

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES INJECTABLES À ACTION PROLONGÉE

Troubles psychotiques et affectifs

Avis transmis au ministre en août 2020

Marques de commerce : Abilify Maintena

Dénomination commune : aripiprazole

Fabricants : Otsuka Can

Marques de commerce : Invega Sustenna et Invega Trinza

Dénomination commune : palipéridone (palmitate de)

Fabricant : Janss. Inc

Marque de commerce : Risperdal Consta

Dénomination commune : rispéridone

Fabricant : Janss. Inc

Transfert à la section régulière

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 de transférer Abilify Maintena^{MC}, Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC} et Risperdal Consta^{MC} à la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les antipsychotiques aident à prévenir les rechutes chez les patients atteints d'un trouble psychotique ou d'une maladie affective. Plusieurs antipsychotiques, dont l'action passe par la modulation des concentrations de la dopamine, figurent sur les listes des médicaments.

Les antipsychotiques injectables à action prolongée (APAP) typiques, soit Fluanxol dépôt^{MC} (flupentixol), Haldol^{MC} LA (halopéridol et versions génériques) et Clopixon dépôt^{MC} (zuclopenthixol), sont inscrits à la section régulière des listes des médicaments. Les APAP atypiques, soit Abilify Maintena^{MC} (aripiprazole), Invega Sustenna^{MC} (palipéridone) et Risperdal Consta^{MC} (rispéridone), sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception. Ils sont remboursés pour les personnes inobservantes ainsi que pour celles n'ayant pas obtenu un contrôle satisfaisant des symptômes ou étant intolérantes aux antipsychotiques typiques injectables à action prolongée. Quant à Invega Trinza^{MC} (palipéridone), il est

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).

inscrit à la section des médicaments d'exception et peut être remboursé chez les personnes qui reçoivent des injections mensuelles d'Invega Sustenna^{MC} depuis au moins 4 mois.

Il s'agit d'une évaluation réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de l'Association des psychiatres du Québec qui fait état du décalage entre les indications de paiement des APAP atypiques et la pratique clinique. En réponse aux préoccupations des cliniciens, l'INESSS a évalué la pertinence de modifier les critères de remboursements des APAP atypiques et la possibilité de procéder au transfert à la section régulière des listes. Cette demande est appuyée par plusieurs études réalisées au sein de la population québécoise.

BREF HISTORIQUE

Juin 2005	Risperdal Consta^{MC} – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Juin 2011	Invega Sustenna^{MC} – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Octobre 2014	Abilify Maintena^{MC} – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Février 2017	Invega Trinza^{MC} – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les troubles psychotiques et affectifs sont des maladies chroniques et invalidantes pour lesquelles 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, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'observance thérapeutique et les mesures psychosociales mises en place. Un besoin de santé est présent afin d'avoir des antipsychotiques efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.

Analyse des données

La valeur thérapeutique d'Abilify Maintena^{MC}, d'Invega Sustenna^{MC}, d'Invega Trinza^{MC} et de Risperdal Consta^{MC} a déjà été reconnue lors de leur inscription à la section des médicaments d'exception des listes. Rappelons qu'en raison de leur profil d'innocuité, les antipsychotiques atypiques sont préférés aux antipsychotiques typiques, qu'ils soient sous forme orale ou injectable à action prolongée, et ce, malgré une efficacité similaire. De plus, l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone possèdent un profil d'innocuité plus favorable que les autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes.

Pour la présente évaluation, les données portant sur l'utilisation des ressources en santé sont retenues et présentées dans la section des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux. Les avantages et les inconvénients différentiels entre la forme orale et injectable à action prolongée y sont aussi énoncés.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association 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).

Perspective du clinicien

Pendant son évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association des psychiatres du Québec. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Un traitement rapide des épisodes psychotiques est essentiel pour éviter la dégradation du fonctionnement psychosocial. Les antipsychotiques atypiques sont préférés aux antipsychotiques typiques en raison de leur profil d'innocuité. Les APAP atypiques sont efficaces et sécuritaires. Les psychiatres soulignent les avantages de cette formulation, soit une meilleure observance, des concentrations plasmatiques plus stables réduisant les effets indésirables, une réduction des rechutes et une réduction des réhospitalisations. De plus, les formulations orales nécessitent un suivi constant de l'observance par les proches, ce qui peut contribuer à causer des tensions familiales et affaiblir le réseau de soutien du patient. Au Québec, l'utilisation des APAP atypiques reste faible. L'attitude des psychiatres par rapport aux traitements injectables explique en partie ce sous-usage.

Les cliniciens rappellent que de nombreux guides de pratique clinique placent les APAP en première intention (Stip 2019, Remington 2017). Ils déplorent qu'au Québec l'inobservance à un traitement par voie orale ou l'essai d'un APAP typique soit nécessaire pour permettre le remboursement des APAP atypiques.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût annuel de traitement par les différents APAP atypiques varie de 5 271 à 7 907 \$ à raison d'une administration mensuelle ou trimestrielle. Ce coût est supérieur à celui des antipsychotiques oraux typiques (37 à 724 \$), des APAP typiques (180 à 1 287 \$) et des antipsychotiques atypiques oraux (232 à 3 213 \$). Ces coûts sont calculés à partir des posologies recommandées par leurs monographies respectives et des doses moyennes provenant d'avis d'experts et d'une méta-analyse en réseau (Leucht 2020). Cette dernière est une analyse dose-réponse permettant entre autres de déterminer les doses efficaces à 95 % des différents antipsychotiques.

Du point de vue pharmacoéconomique, le choix du devis repose sur l'appréciation des données cliniques comparatives entre les différentes classes d'antipsychotiques (Kishimoto 2013, Lachaine 2015, MacEwan 2016, Munday 2019, Stip 2018, Stip 2019, Taipale 2018, Tiihonen 2011, Tiihonen 2017 et Kishimoto 2014). Ainsi, deux analyses coût-conséquences en découlent; elles portent sur les deux populations susceptibles de bénéficier du transfert à la section régulière des listes des médicaments des APAP typiques; il s'agit des patients inobservants, présumés inobservants ou dont l'observance n'est pas connue (ci-après, *population inobservante*) et les patients observants ou présumés observants (ci-après, *population observante*). Il est toutefois important de préciser que certains de ces patients ont actuellement recours à ces antipsychotiques injectables, dans la mesure où leur indication de paiement est respectée. Les différents éléments cliniques et économiques pouvant être mis de l'avant pour chacune des classes d'antipsychotiques d'intérêt, et ce, pour chaque population, sont présentés dans les tableaux 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).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les différentes classes d'antipsychotiques aux APAP atypiques pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs de la population inobservante

	Oraux typiques	APAP typiques	Oraux atypiques	APAP atypiques
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité ^a	Tendance vers un avantage des APAP atypiques sur les traitements oraux, mais efficacité comparable à celle des APAP typiques.			
	Avantage les APAP typiques et atypiques			
Profil d'innocuité	Profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques avantageux par rapport à celui des antipsychotiques typiques. Le profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques oraux et celui des injectables sembleraient similaires.			
	Avantage les antipsychotiques atypiques oraux et APAP atypiques			
AUTRES DONNÉES				
Voie d'administration	Orale	IM	Orale	IM
Fréquence d'administration	1 à 4 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines	1 à 2 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines
Observance thérapeutique	Meilleure adhésion au traitement par APAP, du fait du suivi plus étroit lié à la fréquence des contacts avec l'équipe traitante et de l'administration du traitement par un professionnel de la santé.			
Stigmatisation	L'APAP diminue la stigmatisation, par rapport à la prise quotidienne d'un traitement en milieu scolaire, au travail ou devant des membres de la famille.			
Avantage les APAP typiques et atypiques				
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Coûts de traitement annuels pondérés ^b	Minimal : 207 \$ Maximal : 1 764 \$	Minimal : 147 \$ Maximal : 238 \$	Minimal : 384 \$ Maximal : 1 331 \$	Minimal : 4 163 \$ Maximal : 9 326 \$
Coûts de traitement annuels pondérés selon la dose moyenne ^b	774 \$			6 978 \$
Coûts d'administration annuels – système de soins	s. o.	203 à 406 \$	s. o.	203 à 406 \$
Utilisation annuelle des ressources – système de soins	Diminution de la consommation de ressources associées aux hospitalisations et visites aux urgences sous APAP. Toutefois, augmentation du nombre de visite en clinique externes.			
Perte de productivité annuelle ^c	s. o.	1 322 à 2 644 \$	s. o.	1 322 à 2 644 \$
Aucune conclusion possible				

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

- a L'efficacité comprend le taux de rechute, le risque et le taux de réhospitalisation, la durée de réhospitalisation et la mortalité toute cause.
- b Les coûts sont pondérés sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019.
- c Les coûts de perte de productivité se limitent à ceux qui découlent du temps requis par l'administration du traitement.

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).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les différentes classes d'antipsychotiques aux APAP atypiques pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs de la population observante

	Oraux typiques	APAP typiques	Oraux atypiques	APAP atypiques
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité	Tendance vers une efficacité comparable entre les classes de traitement.			
	<i>Aucune classe n'est avantagée</i>			
Profil d'innocuité	Profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques avantageux par rapport à celui des antipsychotiques typiques. Le profil des antipsychotiques atypiques oraux et celui des injectables sembleraient similaires.			
	<i>Avantage les antipsychotiques atypiques oraux et APAP atypiques</i>			
AUTRES DONNÉES				
Voie d'administration	Orale	IM	Orale	IM
Fréquence d'administration	1 à 4 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines	1 à 2 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines
Observance thérapeutique	Observance thérapeutique non différentielle entre les traitements.			
Stigmatisation	L'APAP diminue la stigmatisation, par rapport à la prise quotidienne d'un traitement en milieu scolaire, au travail ou devant des membres de la famille.			
<i>Avantage les APAP typiques et atypiques</i>				
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Coûts de traitement annuels pondérés ^a	Minimal : 207 \$ Maximal : 1 764 \$	Minimal : 147 \$ Maximal : 238 \$	Minimal : 384 \$ Maximal : 1 331 \$	Minimal : 4 163 \$ Maximal : 9 326 \$
Coûts de traitement annuels pondérés selon la dose moyenne ^a	774 \$			6 978 \$
Coûts d'administration annuels – système de soins	s. o.	203 à 406 \$	s. o.	203 à 406 \$
Utilisation annuelle des ressources – système de soins	L'utilisation des ressources n'est pas différentielle entre les traitements.			
Perte de productivité annuelle ^b	s. o.	1 322 à 2 644 \$	s. o.	1 322 à 2 644 \$
<i>Avantage les antipsychotiques oraux typiques et atypiques</i>				

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

- a L'efficacité comprend le taux de rechute, le risque et le taux de réhospitalisation, la durée de réhospitalisation et la mortalité toute cause.
- b Les coûts sont pondérés sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'étalant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019.
- c Les coûts de perte de productivité se limitent à ceux qui découlent du temps requis par l'administration du traitement.

Ces analyses qui comparent les conséquences et les coûts des différentes classes d'antipsychotiques aux antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée pour la population inobservante et observante ont conduit à plusieurs constats pharmacoéconomiques :

- Un avantage est observé en faveur des antipsychotiques typiques et atypiques injectables à action prolongée quant à l'efficacité en vie réelle de ces produits pour la population inobservante. Selon des données de vie réelles (Kishimoto, Lachaine, MacEwan, Munday, Stip, Stip, Taipale, Tiihonen et Tiihonen), ces traitements ont un effet avantageux comparativement aux antipsychotiques typiques et atypiques oraux quant au taux de rechute, au risque et au taux de réhospitalisation, à

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 durée de l'hospitalisation et à la mortalité. Toutefois, il n'y aurait pas de différence d'efficacité entre les APAP typiques et atypiques.

- Pour une population observante, la documentation scientifique (Kishimoto) démontre une efficacité comparable entre les différentes classes d'antipsychotiques. Ainsi, pour cette population, aucun avantage d'efficacité n'est octroyé aux antipsychotiques atypiques injectables.
- Le profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques semble avantageux comparativement à celui des antipsychotiques typiques. En outre, les études semblent démontrer un profil d'innocuité similaire entre les traitements atypiques oraux et les injectables atypiques.
- Dans la population inobservante, l'observance thérapeutique est grandement améliorée par la prise d'un antipsychotique injectable, comparativement à un traitement oral. Cette adhésion accrue s'explique entre autres par le suivi plus étroit dû à la fréquence plus importante des contacts avec l'équipe traitante et à l'administration du traitement par un professionnel de la santé. Ainsi, un avantage est conféré aux APAP comparativement aux antipsychotiques oraux. D'ailleurs, il est présumé que l'observance thérapeutique entre les APAP atypiques et les APAP typiques est similaire.
- Selon la dose recommandée par les monographies de produits et la dose moyenne obtenue dans Leucht, validée par les experts consultés, le coût de traitement annuel pondéré des APAP atypiques (6 978 \$) est supérieur à celui des comparateurs (774 \$). À ce coût s'ajoutent les coûts d'administration pour les patients ayant recours aux antipsychotiques injectables. Ainsi, selon la fréquence d'administration, des coûts supplémentaires annuels de 203 à 406 \$ s'ajoutent.
- La consommation de ressources médicales chez la population inobservante qui ont débuté avec un traitement oral et qui ont par la suite pris un APAP est différentielle. En effet, des études (Lachaine, Munday et Stip) ont démontré que les APAP permettent de diminuer la consommation de ressources associées aux hospitalisations et les visites d'urgence, mais augmentent le nombre de visites en clinique externe. Cependant, il n'y aurait pas de différence de consommation de ressources entre les APAP atypiques et les APAP typiques.
- En raison du temps associé à l'administration du traitement, la perte de productivité annuelle est plus importante chez les patients prenant un APAP comparativement à ceux recevant une formulation orale. Les coûts liés à la perte de productivité sont de 0 \$ pour les traitements oraux et de 1 322 à 2 644 \$ pour les APAP, selon la fréquence d'administration. Cependant, lorsque la durée et la fréquence des hospitalisations sont considérées, il est possible que les coûts en lien avec la perte de productivité soient à l'avantage des APAP dans la population inobservante. Néanmoins, la perte de productivité serait somme toute similaire entre les APAP atypiques et les APAP typiques.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

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.

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).

L'observance est un enjeu majeur chez les personnes souffrant de maladies psychotiques ou affectives. Dans l'étude CATIE, 74 % des patients avaient cessé leur médication après 18 mois (Lieberman 2005). La variation du taux d'observance dans la documentation scientifique s'explique par la population sélectionnée, des définitions différentes, des méthodes de mesure qui varient et la durée du suivi. L'amélioration de l'observance permet, entre autres, de réduire le taux de rechute et d'hospitalisation. D'ailleurs, les APAP ont été développés pour améliorer l'observance.

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever les données portant sur la comparaison des APAP et des antipsychotiques oraux pour l'utilisation des ressources en santé. Parmi les études analysées, les suivantes sont décrites : Stip 2018, Lachaîne 2015 et Adel-Baki 2020.

L'étude de Stip (2018) est une cohorte rétrospective utilisant les bases de données de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les utilisateurs d'APAP. Les 3 957 sujets, dont 1 996 schizophrènes, ont été inclus puisqu'ils avaient reçu un APAP typique ou atypique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 mars 2012, étaient inscrits à la RAMQ dans l'année précédant et suivant la prescription de l'APAP et avaient un problème de santé mentale tel que défini par les codes *International Classification of Diseases - neuf* (ICD-9). L'étude s'intéresse à deux cohortes, soit les sujets ayant un problème de santé mentale et les sujets ayant un diagnostic de schizophrénie. La date index correspond à la date de la première prescription d'APAP. Afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé, l'utilisation des ressources dans l'année précédant la prescription d'APAP est comparée à celle de l'année suivant la prescription. Les paramètres d'évaluation sont les hospitalisations, les hospitalisations aux soins intensifs, les visites à l'urgence, les visites en clinique externe et les médicaments. Des tests-t paillés et des tests Chi-carré sont utilisés avec un seuil de signification bilatéral de 0,05.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de cohorte dans laquelle des biais de confusion et de sélection sont possibles en l'absence d'une répartition aléatoire. Cependant, ce devis permet de prendre en compte l'observance thérapeutique.
- Cette étude inclut des sujets ayant des comorbidités psychiatriques et physiques, ce qui permet une validité externe adéquate.
- Cette étude étant réalisée au Québec, la population à l'étude correspond à la nôtre.
- Cependant, les codes ICD-9 sont souvent mal documentés dans les bases de données utilisées, ce qui affecte la validité interne de l'étude.
- L'étude est de courte durée comparativement à la durée du traitement pour les maladies psychotiques ou affectives. Ainsi, il est impossible d'évaluer les bénéfices à long terme.

En ce qui concerne la cohorte des sujets ayant un problème santé mentale, 41,9 % des sujets reçoivent Risperdal Consta^{MC}, 10 % Invega Sustenna^{MC}, 8,6 % Haldol^{MC} LA, 16,7 % Modecate^{MC} Concentré, 17,9 % Clopixol dépôt^{MC} et 5,0 % Fluaxol dépôt^{MC}. Abilify Maintena^{MC} et Invega Trinza^{MC} n'étaient pas commercialisés au Canada lors de la réalisation de cette étude. Avec la prescription d'APAP, il y a une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations, des hospitalisations aux soins intensifs et des visites à l'urgence. Bien que le nombre de visites en clinique externe demeure stable, le nombre de visites chez un psychiatre augmente. Quant au nombre de prescriptions, il est aussi à la hausse. Cela se traduit par une diminution des coûts associés aux ressources médicales (excluant les médicaments) et des ressources en santé (incluant les médicaments). Les économies sont d'environ 29 876 \$ par patient dans

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).

l'année suivant l'introduction d'un APAP. Malgré un coût d'acquisition plus élevé des médicaments, des économies sont générées lorsqu'on considère l'ensemble des ressources en santé.

Pour la cohorte des sujets atteints de schizophrénie, 51,1 % recevaient des APAP typiques et 48,9 % des APAP atypiques. La répartition entre les différents antipsychotiques est similaire à celle de la cohorte ayant un problème de santé mentale. Les sujets recevant un antipsychotique atypique sont plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que ceux recevant des antipsychotiques typiques. Pour ce qui est de l'utilisation des ressources en santé, il n'y a pas de différences significatives entre les sujets ayant un diagnostic de schizophrénie et ceux ayant un problème de santé mentale. Les économies sont d'environ 31 924 \$ par patient dans l'année suivant l'introduction d'un APAP typique et d'environ 35 100 \$ par patient lorsqu'un APAP atypique est prescrit. Ainsi, les économies sont présentes en ce qui concerne tant les antipsychotiques typiques que les atypiques.

L'étude de Lachaîne (2015) est une cohorte rétrospective utilisant les bases de données de la RAMQ afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les patients atteints de schizophrénie utilisant des APAP. Cette cohorte inclut 1 992 sujets âgés de 20 ans ou plus, ayant un diagnostic de schizophrénie (code ICD-9), ayant reçu un APAP entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 mars 2012 et étant inscrit à la RAMQ dans l'année précédant et suivant la date index. La première prescription d'APAP correspond à la date index. Afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé, l'utilisation des ressources dans l'année précédant la prescription d'un APAP est comparée à celle de l'année suivant la prescription. Les paramètres d'évaluation sont les hospitalisations, les visites à l'urgence, les visites en clinique externe et les médicaments. Des tests-t pairés et des tests de McNemar's sont utilisés avec un seuil de signification bilatéral de 0,05. Cette étude évalue aussi l'observance, en se basant sur un *medication possession ratio* (MPR) supérieur ou égal à 0,80, et la persistance qui correspond au nombre de jours consécutifs de médicament pendant le premier traitement injectable.

L'observance dans l'année précédant l'instauration d'un APAP est de 29,0 % (27,2 % en excluant la quétiapine), alors qu'elle est de 37,5 % dans l'année suivante. Le MPR passe de 0,44 à 0,58 respectivement dans l'année précédant et suivant l'instauration de l'antipsychotique injectable. Notons toutefois qu'avoir la médication en sa possession n'implique pas nécessairement que le patient la prend. La persistance moyenne est de 217,2 jours (médiane 237 jours) suivant l'instauration de l'antipsychotique injectable. En ce qui a trait à l'utilisation des ressources, une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations de toutes causes, liées à la santé mentale ou à la schizophrénie, est observée ainsi qu'une diminution des visites à l'urgence pour la schizophrénie. Bien que le nombre de visites chez un psychiatre reste stable, le nombre de visites en clinique externe augmente. Les coûts des ressources en santé pour l'année précédant l'introduction de l'APAP sont de 24 382 \$, alors qu'ils sont de 13 090 \$ dans l'année suivant son introduction. Ainsi, chez un même patient, l'usage d'APAP réduit les coûts par rapport à l'usage d'un antipsychotique oral.

L'étude d'Abdel-Baki est une étude de cohorte prospective réalisée au Québec, ayant pour but d'évaluer les taux de rechutes et d'hospitalisation dans les trois ans suivant un premier épisode psychotique. Elle inclut 269 patients âgés de 18 à 30 ans ayant eu un premier épisode psychotique entre 2005 et 2012. Une rechute est définie comme une exacerbation des symptômes nécessitant une visite à l'urgence, une hospitalisation, une consultation en clinique externe avec ajustement de la médication ou une intensification du suivi par la clinique d'intervention précoce. La cohorte comprend 4 groupes, soit APAP

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).

seulement (n = 25), APAP en premier (n = 23), antipsychotique oral seulement (n = 244) et antipsychotique oral en premier (n = 124). Des courbes de Kaplan-Meier sont utilisées pour évaluer le délai d'une rechute ou d'une hospitalisation. Aucun ajustement statistique selon les différences entre les groupes n'a été réalisé.

Les caractéristiques de base varient entre les groupes sur de nombreux paramètres. Les patients recevant un antipsychotique oral ont un fonctionnement de base plus élevé et un meilleur pronostic que les patients recevant un APAP. Cependant, le score PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*) moyen est similaire entre les groupes. Il y a eu 14,2 % de pertes au suivi. Au cours du suivi, 68,8 % des patients ont rechuté et 50,7 % ont été hospitalisés. Les taux de rechutes et d'hospitalisations sont plus élevés dans le groupe de l'antipsychotique oral en premier, alors qu'ils sont similaires entre les autres groupes. Dans le groupe de l'antipsychotique oral en premier, plus de la moitié ont rechuté au bout d'un an, alors que le délai moyen de rechute est de deux ans dans les autres groupes. Les résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence puisque certains groupes contiennent peu de patients. Ainsi, malgré un pronostic plus défavorable dans le groupe de l'antipsychotique injectable seulement, le taux de rechutes et d'hospitalisations sont similaires à ceux des groupes de l'antipsychotique injectable en premier et de l'antipsychotique oral seulement.

Bien que l'INESSS ait concentré son évaluation sur les données québécoises, il a aussi considéré les études réalisées sur d'autres populations (Kane 2015, Lafeuille 2014, Lähteenvuo 2018, Munday 2019, Pilon 2017, Taipale 2018, Thiihonen 2011, Thiihoren 2017, Yan 2018). Globalement, celles-ci montrent des résultats similaires à ceux observés au Québec pour l'utilisation des ressources médicales. L'étude de Taipale (2017) est une étude de cohorte rétrospective, réalisée dans des bases de données suédoises, ayant pour but d'évaluer l'impact des APAP sur la mortalité. Après 7,5 ans de suivi, on observe une réduction de 56 % du risque de mortalité avec l'usage d'antipsychotiques comparativement à aucun traitement (risque relatif [RR] de 0,44; IC95 % : 0,39 à 0,49; $p < 0,0001$) et une réduction de 33 % de la mortalité avec l'usage d'un APAP comparativement à son équivalent oral (RR de 0,67; IC95 % : 0,56 à 0,80; $p < 0,0001$). Cependant, les caractéristiques de base ne sont pas comparables entre les groupes. Le groupe APAP est plus sévèrement atteint et a un pronostic défavorable comparativement au groupe antipsychotique oral.

Plusieurs autres avantages sont associés aux formulations injectables à action prolongée, soit une simplification de la posologie, des niveaux plasmatiques plus stables réduisant les effets indésirables ressentis chez certains patients, des contacts réguliers avec l'équipe traitante permettant de détecter plus rapidement l'exacerbation des symptômes et l'inobservance, et la réduction des surdoses accidentelles ou volontaires. Des désavantages sont aussi énoncés, soit un coût d'acquisition plus élevé, un accès non optimal au service d'injection dans certaines régions, la durée prolongée des effets indésirables ressentis par certains patients en raison de la durée d'action prolongée de l'injection, la présence de douleur au site d'injection et la béliophobie limitant l'usage chez certains patients.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire du transfert à la section régulière des listes des APAP atypiques a été calculé sur la base de plusieurs hypothèses. Les estimations ont été effectuées à partir de statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018.

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).

L'analyse a été réalisée sur les nouveaux patients ayant commencé un traitement par un antipsychotique oral ou un APAP typique, puis ayant changé pour un APAP atypique, ce qui permet d'estimer le nombre de jours de traitement maximal moyen avant le changement de traitement. Un patient est considéré comme un nouvel utilisateur s'il n'a pas reçu de médicament pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs dans les 365 jours précédant sa première ordonnance d'antipsychotique typique oral ou APAP et s'il était assuré en continu pendant cette période. L'analyse repose notamment sur les hypothèses suivantes :

- Admissibilité aux APAP atypiques : Tous les patients présentement traités par un APAP atypique et ayant précédemment eu recours à un antipsychotique oral ou un APAP typique auraient été admissibles à un APAP atypique à la suite de leur premier épisode psychotique.
- Persistance du traitement : Les troubles psychotiques et affectifs étant des maladies chroniques, il est supposé que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- Croissance de marché : L'analyse ne suppose aucune expansion de marché. Cela se base sur l'hypothèse selon laquelle certains patients qui seraient admissibles ont déjà recours au traitement à la suite de leur premier épisode psychotique.
- Doses des traitements : À des fins de simplification, l'individualisation très fine des doses n'est pas considérée dans cette analyse.
- Traitements : À des fins de simplification, tous les patients traités par un antipsychotique oral ont recours à une monothérapie pour l'indication de traitement.
- Coûts de traitement : Le calcul des coûts des différentes classes est calculé à partir de leurs doses moyennes respectives selon Leucht, puis validé selon les monographies et l'avis d'experts. Un coût quotidien a ensuite été calculé pour chaque produit, puis pondéré selon les parts de marché respectives de chaque classe, lesquelles proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019.
- Durée de traitement maximal moyen : Le nombre de jours de traitement maximal moyen a été estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Ainsi, le nombre de jours de traitement maximal moyen entre la première consommation d'un traitement oral et d'un APAP atypique est de 318 jours et de 299 jours entre la première consommation d'un APAP typique et celle d'un APAP atypique.

Impacts budgétaires du transfert à la section régulière des APAP atypiques

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 067 921 \$	1 883 045 \$	2 440 184 \$	5 391 150 \$
Nombre de personnes	195	344	446	446 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	1 069 876 \$	1 887 937 \$	2 448 510 \$	5 406 324 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			3 297 881 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			6 995 529 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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 la dose minimale des traitements.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de la dose maximale des traitements.

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 ressort de cette analyse qu'un coût additionnel de 5,4 M\$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant le transfert à la section régulière des APAP atypiques.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de transférer Abilify Maintena^{MC}, Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC} et Risperdal Consta^{MC} à la section régulière des listes des médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique d'Abilify Maintena^{MC}, d'Invega Sustenna^{MC}, d'Invega Trinza^{MC} et de Risperdal Consta^{MC} a déjà été reconnue par l'INESSS, lors de leur évaluation respective
- Pour les maladies psychotiques et affectives, l'observance thérapeutique est un enjeu majeur. L'usage des antipsychotiques à action prolongée (APAP) contribue à l'amélioration de l'adhésion au traitement dans cette population vulnérable.
- L'usage des APAP comparativement aux antipsychotiques oraux permet de réduire les rechutes, les hospitalisations et les visites à l'urgence. Ainsi, la qualité de vie, le fonctionnement psychosocial et la productivité des patients sont améliorés.
- Selon la documentation scientifique, lorsque l'ensemble des ressources en santé sont considérées, des économies sont générées par l'usage des APAP atypiques, et ce, malgré un coût d'acquisition des médicaments plus élevé.
- Globalement, il appert que les APAP atypiques pourraient être une option efficiente par rapport aux antipsychotiques oraux (typiques et atypiques) et aux APAP typiques pour la population inobservante. En effet, bien que les coûts de traitements annuels soient supérieurs, ces coûts pourraient être contrebalancés par les économies engendrées en matière de consommation des ressources médicales et de perte de productivité.
- Pour la population observante, les APAP atypiques ne sont pas une option efficiente. En effet, il ne se dégage aucun avantage d'efficacité permettant de justifier les coûts supplémentaires associés aux coûts de traitement, d'administration et de perte de productivité.
- Un coût additionnel de 5,4 M\$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant le transfert à la section régulière des APAP atypiques.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le transfert d'Abilify Maintena^{MC}, d'Invega Sustenna^{MC}, d'Invega Trinza^{MC} et de Risperdal Consta^{MC} à la section régulière des listes constitue une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur les prix de vente garantis et ne tient pas compte d'éventuelles ententes d'inscription ou de remboursement confidentielles.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abdel-Baki A, Medrano S, Maranda C, et coll.** Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on psychotic relapses and hospitalizations in first-episode psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35(4):221-8.
- **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.
- **Kane JM, Zhao C, Johnson BR, et coll.** Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. *J Med Econ* 2015;18(2):145-54.
- **Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et coll.** Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):957-65.
- **Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et coll.** Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40(1):192-213.
- **Gouvernement du Québec.** Troubles psychotiques. 2020. Disponible : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/sante-mentale-maladie-mentale/troubles-psychotiques/>
- **Lachaîne J, Lapierre ME, Abdalla N, Rouleau A, et coll.** Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2015;60(3 Suppl 2):S40-7.
- **Lafeuille MH, Dean J, Carter V, et coll.** Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2014;30(8):1643-55.
- **Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, et coll.** Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2018;75(4):347-55.
- **Leucht S, Crippa A, Sifias S, et coll.** Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):342-53.
- **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.
- **Pilon D, Tandon N, Lafeuille MH, et coll.** Treatment patterns, health care resource utilization, and spending in medicaid beneficiaries initiating second-generation long-acting injectable agents versus oral atypical antipsychotics. *Clin Ther* 2017;39(10):1972-85.e2.
- **Remington G, Addington D, Honer W, et coll.** Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-16.
- **Stip E, Abdel-Baki A, Roy MA, et coll.** Antipsychotiques à action prolongée: révision de l'algorithme QAAPAPLE. *Can J Psychiatry* 2019;64(10):697-707.
- **Stip E, Lachaîne J.** Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(11):287-301.
- **Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, et coll.** Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-A nationwide study with 20-Year Follow-up. *Schizophr Bull* 2018;44(6):1381-7.
- **Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et coll.** A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-9.
- **Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et coll.** Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):686-93.
- **Yan T, Greene M, Chang E, et coll.** All-cause hospitalization and associated costs in patients with schizophrenia or bipolar disorder initiating long-acting injectable antipsychotics. *Curr Med Res Opin* 2018;34(1):41-7.

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

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).