

## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

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

#### **Recommandation :**

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

#### **Motif de la recommandation :**

Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu, examinant le médicament aux doses recommandées par Santé Canada, estime que le palmitate de palipéridone est non inférieur à la rispéridone injectable à action prolongée comme en témoigne l'atténuation d'ampleur semblable des symptômes selon l'échelle des symptômes positifs et des symptômes négatifs (PANSS pour Positive and Negative Syndrome Scale). Toutefois, le palmitate de palipéridone s'avère non inférieur à la rispéridone injectable à action prolongée à un rapport d'équivalence de dose d'environ [REDACTED], et le palmitate de palipéridone employé à cette dose est plus coûteux que la rispéridone. La recommandation du CCCEM repose sur cette information tenue confidentielle à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

#### **Contexte :**

Le palmitate de palipéridone, promédicament de la palipéridone sous forme ester, est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 et sérotoninergiques de type 2; la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Santé Canada a autorisé la commercialisation du palmitate de palipéridone dans le traitement de la schizophrénie. Après les deux premières injections intramusculaires (muscle deltoïde) à raison de 150 mg le jour un et de 100 mg le jour huit, le médicament (ester palmitate) est administré dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier à la fréquence d'une fois par mois à la dose d'entretien recommandée de 75 mg (écart de 25 à 150 mg).

Le palmitate de palipéridone est offert en seringues préremplies à usage unique aux concentrations de 50 mg/0,5 ml, de 75 mg/0,75 ml, de 100 mg/1 ml et de 150 mg/1,5 ml de palipéridone (forme libre) contenant respectivement 78 mg, 117 mg, 156 mg et 234 mg de palmitate de palipéridone. Les doses du médicament dont il est question ci-après sont celles de la palipéridone.

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### Historique de la présentation :

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

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

### Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu et d'ECR ouverts sur le palmitate de palipéridone, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant a demandé à ce que le prix du palmitate de palipéridone demeure confidentiel.

### Essais cliniques

L'étude méthodique couvre trois ECR de non-infériorité parrainés par le fabricant (PSY-3002, PSY-3006 et PSY-3008) menés auprès d'adultes atteints de schizophrénie. Deux de ces essais (PSY-3002 et PSY-3006) sont à double insu, tandis que l'autre (PSY-3008) est de structure ouverte, mais les évaluateurs remplissent leurs tâches sans connaître les modalités des interventions.

L'essai PSY-3002 (N = 749) compare le palmitate de palipéridone et la rispéridone injectable à action prolongée durant 53 semaines. Le palmitate de palipéridone est administré par injection dans le muscle fessier aux doses de 50 mg les jours un et huit, de 25 à 75 mg le jour 36 et de 25 à 100 mg toutes les quatre semaines par la suite. La rispéridone à action prolongée est administrée par injection dans le muscle fessier aux doses de 25 mg les jours 8 et 22, et de 25 à 50 mg toutes les deux semaines; à la rispéridone injectable s'ajoute, à l'insu, la rispéridone en administration orale à la dose de 1 à 6 mg par jour durant les 28 premiers jours, puis à la dose de 1 à 4 mg par jour durant 21 jours au maximum à la suite de l'augmentation de la dose de rispéridone injectable. La dose finale médiane de palmitate de palipéridone et de rispéridone injectable est respectivement de [REDACTED]. Les abandons sont plus nombreux dans le groupe du palmitate de palipéridone que dans le groupe de la rispéridone : 59 % contre 50 %.

Les essais PSY-3006 (N = 1 220) et PSY-3008 (N = 452) comparent le palmitate de palipéridone et la rispéridone injectable à action prolongée durant 13 semaines. Le palmitate de palipéridone est administré par injection dans le muscle deltoïde aux doses de 150 mg le jour 1, de 100 mg le jour 8, de 50 ou 100 mg le jour 36, puis de 50 mg, de 100 mg ou de 150 mg le jour 64 par injection dans le muscle deltoïde ou fessier. La rispéridone injectable est administrée aux doses de 25 mg les jours 8 et 22, de 25 mg ou de 37,5 mg les jours 36 et 50, et de 25 mg, de 37,5 mg ou de 50 mg les jours 64 et 78 par injection dans le muscle fessier. À la rispéridone injectable s'ajoute (à l'insu dans l'étude PSY-3006) la rispéridone par la voie orale aux doses de 1 à 6 mg par jour durant les 28 premiers jours, et de 1 à 2 mg par jour durant 21 jours au maximum à la suite de l'augmentation de la dose de rispéridone injectable.

Dans l'essai PSY-3006, la dose finale médiane de palmitate de palipéridone et de rispéridone injectable est respectivement de [REDACTED]. Dans l'essai PSY-3008, la dose finale médiane de palmitate de palipéridone et de rispéridone injectable est respectivement de [REDACTED]. Les abandons sont plus fréquents dans le groupe du palmitate de palipéridone que dans le groupe de la rispéridone injectable à action prolongée : 25 % comparativement à 23 % dans l'essai PSY-3006 et 28 % comparativement à 17 % dans l'essai PSY-3008.

Ce sont les résultats de l'essai PSY-3006 qui font preuve de la meilleure validité interne et externe en raison de la structure à double insu de l'étude et du site et de la dose appropriés des injections initiales de palmitate de palipéridone. La validité externe de l'essai PSY-3002 est entachée du fait que la dose des premières injections de palmitate de palipéridone est inférieure à la dose recommandée par Santé Canada. Quant à la validité interne de l'essai PSY-3008, elle est limitée par la structure ouverte de l'essai, ce qui peut avoir biaisé les résultats. La validité externe de cet essai est limitée également en raison de son lieu, la Chine, et de la faible proportion de participants ayant été traités auparavant à l'aide de psychotropes. Au vu de ces lacunes, le Comité s'est attardé à l'étude PSY-3006 de préférence aux autres dans son examen du médicament.

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

### **Critères de jugement**

Les trois essais cliniques ont pour principal critère de jugement de l'efficacité la variation du score total à l'échelle PANSS du moment de référence au moment de l'évaluation. L'échelle PANSS comporte 30 items qui illustrent la présence ou l'absence ainsi que la gravité des symptômes positifs, des symptômes négatifs et de la psychopathologie générale sur une échelle de sept points; le score total va de 30 à 210 points, et plus le score est élevé, plus les symptômes sont graves. Une baisse de 10 à 15 points correspond à une amélioration minimale selon l'échelle d'amélioration en vertu de l'impression clinique globale. Il était prévu que le palmitate de palipéridone soit jugé non inférieur à la rispéridone injectable à action prolongée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les traitements quant à la variation depuis le moment de référence dépasse -5 dans les essais PSY-3002 et PSY-3006 ou -5,5 dans l'essai PSY-3008.

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

L'amélioration de la qualité de vie, la capacité de travailler et de remplir ses obligations familiales et la diminution de la charge de soins du dispensateur de soins ou de l'aidant naturel sont les résultats importants aux yeux des groupes de patients. L'échelle de l'état fonctionnel personnel et social mesure la capacité d'occuper un emploi et de remplir les obligations familiales ainsi que la capacité de prendre soin de soi-même et donc, d'alléger la charge de

soins de l'aidant. Les patients et les dispensateurs de soins ont également exprimé le souhait que les nouveaux médicaments occasionnent moins d'effets indésirables que les médicaments connus, particulièrement en ce qui a trait au gain de poids, à l'altération de la fonction cognitive, à la qualité du sommeil et à la dysfonction sexuelle. Les essais cliniques se penchent sur les effets des traitements sur le poids et la fonction sexuelle.

### Résultats

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- L'essai PSY-3006 fait état de baisses d'importance clinique du score PANSS (amélioration de l'état) dans les deux groupes d'intervention (palmitate de palipéridone et rispéridone injectable à action prolongée); la variation moyenne (écart-type [ET]) par rapport au moment de référence est respectivement de -18,6 (15,4) et de -17,9 (14,2) pour le palmitate de palipéridone et la rispéridone. L'essai estime que le palmitate de palipéridone est non inférieur à la rispéridone injectable (marge de non-infériorité de -5,0 points) que la population soit étudiée conformément au protocole ou en vertu du principe de l'intention de traiter; différence moyenne (DM) de 0,4; IC à 95 % de -1,62 à 2,38 dans l'analyse selon le protocole. Dans l'essai PSY-3002 où la dose de charge du palmitate de palipéridone est inférieure à la dose recommandée, le palmitate de palipéridone ne parvient pas à faire preuve de non-infériorité par rapport à la rispéridone injectable à action prolongée du point de vue de la baisse du score PANSS. Dans l'essai ouvert (PSY-3008), le palmitate de palipéridone est jugé non inférieur à la rispéridone injectable à action prolongée dans l'analyse selon le protocole, mais pas dans l'analyse selon le principe de l'intention de traiter.
- Les résultats sur les plans de l'échelle de gravité (CGI-S) et de l'échelle de l'état fonctionnel personnel et social sont semblables aux résultats quant à l'échelle PANSS; sous ces angles, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments dans les essais PSY-3006 et PSY-3008, alors qu'il y a des différences statistiquement significatives en faveur de la rispéridone dans l'essai PSY-3002.

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Dans les trois essais cliniques, la douleur au site d'injection est plus fréquente dans le groupe du palmitate de palipéridone que dans le groupe de la rispéridone; c'est dans les essais PSY-3006 et PSY-3008 que la différence entre les traitements est la plus grande. Cela tient vraisemblablement au fait que dans ces essais les doses initiales de palmitate de palipéridone sont administrées dans le muscle deltoïde (comme le recommande la monographie), injection plus douloureuse que l'injection dans le muscle fessier; pour ce qui est de la rispéridone injectable à action prolongée, la monographie recommande l'injection dans le muscle fessier.
- La fréquence des effets indésirables et celle des abandons pour cause d'effet indésirable dans les groupes du palmitate de palipéridone et de la rispéridone sont semblables dans les trois essais cliniques.
- Dans l'essai PSY-3002, les abandons pour cause d'inefficacité sont remarquablement plus nombreux dans le groupe du palmitate de palipéridone (23 %) que dans le groupe de la rispéridone (12 %).
- La variation de poids moyenne en pourcentage est de petite ampleur dans les trois études, et il n'y a pas de différences notables sur ce plan entre les traitements.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant repose sur la thèse de l'efficacité clinique et de l'innocuité comparables du palmitate de palipéridone et de la rispéridone injectable à action prolongée sur la foi des essais cliniques, selon une équivalence des doses où 1 mg de palmitate de palipéridone correspond à 1 mg de rispéridone injectable à action prolongée en vertu de la monographie et d'un rapport d'équivalence de 1,33 pour 1 (lequel correspond aux doses finales médianes de l'essai PSY-3008). Au prix confidentiel proposé par le fabricant, le coût mensuel du traitement par le palmitate de palipéridone (dose mensuelle de 75 mg [456 \$] à 100 mg [ ]) est du même ordre que celui de la rispéridone injectable à action prolongée à raison de 37,5 mg toutes les deux semaines (469 \$).

Le Comité estime que l'analyse aurait dû reprendre les doses de palmitate de palipéridone et de rispéridone à action prolongée employées dans l'essai clinique PSY-3006, car ce sont les doses les plus appropriées selon toute apparence. Les doses finales médianes correspondent à un rapport de dose de [ ], soit un rapport supérieur à 1,33 pour 1. À ce rapport de dose, le coût mensuel du traitement par le palmitate de palipéridone ( [ ]) est plus élevé que celui de la rispéridone à raison de 25 mg toutes les deux semaines (313 \$).

Le Comité est d'avis que l'analyse de comparaison de coût n'est pas une méthode permettant d'évaluer pleinement la rentabilité du palmitate de palipéridone par rapport à la rispéridone injectable à action prolongée, qui tient compte de l'incertitude quant à l'efficacité clinique et à la posologie.

À la posologie recommandée (75 à 150 mg par mois), le coût mensuel du traitement par le palmitate de palipéridone (456 \$ à [ ]) est supérieur à celui du traitement par la rispéridone injectable à action prolongée à la posologie de 25 à 50 mg toutes les deux semaines (313 \$ à 626 \$).

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

### **Observations de groupes de patients**

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

- Les groupes soulignent les répercussions considérables de la schizophrénie sur la qualité de vie et la capacité d'occuper un emploi et d'entretenir des relations personnelles solides. Ils abordent également la nécessité de disposer de différents médicaments dans le traitement de cette maladie en raison de la variabilité de la réponse thérapeutique selon le patient.
- Les problèmes que pose le traitement actuel selon eux sont les effets indésirables (gain de poids, trouble du sommeil, dysfonction sexuelle et effets neurologiques) et l'observance thérapeutique difficile. L'absence d'intuition, trait caractéristique de la maladie, et l'aspect fastidieux du traitement injectable pour le patient et les membres de sa famille compromettent l'adhésion au traitement pharmacologique.
- Ils attendent d'un nouveau médicament qu'il facilite l'observance thérapeutique grâce à un long intervalle d'administration et, ce faisant, diminue les rechutes, qu'il occasionne moins



d'effets indésirables neurologiques que les anciens médicaments et qu'il y ait moins de risque d'interactions médicamenteuses.

### **Autres sujets de discussion :**

- Le fait qu'il n'est pas nécessaire d'administrer un médicament par la voie orale à l'instauration du traitement par le palmitate de palipéridone injectable, alors que c'est le cas au moment de commencer le traitement par la rispéridone injectable à action prolongée ; le médicament en administration orale peut compliquer l'observance thérapeutique.
- Le Comité mentionne que les doses finales moyennes indiquées dans un compte rendu publié de l'essai PSY-3006 correspondent à un rapport d'équivalence de dose entre le palmitate de palipéridone et la rispéridone d'environ 1,6 pour 1 ; il estime que le rapport réel peut être plus élevé.

### **Membres du CCCEM présents :**

Le 17 novembre 2010

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

Le 19 janvier 2011

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

Le 23 mars 2011

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

### **Membres du CCCEM absents :**

Le 17 novembre 2010

Aucun.

Le 19 janvier 2011

Aucun.

Le 23 mars 2011

D<sup>re</sup> A. Holbrook (vice-présidente).

### **Conflits d'intérêts :**

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

### À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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