

PERSERIS^{MC}

Schizophrénie

Avis transmis au ministre en avril 2022

Marque de commerce : Perseris

Dénomination commune : Rispéridone

Fabricant : HLS

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneurs : 90 mg et 120 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Perseris^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La rispéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5-HT₂ qui se lie également aux récepteurs histaminiques H₁ et alpha-adrénergiques 1 et 2. Le principal métabolite actif de la rispéridone est la palipéridone (9-hydroxy-risperidone). Au Canada, cet antipsychotique atypique est disponible sous forme orale (Risperdal^{MC} et versions génériques), intramusculaire (I.M.; Risperdal Consta^{MC}) et sous-cutanée (S.C.; Perseris^{MC}). Les antipsychotiques à action prolongée (APAP) atypiques qui s'administrent par voie I.M. et qui sont présentement inscrits sur les listes sans restriction sont l'aripiprazole (Abilify Maintena^{MC}), la palipéridone (Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC}) et la rispéridone (Risperdal Consta^{MC}).

Perseris^{MC} est indiqué « pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte » et s'administre par voie S.C. dans l'abdomen tous les 28 jours. La poudre de rispéridone est diluée dans un polymère, nommé Atrigel^{MC}. Après l'injection, cette suspension se solidifie au contact des liquides biologiques pour former un implant biodégradable qui permet une libération graduelle de la rispéridone.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Perseris^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de la schizophrénie est d'environ 1 % au Canada (gouvernement du Canada 2012). Les caractéristiques psychotiques de la schizophrénie apparaissent typiquement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. Un déséquilibre au niveau de la dopamine est présent chez la majorité des personnes atteintes de schizophrénie.

La schizophrénie est marquée par des épisodes de recrudescence des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Chez certains patients, les symptômes persistent malgré les traitements. Les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation des pensées et les comportements moteurs anormaux sont des symptômes dits positifs. Les symptômes négatifs incluent la diminution de l'expression émotionnelle, l'aboulie, l'alogie, l'anhédonie et l'asociabilité. Les symptômes négatifs sont partie prenante de la morbidité associée à la schizophrénie.

Les rechutes ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Celles-ci sont associées à un pronostic défavorable à long terme, une détérioration clinique et cognitive graduelle, ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Le taux de rechutes varie grandement selon la population étudiée et la durée du suivi (MacEwan 2016). Le taux de rechutes à un an varie de 30 à 80 % et est lié de façon importante à l'observance thérapeutique (Murday 2019). L'observance est un enjeu majeur chez les personnes atteintes de maladies psychotiques.

Les antipsychotiques atypiques sont préférés à ceux dits typiques, notamment en raison de leur profil d'innocuité. Ils causent moins de troubles du mouvement et de sédation, mais plus de troubles métaboliques et de gain de poids. Parmi les APAP atypiques, Risperdal Consta^{MC} s'administre tous les 14 jours, alors que Invega Sustenna^{MC} et Abilify Maintena^{MC} s'administrent tous les 28 jours, tous par voie I.M. Invega Trinza^{MC} s'administre par voie I.M. tous les 3 mois chez les patients dont la maladie s'est stabilisée sous l'effet d'Invega Sustenna^{MC}. Les APAP font déjà partie intégrante du traitement des maladies psychotiques. En favorisant l'observance, ceux-ci ont des impacts bénéfiques à long terme sur l'évolution de la maladie.

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de diminuer les symptômes psychotiques, réduire les hospitalisations, prévenir les rechutes, favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'adhésion au traitement et sur des mesures psychosociales mises en place.

Il existe un besoin de santé en nouveaux antipsychotiques dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance. Un début d'action rapide est également souhaitable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 09-0010 (Nasser 2016, Le Moigne 2021, FDA 2018a, FDA 2018b) et l'étude 13-0005 (Andorn 2019, Graham 2017), toutes 2 complétées par des données de qualité de vie (Isitt 2016, Dhanda 2019), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée, réalisée par le fabricant, a également été appréciée.

En appui à la présente évaluation, des données pharmacocinétique publiées (Laffont 2014) ou non ont également été considérées pour valider l'équivalence des doses de rispéridone pour les différentes voies d'administration (S.C., I.M et orale). Les agences réglementaires se sont notamment basées sur ces données pour émettre leur avis de conformité. Comme l'équivalence de doses pour la rispéridone par voie orale et I.M. est connue, il est possible d'obtenir par extrapolation des doses équivalentes entre les voies S.C. et I.M. en se basant sur la pharmacocinétique. Il n'y a pas actuellement d'études cliniques comparant directement ces 2 voies parentérales. Compte tenu de l'ensemble de ces informations, il est déterminé qu'une injection S.C. de Perseris^{MC} 90 mg et 120 mg tous les 28 jours correspond aux doses quotidiennes de 3 et 4 mg de rispéridone par voie orale, et approximativement une dose 25 mg I.M. et 37,5 mg I.M. tous les 14 jours, respectivement.

Étude 09-0010

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et en double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 354 patients ayant eu un diagnostic de schizophrénie. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 55 ans, pouvoir être hospitalisés, avoir un *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) entre 80 et 120 ainsi qu'un score ≥ 4 à au moins 2 items de la sous-échelle des symptômes positifs du PANSS. Les patients ayant une maladie réfractaire, ayant reçu un APAP dans les 120 derniers jours, recevant de la clozapine ou une dose quotidienne ≥ 6 mg de rispéridone orale ainsi que ceux ayant d'autres diagnostics de l'axe I ou un trouble lié à l'usage de substances selon le *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) étaient exclus. Les patients ont été répartis aléatoirement en 3 groupes pour recevoir Perseris^{MC} 90 mg, Perseris^{MC} 120 mg ou un placebo (Atrigel^{MC} seul) en injection S.C. tous les 28 jours pour 2 injections. Les ajustements de doses n'étaient pas permis.

Le paramètre d'évaluation principal est le changement du score PANSS au cours des 8 semaines de l'étude. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est le changement du score *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) au cours des 8 semaines de l'étude. Sur ces 2 échelles, un score plus élevé représente des symptômes plus sévères. La méthode de Dunnett a été utilisée pour établir un seuil de signification unilatéral pour chacune des doses du paramètre d'évaluation principal, soit un seuil de 0,0135. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est testé uniquement si le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif pour au moins une des doses étudiées. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le niveau de signification du paramètre d'évaluation secondaire clé est évalué à l'aide d'un arbre de décision basé sur la procédure de contrôle parallèle associée à la méthode de Dunnett. Si les 2 doses de Perseris^{MC} sont supérieures au placebo pour le paramètre d'évaluation principal, le CGI-S est testé pour les 2 doses au seuil unilatéral de 0,0135. Si seule 1 des 2 doses de Perseris^{MC} est supérieure au placebo, le CGI-S est testé seulement pour cette dose au seuil unilatéral de 0,0117. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, pendant les 8 semaines de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 09-0010 pendant les 8 semaines de traitement (Nasser 2016)

Paramètres d'évaluation	Perseris ^{MC} 90 mg (n = 111)	Perseris ^{MC} 120 mg (n = 114)	Placebo (n = 112)
Variation du score PANSS^{a, b} Différence des moindres carrés (erreur type) Différence par rapport au placebo (IC95 %) Valeur p	-15,367 (1,2230) -6,148 (-9,982 à -2,314) p = 0,0004 ^c	-16,456 (1,2073) -7,237 (-11,045 à -3,429) p < 0,0001 ^c	-9,219 (1,2162) s. o.
Variation du score CGI-S^{a, d} Différence des moindres carrés (erreur type) Différence par rapport au placebo (IC95 %) Valeur p	-0,868 (0,0662) -0,350 (-0,557 à -0,143) p = 0,0002 ^c	-0,914 (0,0654) -0,396 (-0,602 à -0,190) p < 0,0001 ^c	-0,518 (0,0659) s. o.

CGI-S : *Clinical Global Impression – Severity*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95%; PANSS : *Positive and Negative Syndrome Scale*; s. o. : Sans objet.

a Analyse statistique selon le modèle à effets mixtes pour les mesures répétées (*mixed-effects model for repeated measures* ; MMRM). La valeur p correspond à la différence d'efficacité entre le traitement et le placebo.

b *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) est un outil validé en 30 items où chacun est évalué de 1 (absent) à 7 (extrêmement présent). Un score plus élevé représente des symptômes plus sévères.

c Selon un seuil de signification unilatéral de 0,0135.

d *Clinical Global Impression Scale - Severity* (CGI-S) est une évaluation de l'état de santé sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade). Un score plus élevé indique des symptômes plus prononcés.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate. La survenue de certains effets indésirables de la rispéridone pourrait avoir compromis l'insu. De plus, la personne qui administre le traitement n'est pas à l'insu, ce qui peut compromettre l'insu pour le patient.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la schizophrénie. Le PANSS est un questionnaire reconnu et validé pour les maladies psychotiques. Les analyses de cette étude considèrent le changement pendant les 8 semaines de l'étude (jour 1 à 57). Il aurait été préférable de considérer la différence entre le score initial (jour 1) et celui obtenu après 8 semaines de traitement (jour 57).
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme étant stricts, ce qui limite la généralisation des résultats en contexte de vie réelle. Toutefois, ils s'apparentent aux critères des autres études menées en schizophrénie et permettent de bien cerner une population atteinte d'une maladie sévère.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 43 ans, 76,6 % sont des hommes et 72,1 % sont d'origine afro-américaine. Une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

proportion plus élevée d'hommes (83,8 %) a reçu une dose de 90 mg comparativement à une dose de 120 mg (73,7 %) ou au placebo (72,3 %). La population à l'étude est peu représentative de celle du Québec en raison du jeune âge des patients et des proportions élevées d'hommes et d'Afro-Américains.

- La durée de l'étude, 8 semaines, est trop courte pour permettre une appréciation de l'efficacité et de l'innocuité dans le contexte d'une maladie chronique.
- L'utilisation du placebo comme comparateur est déplorée considérant l'expérience clinique acquise avec la rispéridone depuis sa commercialisation dans les années 1990 et la disponibilité d'autres antipsychotiques. Cette pratique est toutefois la norme en psychiatrie pour le développement des antipsychotiques.

Il y a 73 % des patients qui ont terminé l'étude. Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (18,6 %), le retrait par les investigateurs (3,4 %), une réponse clinique insuffisante (1,7 %) et les effets indésirables (1,4 %). Pendant les 8 semaines de l'étude, le score PANSS s'est amélioré de façon statistiquement significative pour la dose de 90 mg et 120 mg comparativement au placebo. Pour le CGI-S, l'amélioration est statistiquement significative pour les 2 doses de Perseris^{MC} lorsque comparées au placebo. Une analyse *post hoc* a été réalisée, à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA), en considérant uniquement la différence entre le jour 57 et le jour 1 pour le PANSS et le CGI-S. Cette analyse reflète plus adéquatement la façon habituelle d'analyser les résultats pour ces échelles. Pour le PANSS et le CGI-S, les résultats de cette analyse sont concordants avec ceux présentés dans la publication de Nasser et coll. De plus, une diminution de 15 points ou plus du PANSS, considérée comme une différence cliniquement significative, est observée pour les 2 doses de Perseris^{MC}, mais pas pour le placebo (Hermes 2012). Il en va de même pour le CGI-S, dont la différence cliniquement significative est de 1 point (Rosenheck 2014).

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables liés au traitement ont été ressentis par 50,4 % ayant reçu la dose de 90 mg, 55,6 % ayant reçu la dose de 120 mg et 42,4 % des patients ayant reçu le placebo. Les principaux effets indésirables pour la dose de 90 mg, de 120 mg et le placebo sont les céphalées (17,4 % contre 15,4 % contre 23,7 %), de la douleur au site d'injection (15,7 % contre 22,2 % contre 19,5 %) et le gain de poids (13,0 % contre 12,8 % contre 3,4 %). Le gain de poids moyen est de 5,148 kg pour la dose de 90 mg, de 4,690 kg pour la dose de 120 mg et de 2,825 kg pour le groupe placebo. Un gain pondéral de 7 % ou plus est observé chez 32,7 %, 42,1 % et 18,0 % des patients ayant reçu une dose de 90 mg, de 120 mg ou le placebo, respectivement. Pour les symptômes extrapyramidaux (SEP), il n'y a pas de différence significative entre le début et la fin de l'étude, lorsqu'ils sont évalués selon les échelles *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS), *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIM) et *Simpson Angus Scale* (SAS). La prolactine augmente de façon dose-dépendante chez les patients ayant reçu Perseris^{MC} et demeure stable dans le groupe placebo, ce qui est attendu avec la prise d'antipsychotiques. À l'électrocardiogramme (ECG), aucun patient n'a eu un QTc supérieur à 500 ms. Somme toute, le profil d'innocuité correspond à ce qui est déjà connu de la rispéridone. Cependant, les paramètres métaboliques après 8 semaines de traitement ne sont pas le reflet de l'usage chronique de cette médication.

Une analyse publiée de la qualité de vie, paramètre exploratoire, a été effectuée dans le cadre de l'étude 09-0010 (Isitt). Le taux de complétion des questionnaires est satisfaisant. Pour le *EuroQol EQ-5D-5L* (EQ-5D-5L), les scores index tendent à augmenter avec Perseris^{MC} comparativement au placebo, ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

qui reflète une amélioration de l'état de santé. Pour le *Subjective Well-being Under Neuroleptic Treatment-Short Form* (SWN-S), où un score plus élevé représente un meilleur bien-être, le bien-être des patients ayant reçu une dose de 120 mg s'améliore de façon plus marquée que celui des patients ayant reçu une dose de 90 mg, par comparaison à ceux ayant reçu le placebo. La satisfaction par rapport à la médication s'améliore dans tous les groupes selon le *Medication Satisfaction Questionnaire* (MSQ). À la fin de l'étude, 73,0, 73,7 et 50,9 %, des patients sont satisfaits de la dose de 90 mg, de 120 mg et du placebo, respectivement. Pour le *Preference of Medicine Questionnaire* (POM), 63,1, 45,6 et 33,0 %, des patients préfèrent leur nouveau médicament, comparativement à leur antipsychotique précédent, pour la dose de 90 mg, de 120 mg et le placebo, respectivement. Toutefois, l'interprétation de la qualité de vie est limitée par l'hospitalisation des patients au cours de l'étude, puisque certains aspects des questionnaires réfèrent aux interactions sociales, à l'emploi et aux activités de la vie quotidienne. Ainsi, Perseris^{MC} ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients comparativement au placebo. Le bien-être des patients s'améliore au cours de l'étude et une proportion importante de ceux-ci préfèrent Perseris^{MC} au placebo.

Étude 13-0005

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, non comparatif et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC}. Elle a été réalisée sur 500 patients ayant eu un diagnostic de schizophrénie, dont 92 proviennent de l'étude 09-0010. Pour être admis, les patients provenant de l'étude 09-0010 devaient avoir terminé celle-ci, alors que les nouveaux patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, avoir une maladie stable et un PANSS ≤ 70 . Les patients ayant une maladie réfractaire, ayant reçu un APAP dans les 120 derniers jours, recevant de la clozapine ou une dose quotidienne ≥ 6 mg de rispéridone ainsi que ceux ayant d'autres diagnostics de l'axe I ou un trouble d'usage de substance selon le DSM étaient exclus. Sur une période pouvant s'étendre jusqu'à 14 jours, le traitement antipsychotique des nouveaux patients était d'abord modifié en une dose quotidienne de 3 ou 4 mg de rispéridone orale, puis, à partir du jour 1, tous les patients recevaient Perseris^{MC} 120 mg S.C. tous les 28 jours. Les nouveaux patients recevaient 13 injections, alors que les patients provenant de l'étude 09-0010 en recevaient 11, totalisant 13 injections pour les 2 études combinées. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose pouvait être réduite à 90 mg S.C. tous les 28 jours. Une augmentation subséquente de la dose était permise si les symptômes s'exacerbaient. Cette dernière se définit comme un PANSS > 70 ou une augmentation de 20 % par rapport à l'évaluation précédente.

Le paramètre d'évaluation principal, l'innocuité, est évalué à l'aide de statistiques descriptives. Parmi les paramètres d'évaluation secondaire, le changement du PANSS et du CGI-S au cours de l'étude sont d'intérêt.

Après 12 mois de traitement, 46,8 % des participants ont terminé l'étude. Les principales raisons d'abandon sont le retrait de consentement (22,4 %), les effets indésirables (11,4 %) et les pertes au suivi (9,0 %). Le score PANSS des patients provenant de l'étude 09-0010 continue de s'améliorer, alors que celui des nouveaux patients demeure stable, ce qui est attendu et reflète les critères d'inclusion. Le score CGI-S demeure stable au cours de l'étude. Ces résultats sont toutefois entachés par la proportion significative de patients ayant abandonné l'étude. Somme tout, Perseris^{MC} à la dose de 90 à 120 mg S.C. tous les 28 jours permet de maintenir la rémission des symptômes psychotiques chez une majorité de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Quant à l'innocuité, 65,2 % des patients ont été exposés au traitement pendant 6 mois ou plus et 48,0 % pendant 12 mois ou plus. Les principaux effets indésirables sont une douleur au site d'injection (13,0 %), le gain de poids (12,8 %), la schizophrénie (7,8 %), l'insomnie (7,0 %), un nodule au site d'injection (6,8 %) et l'akathisie (6,0 %). Des effets indésirables liés au traitement ont été ressentis par 54 % des patients. Parmi les 86 participants pour lesquels la dose a été réduite à 90 mg, cela a été fait en raison des effets indésirables chez 42 patients. Une augmentation de poids de 7 % ou plus est présente chez 22,1 % de patients. Cette augmentation est plus importante dans les 3 premiers mois de traitement. Une concentration sérique de la prolactine de 3 fois ou plus la limite supérieure de la normale a été atteinte chez 28,8 % des femmes et 3,8 % des hommes. Il n'y a pas de changements cliniquement significatifs observés sur les échelles évaluant les SEP. À l'ECG, 4 patients ont eu un QT prolongé sans être obligés de cesser le traitement. Il y a eu 4 décès non liés au traitement au cours de l'étude. Somme toute, les effets indésirables observés sont ceux attendus d'un traitement à base de rispéridone. La durée de l'étude est adéquate pour apprécier l'innocuité à long terme. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une réduction de dose, ce qui en réduit la gravité et la fréquence.

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude 13-0005 (Dhanda). En raison du taux d'abandons élevé au cours de l'étude, le taux de complétion des questionnaires est faible. Pour le EQ-5D-5L, le *Short-Form 36-item Questionnaire version 2* (SF-36v2) et le SWN-S, les scores des différentes dimensions demeurent stables au cours de l'étude. La satisfaction des patients pour Perseris^{MC}, mesurée à l'aide du MSQ, augmente de 15 % au cours de l'étude. Pour le POM, la préférence pour Perseris^{MC} demeure stable à 78 % chez les patients provenant de l'étude 09-0010 et augmente de 7 % chez les nouveaux patients pour atteindre 71 %. Ainsi, Perseris^{MC} semble permettre le maintien de la qualité de vie. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur.

Comparaison indirecte

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} sont Abilify Maintena^{MC}, Invega Sustenna^{MC} et Risperdal Consta^{MC}, qui sont les traitements standards d'APAP atypiques au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} aux autres APAP atypiques. Les données cliniques sont tirées de 18 études. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont le changement du score PANSS au cours de l'étude, les taux de rechutes et les arrêts de traitement liés aux effets indésirables. Cette MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet fixe.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont énoncés.
- Les risques de biais, la convergence, l'inconsistance et l'hétérogénéité ont été évalués.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ne sont pas considérés comme des modificateurs d'effets.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Pour le changement du score PANSS aux semaines 5 à 13 par rapport à la valeur initiale, les résultats montrent que tous les antipsychotiques sont plus efficaces que le placebo. Perseris^{MC} n'est pas supérieur ni inférieur aux autres traitements inclus. Les taux de rechutes n'ont pas pu être évalués par manque de donnée pour Perseris^{MC}. Pour les arrêts de traitement liés aux effets indésirables, le profil d'innocuité de Perseris^{MC} ne diffère pas du placebo ou des autres traitements. Ainsi, les résultats de cette MAEnR correspondent à ceux attendus avec la rispéridone, soit une efficacité et une innocuité similaires à celles des autres APAP atypiques inscrits sur les Listes.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de Perseris^{MC}, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'avis des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La schizophrénie est une maladie chronique et hétérogène pour laquelle la réponse au traitement varie grandement d'un patient à l'autre. Un traitement rapide des épisodes psychotiques est essentiel pour éviter la dégradation du fonctionnement psychosocial. Les psychiatres soulignent les avantages des APAP, soit une meilleure observance, des concentrations plasmatiques plus stables réduisant les effets indésirables, une réduction des rechutes et une réduction des hospitalisations. Au Québec, l'utilisation des APAP reste faible, notamment en raison de la perception des professionnels de la santé. Ces derniers privilégieraient ce type de traitement principalement pour les patients judiciairisés ou ayant une maladie réfractaire.

Perseris^{MC} est le 1^{er} APAP atypique, commercialisé au Canada, pouvant administrer par voie S.C. Son usage devrait s'apparenter à celui des autres APAP atypiques actuellement disponibles. Pour les cliniciens, l'atteinte rapide de l'état d'équilibre des concentrations sériques est un avantage significatif de la prise en charge des patients à l'aide de Perseris^{MC}, notamment en évitant une dose de charge ou la prise d'un antipsychotique par voie orale pendant plusieurs semaines. La simplification des injections chez les patients obèses, la préférence des patients pour une injection abdominale plutôt que dans le muscle fessier, la réduction de la taille de l'aiguille et du volume à injecter, sont d'autres éléments positifs soulevés par les cliniciens. En présence d'effets indésirables sérieux, la possibilité de retirer l'implant par dissection chirurgicale du tissu sous-cutané, contrairement aux APAP administrés par voie I.M. qui se diffusent dans le muscle, a été soulignée.

Le choix des doses commercialisées leur paraît toutefois restreint. Des injections S.C. de Perseris^{MC} 90 mg et 120 mg tous les 28 jours correspondent aux doses quotidiennes de 3 et 4 mg de rispéridone par voie orale, respectivement. Les doses orales de rispéridone utilisées en clinique varient de 1 à 16 mg par jour. Des doses de rispéridone plus faibles sont nécessaires, notamment pour les personnes plus âgées, les femmes et les métaboliseurs lents, alors que des doses plus élevées le sont pour les patients ayant une maladie réfractaire au traitement ou les métaboliseurs rapides. D'ailleurs, la FDA a suggéré au fabricant de développer des doses correspondant à des doses orales quotidiennes de 2 mg et 6 mg de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

rispéridone. L'étude INDV-7000-401 (Indivior 2021) a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'une administration mensuelle de Perseris^{MC} 180 mg S.C. (2 injections de 90 mg) chez des patients atteints de schizophrénie dont la maladie est stable. Parmi les 25 patients inclus, 16 ont reçu les 4 injections prévues. Les scores PANSS et CGI-S sont demeurés stables au cours de l'étude. La nature des effets indésirables est similaire à celle observée dans les études décrites précédemment; toutefois, les SEP semblent plus fréquents. Les cliniciens considèrent rassurant d'avoir des données sur des doses plus élevées que celles recommandées dans la monographie de produit. Une autre stratégie pour augmenter les doses consisterait à réduire l'intervalle entre celles-ci. L'administration d'une fraction de la dose est toutefois peu souhaitable, considérant que la rispéridone ne sera probablement pas répartie uniformément dans la suspension après reconstitution. Comme pour les autres APAP atypiques, le mode de préparation de Perseris^{MC} nécessitera une formation du personnel infirmier et l'auto-administration par les patients n'est pas recommandée.

Atrigel^{MC} se solidifie en présence de liquides biologiques. L'injection par inadvertance dans un muscle ou une veine pourrait entraîner une perte de fonction. En outre, la sécurité d'Atrigel^{MC} en cours de grossesse n'est pas encore établie. Cependant, Sublocade^{MC} (buprénorphine), traitement utilisé pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes et qui s'administre par voie S.C., utilise le même polymère et les données disponibles sont rassurantes.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La schizophrénie est une maladie chronique, grave et invalidante. Malgré les traitements actuels, de nombreux patients conservent des symptômes résiduels qui ont un impact significatif sur leur autonomie, les activités de la vie quotidienne et leur capacité à l'emploi.
- L'observance thérapeutique est sous-optimale avec les options thérapeutiques actuellement disponibles.
- Il existe un besoin de nouveaux antipsychotiques dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance. Un début d'action rapide est aussi souhaitable.
- Des données pharmacocinétiques ont permis d'établir les doses équivalentes entre les voies orale (Risperdal^{MC} et versions génériques), I.M. (Risperdal Consta^{MC}) et S.C. (Perseris^{MC}).
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur 2 études (09-0010 et 13-0005) de qualité méthodologique acceptable et une comparaison indirecte.
- Les populations étudiées sont peu représentatives de celle atteinte de schizophrénie au Québec en raison de la forte proportion d'hommes et d'Afro-Américains. Les critères d'inclusion et d'exclusion stricts limitent aussi la généralisation des résultats.
- À court terme (étude 09-0010), Perseris^{MC} à la dose mensuelle de 90 ou 120 mg S.C. est significativement plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes psychotiques.
- À long terme (étude 13-0005), Perseris^{MC} permet de maintenir la rémission des symptômes psychotiques chez une majorité de patients.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus d'un traitement à base de rispéridone. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité qui sont détectés avec son usage par voie S.C.
- Perseris^{MC} ne semble pas influencer négativement la qualité de vie des patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La comparaison indirecte permet de constater que l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} sont similaires à celles des autres APAP atypiques. Cette nouvelle formulation de rispéridone S.C. donne des résultats similaires à ceux attendus sous l'effet de la rispéridone I.M., ce qui est rassurant.
- Selon les cliniciens consultés, Perseris^{MC} comporte certains avantages par rapport aux autres APAP atypiques, notamment l'atteinte rapide de l'état d'équilibre des concentrations sériques, l'administration facilitée chez les personnes obèses et la préférence de certains patients pour une injection dans l'abdomen plutôt que dans le muscle fessier.
- Bien que les doses disponibles conviennent à une majorité de patients, la commercialisation de teneurs supplémentaires est souhaitable. Certains patients ont besoin de doses plus faibles, notamment les personnes plus âgées, alors que d'autres ont besoin de doses plus élevées, particulièrement les patients ayant une maladie réfractaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Perseris^{MC} est reconnue pour le traitement de la schizophrénie.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que Perseris^{MC} permet à court terme d'induire une rémission des symptômes psychotiques plus efficacement que le placebo, alors qu'à long terme, il permet de maintenir la rémission.
- Des données pharmacocinétiques permettent d'établir une équivalence de doses entre les voies sous-cutanée, intramusculaire et orale.
- Dans une méta-analyse en réseau, l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} ne diffèrent pas de celles des autres antipsychotiques atypiques à action prolongée figurant sur les listes des médicaments.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus d'un traitement à base de rispéridone. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté lors de l'administration par voie sous-cutanée.
- La qualité de vie et le bien-être des patients ne sont pas affectés de façon négative par la prise de Perseris^{MC}.
- Les membres soulignent les éléments positifs suivants : l'atteinte rapide de l'état d'équilibre, le site d'injection abdominal, l'administration facilitée chez les personnes obèses et la possibilité de retrait de l'implant. Ils déplorent toutefois le choix restreint de doses.
- Perseris^{MC} représente une option supplémentaire de traitement dont le début d'action est rapide et la voie d'administration différente, qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de schizophrénie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de Perseris^{MC} et ceux de ses comparateurs, les autres APAP atypiques injectables inscrits sur les listes, tout comme leurs coûts d'acquisition, se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition du Perseris^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement tous les 28 jours ^c
Rispéridone, Pd. Inj. S.C. Perseris ^{MC}	1 injection de 90 ou 120 mg S.C. toutes les 4 semaines	456,18 \$/90 mg 608,22 \$/120 mg	456 ou 608 \$
COMPARATEURS			
Aripiprazole, Pd. Inj. I.M. Abilify Maintena ^{MC}	1 injection de 300 ou 400 mg I.M. toutes les 4 semaines	456,18 \$/300 mg 456,18 \$/400 mg	456 \$
Palipéridone, Susp. Inj. I.M. Invega Sustenna ^{MC}	Dose initiale : 150 mg I.M. au jour 1 et 100 mg I.M. au jour 8, puis : 1 injection de 75 à 150 mg I.M. toutes les 4 semaines	304,10 \$/50 mg 456,18 \$/75 mg 456,18 \$/100 mg 608,22 \$/150 mg	28 premiers jours : 1 064 \$ 28 jours suivants : 456 ou 608 \$
Palipéridone, Susp. Inj. I.M. Invega Trinza ^{MC}	Après stabilisation avec Invega Sustenna ^{MC} : 1 injection I.M. toutes les 12 semaines	912,30 \$/175 mg 1 368,54 \$/263 mg 1 368,54 \$/350 mg 1 824,66 \$/525 mg	Après stabilisation avec Invega Sustenna ^{MC} : 456 ou 608 \$
Rispéridone, Pd. Inj. I.M. Risperdal Consta ^{MC}	1 injection de 25 à 50 mg I.M. toutes les 2 semaines	75,41 \$/12,5 mg 156,09 \$/25 mg 234,16 \$/37,5 mg 312,20 \$/50 mg	312 à 624 \$

I.M. : Intra-musculaire; Pd. Inj. ou Susp. Inj. : Poudre ou suspension pour injection; S.C. : Sous-cutané.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit pour le traitement de la schizophrénie.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* de la RAMQ (décembre 2021).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Perseris^{MC} aux APAP atypiques pour le traitement de la schizophrénie. Cette analyse :

- repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires des traitements comparés. Elle s'appuie sur les résultats de la méta-analyse en réseau précitée;
- porte sur un horizon temporel d'une année;
- considère la dose la plus utilisée de chaque comparateur, selon des statistiques de consommation provenant d'IQVIA. Il s'agit, dans tous les cas, de la dose la plus élevée disponible de chaque produit;
- inclut exclusivement le coût d'acquisition des médicaments, selon une perspective du système public de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le fabricant estime que, aux posologies usuelles, les coûts annuels de Perseris^{MC} 90 et 120 mg (■ et ■ \$) sont ■ à celui de Risperdal Consta^{MC} 50 mg (■ \$), ■ à celui d'Abilify Maintena^{MC} 400 mg (■ \$), ■ à Invega Sustenna^{MC} 150 mg et Invega Trinza^{MC} 525 mg (■ \$).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse soumise est jugée de faible qualité. Bien que le devis et les comparateurs soient adéquats, l'analyse comporte un biais important concernant les doses retenues aux fins du calcul des coûts; elle compare des doses sélectionnées des comparateurs aux doses moyennes attendues pour Perseris^{MC}. Cette approche du fabricant ne donne pas un aperçu juste de l'estimation du coût moyen pour les comparateurs et ainsi biaise l'interprétation de l'analyse. En effet, bien que les doses sélectionnées par le fabricant, c'est-à-dire les doses les plus élevées de chaque médicament, soient celles dont l'usage est le plus fréquent, celles-ci ont également un coût plus élevé, à l'exception d'Abilify Maintena^{MC}. En excluant ce dernier, selon les données de facturation de la RAMQ dans l'année 2021, la proportion de l'utilisation de la dose la plus élevée pour chaque APAP atypique est évaluée à moins de la moitié des cas (45 à 48 %). Par ailleurs, l'analyse du fabricant ne permet pas de conclure que Perseris^{MC} est efficient, étant donné les résultats discordants qui découlent de l'absence de pondération de l'utilisation de chaque comparateur. De plus, elle n'inclut pas tous les coûts pertinents, dont plusieurs sont différentiels entre les traitements.

Ainsi, l'INESSS a réalisé sa propre analyse de minimisation des coûts et celle-ci se base principalement sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021. De plus, l'analyse :

- porte sur un horizon temporel d'une année et considère une utilisation parfaite des produits, c'est-à-dire une consommation de médicament couvrant 13 périodes de 28 jours;
- postule que les doses utilisées de Perseris^{MC} sont pondérées ainsi : 35 % pour le 90 mg et 65 % pour 120 mg. Cela est, par ailleurs, cohérent avec les statistiques d'utilisation d'Abilify Maintena^{MC}, seul autre produit dont seulement 2 teneurs sont disponibles. Pour les autres APAP atypiques, les coûts sont pondérés en fonction de toutes les teneurs disponibles selon leurs proportions respectives documentées dans les statistiques de facturation de la RAMQ;
- suppose que l'utilisation autre qu'aux doses recommandées pour Perseris^{MC} ne sera pas d'une ampleur différente de celle qui est faite des autres produits;
- intègre la proportion de patients qui amorcent un traitement par Invega Sustenna^{MC} et, donc, ceux qui reçoivent une dose de charge, estimée à 27 % selon les statistiques de facturation de la RAMQ;
- inclut, selon la perspective du système public de santé, les coûts d'acquisition des médicaments, les honoraires professionnels des pharmaciens, la marge bénéficiaire du grossiste et les coûts liés à l'administration (temps du personnel infirmier). En plus, dans la perspective sociétale, les coûts liés aux pertes de productivité des patients ou de leurs proches aidants, équivalent à une demi-journée de travail par injection, sont considérés.

De plus, 2 principales limites ont été relevées et sont discutées ci-dessous.

- Doses : Une incertitude demeure sur les doses qui seront utilisées en pratique et plus particulièrement à savoir si Perseris^{MC} sera plus fréquemment prescrit que ses comparateurs à des doses supérieures à celles recommandées. En effet, les données pharmacocinétiques permettent d'établir que Perseris^{MC} à la dose mensuelle de 120 mg équivaut à la dose quotidienne de 4 mg de rispéridone orale, alors que les autres APAP atypiques inscrits sur les listes ont des teneurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

permettant d'atteindre des doses quotidiennes supérieures à 4 mg de rispéridone orale. De plus, des données existent sur l'utilisation simultanée de 2 injections de Perseris^{MC} afin d'augmenter la dose (Indivior 2021). Malgré cela, les psychiatres consultés par l'INESSS étaient d'avis que l'usage de Perseris^{MC} à des doses plus élevées que ce qui est recommandé par sa monographie ne serait pas supérieur à celui des autres APAP atypiques. Toutefois, si cet usage plus fréquent s'avérait en pratique, l'analyse présentée sous-estimerait le coût de traitement de Perseris^{MC}.

- Coûts des traitements oraux : L'analyse exclut les coûts des antipsychotiques oraux nécessaires au début de certains des traitements injectables, notamment pendant les 2 premières semaines d'Abilify Maintena^{MC}. Cela est estimé avoir un impact mineur sur les conclusions, considérant leur faible coût (moins de 1 \$ par jour) et leur durée (généralement moins qu'un mois).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Perseris^{MC} aux antipsychotiques atypiques à action prolongée injectables (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel ^{a,b}	Parts de marché des médicaments ^c
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Perseris ^{MC}	8 006 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	7 133 \$	
Abilify Maintena ^{MC}	6 638 \$	33 %
Invega Sustenna ^{MC}	7 352 \$	44 %
Invega Trinza ^{MC}	7 027 \$	18 %
Risperdal Consta ^{MC}	7 332 \$	5 %
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR ^d		
Perseris ^{MC}	7 691 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	7 157 \$	s. o.
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^e		
Perseris ^{MC}	8 217 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	7 133 \$	s. o.

s. o. : Sans objet.

- Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, le coût moyen des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste, les coûts de temps infirmiers liés à l'administration des produits.
- La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : selon une perspective sociétale, le coût moyen total serait plutôt de 9 328 \$ pour Perseris^{MC} et de 8 371 \$ pour les comparateurs.
- Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 28 jours.
- Ce scénario exclut Invega Trinza^{MC} des comparateurs et suppose une distribution alternative de l'utilisation attendue des doses de Perseris^{MC}, soit 50 % pour la dose de 90 mg et 50 % pour la dose de 120 mg au lieu de 35 et 65 %, respectivement.
- Ce scénario suppose une distribution alternative de l'utilisation attendue des doses de Perseris^{MC}, soit 25 % pour la dose de 90 mg et 75 % pour la dose de 120 mg au lieu de 35 et 65 %, respectivement.

Il en ressort que, sur l'horizon temporel d'une année et la perspective du système de santé public, le traitement d'un patient par Perseris^{MC} plutôt que par un autre APAP atypique s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option plus coûteuse (+12,2 % ou 873 \$). Selon les 2 analyses de sensibilité présentées ci-haut, cette différence varie de 7,5 à 15,2 %. Bien que Perseris^{MC} réduise le nombre d'administrations comparativement à Risperdal Consta^{MC}, il n'y a aucun avantage à cet égard comparativement à Abilify Maintena^{MC} et Invega Sustenna^{MC}, qui représentent à eux 2 plus de 75 % du marché.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré des comparateurs, des prix de vente garantis inférieurs d'environ 12 % doivent être présumés. Dans l'avis de leur transfert à la section régulière des listes ([INESSS 2020](#)), les APAP atypiques ont été reconnus efficaces chez les patients inobservants. De plus, il est à noter que plusieurs comparateurs (Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC} et Risperdal Consta^{MC}) font l'objet d'ententes d'inscription par le MSSS ([RAMQ 2021](#)). Les rabais ainsi négociés sont confidentiels et ne sont pas pris en compte dans les analyses de l'INESSS.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les maladies psychotiques et affectives sont marquées par des épisodes d'exacerbation des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Les rechutes ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Elles sont associées à un pronostic défavorable à long terme, une détérioration clinique et cognitive graduelle ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Ces maladies sont aussi associées à une perte de productivité significative ainsi qu'à une consommation importante de soins de santé.

L'observance est un enjeu majeur chez les personnes souffrant de maladies psychotiques. Dans l'étude CATIE, 74 % des patients ont cessé leur médication après 18 mois (Lieberman 2005). La variation du taux d'observance dans la documentation scientifique s'explique par des différences quant aux populations sélectionnées, aux définitions, aux méthodes de mesure variables et aux durées du suivi. L'amélioration de l'observance permet, entre autres, de réduire le taux de rechutes et d'hospitalisations. D'ailleurs, les APAP ont été développés pour accroître l'observance.

En outre, la conservation de Perseris^{MC} s'apparente à celle de Risperdal Consta^{MC}, soit entre 2 et 8°C avec une stabilité de 7 jours entre 15 et 25°C. Le maintien de la chaîne de froid constitue un enjeu pour les produits injectables à base de rispéridone, contrairement à ceux à base de palipéridone ou d'aripiprazole actuellement commercialisés au Canada.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de Perseris^{MC}. Elle repose principalement sur des données de consommation d'IQVIA ainsi que sur des postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre estimé de patients utilisant un APAP atypique injectable (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre d'ordonnances d'APAP atypiques injectables, standardisées sur 28 jours (sur 3 ans)	s. o.	152 518, 164 938 et 177 335
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Perseris ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	0,75, 3,5 et 6 % (0,6, 2,6 et 4,5 %)
Principale provenance de ces parts de marché		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abilify Maintena^{MC} ■ % ▪ Invega Sustenna^{MC} ■ % ▪ Invega Trinza^{MC} ■ % ▪ Risperdal Consta^{MC} ■ % 		10 % (33 %) 60 % (44 %) 0 % (18 %) 30 % (5 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Distribution des posologies de Perseris ^{MC}		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 90 mg toutes les 4 semaines ■ % ▪ 120 mg toutes les 4 semaines ■ % 		35 % (25 % et 50 %) 65 % (75 % et 50 %)
Coût moyen par patient-année ^a		
Perseris ^{MC}	■ \$	7 803 \$
Abilify Maintena ^{MC}	■ \$	6 435 \$
Invega Sustenna ^{MC}	■ \$	7 149 \$
Invega Trinza ^{MC}	s. o.	6 960 \$
Risperdal Consta ^{MC}	■ \$	6 926 \$

APAP : Antipsychotiques à action prolongée; s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le fabricant suppose 26 ordonnances par année pour Risperdal Consta^{MC} et 12 ordonnances par année pour les autres APAP; l'INESSS considère 13 périodes de 28 jours pour tous les traitements en ajustement pour les quantités, selon les posologies recommandées.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer de manière acceptable l'impact budgétaire attendu. Cependant, les hypothèses ne sont pas nécessairement bien référencées et le calcul des coûts comporte des biais. Pour les comparateurs, le calcul des coûts est effectué en se basant sur les données de facturation et inclut notamment les honoraires professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Pour Perseris^{MC}, ce calcul repose plutôt sur des valeurs théoriques et ne tient pas compte des honoraires ni des frais de grossistes. L'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives de la RAMQ auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas. Des analyses de sensibilités sont également mises de l'avant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Parts de marchés de Perseris^{MC} : La prise du marché prévue par le fabricant a été estimée comme conservatrice par les experts consultés. Considérant l’attrait du produit, notamment sa voie d’administration, il est plausible que la prise du marché soit un peu plus élevée.
- Provenance de ces parts de marché : Celles-ci proviendraient, comme postulé par le fabricant, de Risperdal Consta^{MC} et d’Invega Sustenna^{MC}, traitement le plus utilisé. Considérant les très faibles parts de marché de Risperdal Consta^{MC}, ainsi que leur tendance à la baisse, les pourcentages de provenance ont été modifiés en augmentant ceux d’Invega Sustenna^{MC}. En effet, il a été jugé peu plausible que Risperdal Consta^{MC} perde la totalité de son marché au cours des 3 prochaines années. Une analyse de sensibilité a également été réalisée sur ce paramètre en prenant les parts de marchés proportionnelles aux tendances du marché.
- Distribution des posologies de Perseris^{MC} : La répartition de l’usage des 2 teneurs^{MC} de Perseris^{MC} postulée par le fabricant a été jugée adéquate par les experts consultés. Toutefois, une incertitude demeure sur ce paramètre sensible et les analyses de sensibilité incluent des répartitions alternatives.

De plus, une limite digne de mention est présente et n’a pas été adressée dans l’analyse de l’INESSS et celle du fabricant. Il s’agit du fait que certains patients peuvent recevoir 2 teneurs d’un produit de manière concomitante. De la même manière que dans l’analyse de minimisation des coûts, il est considéré que Perseris^{MC} ne serait pas utilisé plus fréquemment à des doses hors monographie. Toutefois, l’impact de ces combinaisons, estimé selon l’avis d’experts à environ 10 % des patients, n’est pas pris en compte dans l’analyse.

Impacts budgétaires de l’inscription de Perseris^{MC} sur la Liste des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	634 863 \$	3 203 951 \$	5 905 319 \$	9 744 134 \$
Nombre d’ordonnances	1 144	5 773	10 640	17 557
IMPACT NET				
RAMQ ^{a,c}	69 717 \$	351 842 \$	648 492 \$	1 070 052 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			482 719 \$
	Scénario supérieur ^e			1 591 384 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l’usage du médicament est requis lors d’une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés 25 % plus faibles (0,6, 2,6 et 4,5 % au lieu de 0,75, 3,5 et 6 % au cours des 3 prochaines années) et d’une distribution alternative des doses de Perseris^{MC} 90 et 120 mg de 50 %/50 % au lieu de 35 %/65 %.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d’une prise des parts de marché proportionnelle au marché de tous les comparateurs, soit, au cours de l’année 2021, 33 % pour Abilify Maintena^{MC}, 44 % pour Invega Sustenna^{MC}, 18 % pour Invega Trinza^{MC} et 5 % pour Risperdal Consta^{MC}, et une distribution alternative des doses de Perseris^{MC} 90 et 120 mg de 25 %/75 % au lieu de 35 %/65 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l’INESSS, des coûts d’environ 1,1 M\$ pourraient s’ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l’inscription de Perseris^{MC}. Ces estimations se basent sur l’hypothèse selon laquelle 17 557 ordonnances standardisées seraient remboursées, ce qui peut représenter approximativement 1 044 patients traités au cours de la même période.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur d'environ 12 % permettrait d'atteindre l'équivalence des coûts avec les comparateurs. Lorsque ce pourcentage est appliqué aux estimations budgétaires, il appert que des économies, estimées à 175 000 \$, seraient plutôt présumées sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de nouveaux antipsychotiques dont le début d'action est rapide et dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.
- Les études de pharmacocinétique permettent d'établir une équivalence de doses entre les voies orale, I.M. et S.C.
- À court terme, Perseris^{MC} est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes psychotiques.
- À long terme, Perseris^{MC} permet de maintenir la rémission des symptômes psychotiques chez une majorité de patients.
- La comparaison indirecte permet de constater que l'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} sont similaires à celles des autres APAP atypiques inscrits sur les listes.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus d'un traitement à base de rispéridone. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité qui sont détectés avec son usage par voie S.C.
- Perseris^{MC} ne semble pas influencer négativement la qualité de vie des patients.
- Perseris^{MC} a plusieurs avantages, notamment son début d'action rapide et le fait qu'il est le seul APAP atypique pouvant s'administrer par voie S.C. Toutefois, les teneurs commercialisées sont restreintes.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Les prix de vente garantis de Perseris^{MC} sont de 456,18 \$ pour une injection de 90 mg et de 608,22 \$ pour une injection de 120 mg.
- Les coûts d'acquisition du traitement par période de 28 jours de Perseris^{MC} (456 ou 608 \$) sont inclus dans l'intervalle des traitements comparateurs considérés (312 à 624 \$), soit les APAP atypiques inscrits sur les listes, pour les doses recommandées dans les monographies pour le traitement de la schizophrénie.
- Une analyse de minimisation des coûts est soumise par le fabricant. En raison de limites significatives relevées et des conclusions divergentes, l'INESSS a réalisé sa propre analyse. Celle-ci inclut notamment d'autres coûts pertinents (p. ex. marge bénéficiaire du grossiste et coûts liés à l'administration) et effectue des pondérations pour les traitements comparateurs et les doses de Perseris^{MC}. L'analyse d'efficacité ainsi que les analyses de sensibilité concluent que le coût de traitement par Perseris^{MC} est plus élevé que le coût moyen pondéré des comparateurs. Ce coût est estimé être de 7,5 à 15,2 % plus élevé, dans le scénario de base se situant à +12,2 %.
- Une réduction des prix de vente garantis de Perseris^{MC} de l'ordre d'environ 12 % permettrait d'atteindre une équivalence des coûts de traitement. Considérant que certains des comparateurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sont négociés, la baisse de prix de Perseris^{MC} devrait donc s'ajouter à celle déjà consentie pour les comparateurs, afin de rendre le traitement efficient.

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 1,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Perseris^{MC}. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 577 ordonnances standardisées de 28 jours seraient remboursées. Ce nombre représente environ 1 044 patients traités sur cette période. Des analyses de sensibilité ont été effectuées et, selon les hypothèses retenues, l'impact budgétaire net pourrait varier de 0,5 à 1,6 M\$ sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Perseris^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Perseris^{MC} permet d'induire une rémission des symptômes psychotiques et de la maintenir.
- L'efficacité et l'innocuité de Perseris^{MC} ne diffèrent pas de celles des autres antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée figurant sur les listes.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus d'un traitement à base de rispéridone.
- La qualité de vie des patients n'est pas affectée de façon négative par la prise de Perseris^{MC}.
- Les membres soulignent les éléments positifs suivants : l'atteinte rapide de l'état d'équilibre, le site d'injection abdominal, l'administration facilitée chez les personnes obèses et la possibilité de retrait de l'implant. Ils déplorent toutefois le choix restreint de doses.
- Pour une efficacité et une innocuité estimées comparables et un coût moyen de traitement plus élevé que celui pondéré de ses comparateurs, c'est-à-dire les antipsychotiques atypiques à action prolongée injectables inscrits sur les listes, Perseris^{MC} est considérée comme une option de traitement non efficiente.
- Son inscription engendrerait des coûts significatifs sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du Perseris^{MC} pour le traitement de la schizophrénie constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Psychiatric Association.** Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. Dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e éd.). 2013.
- **Andorn A, Graham J, Csernansky J, et coll.** Monthly extended-release risperidone (RBP-7000) in the treatment of schizophrenia: results from the phase 3 program. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(5):428-33.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Dhanda R, Varghese D, Nadipelli V, et coll.** Patient-reported outcomes in schizophrenia patients treated with once-monthly extended-release risperidone in a long-term clinical study. Patient Prefer Adherence 2019;13:1037-50.
- **Food and Drugs administration (FDA).** 27 juillet 2018. Clinical Review, Perseris. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210655Orig1s000MedR.pdf
- **Food and Drugs administration (FDA).** 27 juillet 2018. Statistical Review. Perseris. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210655Orig1s000StatR.pdf
- **Gouvernement du Canada.** Chapitre 3 : schizophrénie. Rapport sur les maladies mentales au Canada. Agence de santé publique du Canada. 2012. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/rapport-maladies-mentales-canada/schizophrénie.html/ack-fra.php>
- **Graham J, Csernansky J, Fava M, et coll.** Long-term safety and tolerability of a new monthly extended-release formulation of risperidone (RBP-7000) in the treatment of subjects with schizophrenia. Conference abstract. Neuropsychopharmacology 2017;43(Suppl 1):S430-S431.
- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. Eur Psychiatry 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, et coll.** Minimum clinically important difference in the Positive and Negative Syndrome Scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). J Clin Psychiatry 2012;73(4):526-32.
- **Indivior.** An open-label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 180 mg risperidone subcutaneous injection (Perseris) following a switch from 6 mg oral risperidone in patients with clinically stable schizophrenia (INDV-7000-401) Clinical Trial 2021. Disponible : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03978832?term=perseris&cond=Psychotic+Disorders&phase=23&draw=2&rank=24>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée : Troubles psychotiques et affectifs. Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Antipsychotiques_atypiques_injectables_LA_2020_08.pdf
- **Isitt JJ, Nadipelli VR, Kouassi A, et coll.** Health-related quality of life in acute schizophrenia patients treated with RBP-7000 once monthly risperidone: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study. Schizophr Res 2016;174(1-3):126-31.
- **Laffont CM, Gomeni R, Zheng B, et coll.** Population pharmacokinetics and prediction of dopamine D2 receptor occupancy after multiple doses of RBP-7000, a new sustained-release formulation of risperidone, in schizophrenia patients on stable oral risperidone treatment. Clin Pharmacokinet 2014;53(6):533-43.
- **Le Moigne A, Fava M, Csernansky J et coll.** Reanalysis of a phase 3 trial of a monthly extended-release risperidone injection for the treatment of acute schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2021;41(1):76-7.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et coll.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.
- **MacEwan JP, Kamat SA, Duffy RA, et coll.** Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long-acting injectables or oral antipsychotics. Psychiatr Serv 2016;67(11):1183-8.
- **Munday J, Greene M, Chang E, et coll.** Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. Curr Med Res Opin 2019;35(7):1231-9.
- **Nasser AF, Henderson DC, Fava M, et coll.** Efficacy, safety, and tolerability of RBP-7000 once-monthly risperidone for the treatment of acute Schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study. J Clin Psychopharmacol 2016;36(2):130-40.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** (2021) Rapport annuel de gestion 2020-2021. [En ligne.] <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf>

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Rosenheck R, Lin H.** Noninferiority of perphenazine vs. three second-generation antipsychotics in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2014;202(1):18-24.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).