % contre 50 % respectivement).

Les études PSY-3006 avec 1 220 patients et PSY-3008 avec 452 patients comparent Invega Sustenna et Risperdal Consta durant 13 semaines. Invega Sustenna est administré par injection dans le muscle deltoïde aux doses de 150 mg le jour 1, de 100 mg le jour 8, de 50 ou 100 mg le jour 36, puis de 50 mg, de 100 mg ou de 150 mg le jour 64 par injection dans le muscle deltoïde ou fessier. Risperdal Consta est administré aux doses de 25 mg les jours 8 et 22, de 25 mg ou de 37,5 mg les jours 36 et 50, et de 25 mg, de 37,5 mg ou de 50 mg les jours 64 et 78 par injection dans le muscle fessier. À Risperdal Consta s'ajoute la rispéridone par la voie orale aux doses de 1 à 6 mg par jour durant les 28 premiers jours, et de 1 à 2 mg par jour durant 21 jours au maximum à la suite de l'augmentation de la dose de Risperdal Consta.

Dans l'étude PSY-3006, les doses finales médianes de Invega Sustenna et de Risperdal Consta sont respectivement de *[les doses médianes confidentielles ont été retirées à la demande du fabricant]*. Dans l'étude PSY-3008, les doses finales médianes de Invega Sustenna et de Risperdal Consta sont respectivement de *[les doses médianes confidentielles*

Recommandation en langage clair

Réunions du CCCEM – le 17 novembre 2010, le 19 janvier 2011 et le 23 mars 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 avril 2011

© ACMTS, 2011

Programme commun d'évaluation des médicaments

ont été retirées à la demande du fabricant]. Un plus grand pourcentage d'abandons dans le groupe sous Invega Sustenna que dans le groupe sous Risperdal Consta : 25 % comparativement à 23 % dans l'étude PSY-3006 et 28 % comparativement à 17 % dans l'étude PSY-3008.

Ce sont les résultats de l'étude PSY-3006 qui semblent les plus pertinents. On estime que les résultats des autres études ne sont pas pertinents en raison :

- De la dose des premières injections d'Invega Sustenna est inférieure à la dose recommandée par Santé Canada dans l'étude PSY-3002
- Du fait que les patients dans l'étude PSY-3008 savaient le traitement qu'ils recevaient
- Du lieu de l'étude PSY-3008, qui s'est déroulé uniquement en Chine et qui n'a compris qu'une faible proportion de patients ayant été traités auparavant pour des maladies mentales.

Au vu de ces lacunes, le Comité s'est attardé à l'étude PSY-3006 de préférence aux autres dans son examen du médicament.

Le CCCEM a pris en considération de l'information confidentielle avant de formuler sa recommandation; cette information a été tenue confidentielle à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Critères de jugement

Les trois études ont pour but principal d'évaluer la variation du score total à l'échelle PANSS (du début de l'étude). L'échelle PANSS comporte 30 items qui illustrent la présence ou l'absence ainsi que la gravité des symptômes positifs (par ex. les délusions), des symptômes négatifs (par ex. le manque d'expression émotionnelle) et de la psychopathologie générale (maladie mentale) sur une échelle de sept points; le score total va de 30 à 210 points, et plus le score est élevé, plus les symptômes sont graves. Une baisse de 10 à 15 points correspond à une « amélioration minimale » selon l'échelle d'amélioration en vertu de l'impression clinique globale. Il était prévu qu'Invega Sustenna soit jugé non inférieur à Risperdal Consta si la variation du niveau du score PANSS n'est pas inférieur par plus de 5 points (dans les études PSY-3002 et PSY-3006) ou de 5,5 points dans l'étude PSY-3008.

Le PCEM a précisé d'autres critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la gravité symptomatologique selon l'échelle de gravité (CGI-S) en vertu de l'impression clinique globale, l'échelle de l'état fonctionnel personnel et social, les effets indésirables et les réactions au site d'injection.

L'amélioration de la qualité de vie, la capacité de travailler et de remplir ses obligations familiales et la diminution de la charge de soins du dispensateur de soins ou de l'aidant naturel sont les résultats importants aux yeux des groupes de patients. L'échelle de l'état fonctionnel personnel et social mesure la capacité d'occuper un emploi et de remplir les obligations familiales ainsi que la capacité de prendre soin de soi-même et donc, d'alléger la charge de soins de l'aidant. Les patients et les dispensateurs de soins ont également exprimé le souhait que les nouveaux médicaments occasionnent moins d'effets indésirables que les médicaments connus, particulièrement en ce qui a trait au gain de poids, à l'altération de la pensée, à la qualité du sommeil et aux problèmes sexuels. Les études se penchent sur les effets des traitements sur le poids et les problèmes sexuels.

Recommandation en langage clair

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- L'étude PSY-3006 fait état de baisses sensibles du score PANSS (amélioration de l'état) dans les groupes sous Invega Sustenna et sous Risperdal Consta ; la variation moyenne du début de l'étude est de -18,6 et de -17,9 respectivement. L'étude estime qu'Invega Sustenna est non inférieur à la Risperdal Consta lors de l'analyse des données, soit pour les patients pour qui les données sont disponibles ou pour seulement les patients ayant observé les règles de l'étude. Dans l'étude PSY-3002 où la dose initiale d'Invega Sustenna utilisée est inférieure à la dose recommandée par Santé Canada, Invega Sustenna ne parvient pas à faire preuve de non-infériorité par rapport à la Risperdal Consta du point de vue de la baisse du score PANSS. Dans l'essai ouvert (PSY-3008), Invega Sustenna est jugé non inférieur à Risperdal Consta quand les données ont été analysé pour les patients ayant observé les règles de l'étude, mais est jugé inférieur à Risperdal Consta dans les données ont été analysé pour tous les patients pour qui les données sont disponibles.
- Les résultats sur les plans de l'échelle de gravité (CGI-S) et de l'échelle de l'état fonctionnel personnel et social sont semblables aux résultats quant à l'échelle PANSS; c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence réelle entre Invega Sustenna et Risperdal Consta dans les études PSY-3006 et PSY-3008, alors qu'il y a de meilleurs résultats pour Risperdal Consta dans l'étude PSY-3002.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les trois études, la douleur au site d'injection est plus fréquente dans le groupe sous Invega Sustenna que dans le groupe sous Risperdal Consta ; c'est dans les études PSY-3006 et PSY-3008 que la différence entre les traitements au niveau de la douleur au site d'injection est la plus grande. Cela tient vraisemblablement au fait que dans ces études les deux premières doses d'Invega Sustenna sont administrées dans le muscle deltoïde (comme le recommande Santé Canada), injection plus douloureuse que l'injection dans le muscle fessier ; pour ce qui est de la Risperdal Consta, Santé Canada recommande l'injection dans le muscle fessier.
- Le pourcentage de patients qui rapportent des effets indésirables ou qui abandonnent l'étude pour cause d'effet indésirable dans les groupes sous Invega Sustenna et sous Risperdal Consta est environ le même dans les trois études.
- Dans l'étude PSY-3002, les patients qui abandonnent l'étude parce que le traitement ne fonctionne pas sont beaucoup plus nombreux dans le groupe sous Invega Sustenna (23 %) que dans le groupe sous Risperdal Consta (12 %).
- La variation de poids moyenne en pourcentage est de petite ampleur dans les trois études, et il n'y a pas de différences notables quel que soit le traitement reçu par le patient.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique comparant Invega Sustenna à Risperdal Consta sur la thèse de l'efficacité clinique et de l'innocuité comparables d'Invega Sustenna et de Risperdal Consta selon les études médicales et selon une équivalence des doses où 1 mg d'Invega Sustenna correspond à 1 mg de Risperdal Consta en vertu de la monographie du produit. Le fabricant a également présenté de l'information économique basée sur un rapport d'équivalence de 1,33 pour 1, lequel correspond aux doses finales médianes de l'étude PSY-3008. Au prix confidentiel proposé par le fabricant, le coût mensuel du traitement par Invega Sustenna (dose mensuelle de 75 mg [456 \$] à 100 mg [*cette information confidentielle a été*

Recommandation en langage clair

retirée à la demande du fabricant) est du même ordre que celui de Risperdal Consta à raison de 37,5 mg toutes les deux semaines (469 \$).

Le Comité estime que l'analyse aurait dû reprendre les doses d'Invega Sustenna et de Risperdal Consta employées dans l'étude PSY-3006, car ce sont les doses les plus appropriées selon toute apparence. Les doses finales médianes de l'étude PSY-3006 correspondent à un rapport de dose de [*cette information confidentielle a été retirée à la demande du fabricant*], soit un rapport supérieur à 1,33 pour 1. À ce rapport de dose, le coût mensuel du traitement par Invega Sustenna [*cette information confidentielle a été retirée à la demande du fabricant*] est plus élevé que celui de Risperdal Consta à raison de 25 mg toutes les deux semaines (313 \$).

Le Comité est d'avis que l'analyse de comparaison de coût n'est pas une méthode permettant d'évaluer pleinement la rentabilité d'Invega Sustenna par rapport à Risperdal Consta, qui tient compte de l'incertitude quant à l'efficacité clinique et à la posologie.

À la posologie recommandée (75 à 150 mg par mois), le coût mensuel du traitement par Invega Sustenna (456 \$ à [*cette information confidentielle a été retirée à la demande du fabricant*]) est supérieur à celui du traitement par Risperdal Consta à la posologie de 25 à 50 mg toutes les deux semaines (313 \$ à 626 \$).

Le CCCEM a pris en considération de l'information confidentielle (y compris de l'information confidentielle sur le prix) avant de formuler sa recommandation ; cette information a été tenue confidentielle à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par sept groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les groupes soulignent les répercussions considérables de la schizophrénie sur la qualité de vie et la capacité d'occuper un emploi et d'entretenir des relations personnelles solides. Ils abordent également la nécessité de disposer de différents médicaments dans le traitement de cette maladie en raison de la variabilité de la réponse thérapeutique selon le patient.
- Les problèmes que pose le traitement actuel selon eux sont les effets indésirables (gain de poids, trouble du sommeil, dysfonction sexuelle et problèmes neurologiques) et le fait qu'il peut s'avérer difficile d'observer le régime de traitement. On estime que cette difficulté à adhérer au régime provient du besoin d'injections fréquentes, et du fait que le patient atteint de schizophrénie ne reconnaît pas forcément que son traitement est nécessaire.
- Les patients attendent qu'Invega Sustenna facilite l'observance au régime de traitement car il doit être pris une fois par mois par rapport à toutes les deux semaines pour Risperdal Consta et qu'il diminue alors les rechutes (soit le retour des symptômes). Les patients attendent qu'il occasionne moins d'effets indésirables neurologiques que les anciens médicaments et qu'il y ait moins de risque d'interactions médicamenteuses.

Autres sujets de discussion :

- Le fait qu'il n'est pas nécessaire d'administrer un médicament par la voie orale à l'instauration du traitement par Invega Sustenna injectable, alors que c'est le cas au moment de commencer le traitement par Risperdal Consta. Ceci est important car si un patient doit prendre le médicament par la voie orale, il pourrait lui être plus difficile d'observer son régime de traitement.

Recommandation en langage clair

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Le Comité mentionne que les doses finales moyennes indiquées dans un compte rendu publié de l'étude PSY-3006 correspondent à un rapport d'équivalence de dose entre Invega Sustenna et Risperdal Consta d'environ 1,6 pour 1 ; il estime pourtant que le rapport réel peut être plus élevé.

Membres du CCCEM présents :

Le 17 novembre 2010

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 19 janvier 2011

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 23 mars 2011

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Le 17 novembre 2010

Aucun.

Le 19 janvier 2011

Aucun.

Le 23 mars 2011

D^{re} A. Holbrook (vice-présidente).

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

Recommandation en langage clair

Réunions du CCCEM – le 17 novembre 2010, le 19 janvier 2011 et le 23 mars 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 avril 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 7

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Recommandation en langage clair