



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

NOUVELLE PRÉSENTATION DE LA LURASIDONE **(Latuda — Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.)**

Indication : schizophrénie

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire la lurasidone sur la liste des médicaments assurés dans le traitement des manifestations de la schizophrénie conformément aux critères cliniques ci-dessous :

Critères cliniques :

- des antipsychotiques moins coûteux sont contraindiqués;
- échec du traitement par un ou des antipsychotiques moins coûteux pour cause d'intolérance ou d'inefficacité.

Motifs de la recommandation :

1. L'indication approuvée par Santé Canada a été revue; il s'agit désormais du « traitement des manifestations de la schizophrénie », l'indication ne se limitant plus au « traitement aigu de la schizophrénie ».
2. Une méta-analyse en réseau s'appuyant sur des comparaisons indirectes n'est pas parvenue à démontrer une différence entre la lurasidone et l'aripiprazole ou la ziprasidone quant à l'effet clinique déterminé selon l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs (PANSS) et quant aux abandons quels que soient les motifs,
3. Au nouveau prix soumis par le fabricant, la lurasidone (█████ \$) est moins chère que l'aripiprazole (10 mg à 15 mg par jour : 4,13 \$ à 4,78 \$ par jour) et la ziprasidone (40 mg à 80 mg deux fois par jour : 3,97 \$ par jour).

Contexte :

La lurasidone est un antipsychotique atypique indiqué dans la prise en charge des manifestations de la schizophrénie. Le médicament se présente en comprimés pelliculés de 40 mg, de 80 mg et de 120 mg. La monographie recommande la dose initiale de 40 mg une fois par jour, et elle précise que le traitement devrait se poursuivre à la dose minimale efficace la mieux tolérée correspondant à la réponse clinique optimale, dose qui devrait être de 40 mg ou 80 mg une fois par jour dans la plupart des cas.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Historique de présentation

Le CCEM a déjà examiné la lurasidone dans le traitement aigu de la schizophrénie, et il avait alors recommandé de « ne pas l'inscrire » sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 23 janvier 2013). Cette recommandation avait pour motif l'insuffisance des données probantes, donc l'impossibilité d'établir l'efficacité comparative de la lurasidone dans le traitement aigu de la schizophrénie par rapport à des antipsychotiques moins chers.

L'examen méthodique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) portait alors sur neuf essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) étudiant l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone dans le traitement de la schizophrénie. Sept d'entre eux sont des essais cliniques comparatifs avec placebo de six semaines, conçus pour évaluer la lurasidone à diverses doses allant de 20 mg à 160 mg par jour dans le traitement aigu de la schizophrénie (études 6 [N = 149], 196 [N = 180], 229 [N = 500], 231 [N = 478], 233 [N = 488], 2 [N = 460] et 49 [N = 356]). Quatre des essais cliniques sur le traitement aigu (études 2, 49, 231 et 233) vérifient la sensibilité de l'analyse par rapport aux comparateurs actifs que voici : rispéridone, halopéridol, olanzapine et quétiapine à libération prolongée. À souligner que ces essais ne sont pas conçus pour évaluer l'efficacité comparative de la lurasidone et de ces médicaments. Le fabricant estime que deux de ces essais cliniques (études 2 et 49) sont des échecs, car le comparateur actif ne se distingue pas du placebo selon un des critères d'évaluation de l'efficacité à tout le moins. Un ECR de non-infériorité de 52 semaines compare la lurasidone et la rispéridone (étude 237; N = 629) chez des patients dont l'état est stable et un ECR de trois semaines compare la lurasidone et la ziprasidone (étude 254; N = 307) chez des patients dont l'état est stable.

Dans ses délibérations, le CCEM a tenu compte des paramètres que voici : l'échelle d'évaluation PANSS, la formule dérivée de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRSd), l'échelle d'impression clinique globale de la gravité de la maladie (CGI-S), les effets indésirables graves et les effets indésirables dans l'ensemble. Le PCEM a procédé à des méta-analyses pour évaluer les résultats sur l'efficacité et la variation du poids dont il est question dans les sept essais portant sur le traitement aigu de la schizophrénie. Il a écarté les essais considérés comme des échecs (études 2 et 49) des méta-analyses de référence de l'efficacité, mais les a englobés dans ses analyses de sensibilité. Pour les besoins de la méta-analyse de la variation du poids, les études de six semaines sont mises en commun.

La méta-analyse couvrant les essais sur le traitement aigu, à l'exception des essais considérés comme des échecs, révèle que la différence moyenne pondérée (DMP) de variation du score PANSS total entre la lurasidone et le placebo dans la période allant du moment de référence à l'évaluation va comme suit : -6,2 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -11,1 à -1,3) à la dose de 40 mg de lurasidone; -8,9 (IC à 95 % de -12,2 à -5,7) à la dose de 80 mg de lurasidone; -6,7 (IC à 95 % de -10,9 à -2,5) à la dose de 120 mg de lurasidone; -16,2 (IC à 95 % de -21,1 à -11,2) à la dose de 160 mg de lurasidone. Lorsque la méta-analyse englobe les études tenues pour des échecs (essais 2 et 49), rien ne change sensiblement dans les résultats sur l'ampleur de l'effet, quoique les résultats à propos de la lurasidone à raison de 40 mg ne soient plus statistiquement significatifs.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Dans les deux essais cliniques menés auprès de patients dont l'état est stable (études 254 et 237), il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la lurasidone et la ziprasidone (80 mg deux fois par jour) ou la rispéridone (2 mg à 6 mg par jour) du point de vue de l'écart de score PANSS entre l'évaluation initiale et la dernière. La lurasidone ne parvient pas à faire la preuve de sa non-infériorité par rapport à la rispéridone sous l'angle du délai de rechute dans l'étude 237. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la lurasidone (40 mg à 120 mg) et la rispéridone (2 mg à 6 mg) à cet égard (rapport de risques instantanés = 1,30; IC à 95 % : 0,87 à 1,96); cependant, le seuil de non-infériorité (limite supérieure de l'IC à 95 % de 1,6) est franchi.

L'akathisie et le syndrome parkinsonien neuroleptique sont les effets extrapyramidaux les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par la lurasidone. Dans les essais cliniques portant sur le traitement aigu, la proportion de patients aux prises avec de l'akathisie et le syndrome parkinsonien augmente avec la dose de lurasidone jusqu'à 120 mg de celle-ci (proportion manifestant de l'akathisie va de 11 % à la dose de 40 mg à 22 % à la dose de 120 mg, tandis que la proportion de patients qui présentent du parkinsonisme varie de 4 % à la dose de 40 mg à 9 % à la dose de 120 mg). La méta-analyse des données sur la fluctuation du poids du début au terme de l'étude révèle que la hausse du poids n'est statistiquement significative que dans la comparaison entre la lurasidone à la dose de 80 mg et le placebo (DMP = 0,59 kg; IC à 95 % : 0,27 à 0,91). Chez les comparateurs actifs, la différence entre l'olanzapine ou la quétiapine à libération prolongée et le placebo est statistiquement significative (différence moyenne respective de 3,53 kg et de 1,96 kg). Le gain de poids de 7 % ou plus se produit dans une plus grande proportion dans les groupes de l'olanzapine (34 %) et de la quétiapine XR (15 %) que dans les groupes de la lurasidone (4 % à 9 % à une dose allant de 40 mg à 160 mg).

Bien qu'il n'en tienne pas compte dans son examen méthodique, le PCEM a résumé et évalué des études de prolongation à l'intention du CCEM dans ses délibérations : les études 234, 229E, 231E et 199. L'étude 234 d'une durée de 12 mois et à double insu fait suite à l'étude 233.

La nouvelle présentation de lurasidone est motivée par un nouveau prix, plus bas que le prix indiqué dans la présentation initiale. De plus, le fabricant a transmis une comparaison indirecte entre la lurasidone et l'aripiprazole et la ziprasidone, une étude de structure ouverte examinant des patients traités par un antipsychotique qui passent à la lurasidone et la version publiée des études 234 et 231E.

Synthèse des constatations du PCEM :

Le PCEM n'a pas relevé d'autres ECR conformes aux critères d'admissibilité de son examen méthodique. Le CCEM a examiné l'information ci-dessous préparée par le PCEM :

- les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM ayant trait à la présentation initiale de la lurasidone;
- l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant;
- l'examen critique de la comparaison indirecte transmise par le fabricant;
- le résumé et l'examen critique d'une méta-analyse en réseau de publication récente;

- le résumé des renseignements cliniques supplémentaires communiqués par le fabricant — une étude ouverte de patients traités par un antipsychotique qui passent à la lurasidone et la version publiée de l'étude 234, phase de prolongation ouverte de l'étude 233, — qui ont fait l'objet d'un examen à titre de sujets supplémentaires dans l'examen initial du PCEM;
- les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- Les symptômes de la maladie sont une entrave sur les plans de l'emploi, de l'éducation, des activités sociales et des relations familiales et amicales. En outre, prendre soin de quelqu'un atteint de schizophrénie entraîne d'énormes répercussions émotionnelles pour l'aidant.
- Les options thérapeutiques actuelles ont des effets indésirables qui limitent leur utilisation, tels le gain de poids, les symptômes extrapyramidaux, la somnolence, la léthargie et le risque de troubles métaboliques comme le diabète de type 2.
- Il y a lieu d'élargir la gamme d'antipsychotiques destinés au traitement de la schizophrénie. Les groupes de patients estiment que nombre d'antipsychotiques ont la même valeur thérapeutique en général; or, la réponse thérapeutique varie d'une personne à une autre, de sorte qu'un médicament efficace pour l'un ne l'est pas forcément pour un autre.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La symptomatologie selon l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs (PANSS) — échelle de 30 items utilisée par le clinicien pour évaluer les symptômes de la schizophrénie, formée de trois sous-échelles (symptômes positifs, symptômes négatifs et psychopathologie générale).
- L'échelle d'impression clinique globale (CGI-S) — mesure de la gravité globale de la maladie à un moment précis selon une notation effectuée à l'aide d'une échelle de sept points allant d'un (pas de symptômes) à sept (symptômes très graves).
- Les événements indésirables graves et les événements indésirables, y compris les symptômes extrapyramidaux et la fluctuation du poids.

Comparaisons indirectes du fabricant

- Le fabricant a proposé trois comparaisons indirectes pour évaluer l'efficacité comparative de la lurasidone et de la ziprasidone et de l'aripiprazole :
 - Comparaison entre la lurasidone (40 mg à 120 mg une fois par jour) et la ziprasidone (40 mg à 80 mg une fois par jour), la rispéridone (2 mg à 6 mg une fois par jour ou 3 mg à 5 mg une fois par jour) étant le comparateur commun.
 - Comparaison entre la lurasidone (40 mg une fois par jour) et l'aripiprazole (15 mg à 30 mg une fois par jour), l'olanzapine (10 mg à 20 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour) étant le comparateur commun.
 - Comparaison entre la lurasidone (120 mg une fois par jour) et l'aripiprazole (15 mg à 30 mg une fois par jour), l'olanzapine (10 mg à 20 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour) étant le comparateur commun.

- Le fabricant indique que les comparaisons indirectes ont démontré l'absence de différences statistiquement significatives sous les aspects que voici :
 - lurasidone comparativement à ziprasidone : échelle CGI-S et échelle d'évaluation de la dépression Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS);
 - lurasidone comparativement à aripiprazole : score total à l'échelle PANSS, score des symptômes positifs à l'échelle PANSS, score des symptômes négatifs à l'échelle PANSS et échelle CGI-S.

Méta-analyse en réseau

Lors de sa recherche documentaire systématique, le PCEM a relevé une méta-analyse en réseau (Leucht et coll., 2013) comparant 15 antipsychotiques en administration orale (lurasidone, amisulpride, aripiprazole, asénapine, chlorpromazine, clozapine, halopéridol, ilopéridone, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone, sertindole, ziprasidone, zotépine) et le placebo sous les angles de leur efficacité et de leur innocuité dans le traitement de la schizophrénie.

- La méta-analyse ne détecte pas de différences statistiquement significatives quant au score total à l'échelle PANSS entre la lurasidone et l'aripiprazole, l'halopéridol, la quétiapine, la ziprasidone, la chlorpromazine et l'asénapine. Cependant, elle révèle que la lurasidone est moins efficace, dans une proportion statistiquement significative, que la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la palipéridone.
- Par rapport à l'aripiprazole, à la ziprasidone et au placebo, la différence moyenne standardisée (DMS) de variation du score total à l'échelle PANSS du début au terme de l'étude va comme suit :
 - lurasidone contre aripiprazole : 0,10 (intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % : -0,05 à 0,25);
 - lurasidone contre ziprasidone : 0,07 (ICr à 95 % : -0,09 à 0,22);
 - lurasidone contre placebo : -0,33 (ICr à 95 % : -0,45 à -0,21).
- Par rapport à l'aripiprazole, à la ziprasidone et au placebo, le risque relatif approché des abandons toutes causes confondues va comme suit :
 - lurasidone contre aripiprazole : 1,25 (ICr à 95 % : 0,95 à 1,67);
 - lurasidone contre ziprasidone : 1,06 (ICr à 95 % : 0,81 à 1,43);
 - lurasidone contre placebo : 0,77 (ICr à 95 % : 0,61 à 0,96).
- Quant à la variation de poids, elle est du même ordre avec la lurasidone qu'avec l'aripiprazole, la ziprasidone et le placebo :
 - lurasidone contre aripiprazole : -0,07 (ICr à 95 % : -0,23 à 0,10);
 - lurasidone contre ziprasidone : 0,00 (ICr à 95 % : -0,16 à 0,16);
 - lurasidone contre placebo : 0,10 (ICr à 95 % : -0,02 à 0,21).
- Le gain de poids est nettement plus grand avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone qu'avec la lurasidone.

Étude de prolongation

- Phase de prolongation de 12 mois, l'étude 234, à double insu, compare la lurasidone aux doses de 40 mg et de 160 mg par jour et la quétiapine XR (libération prolongée) à raison de 200 mg à 800 mg par jour. Elle prolonge l'étude 233 (PEARL-3), essai clinique comparatif avec placebo et à double insu de six semaines comparant la lurasidone aux doses de 80 mg et de 160 mg, et la quétiapine XR à raison de 600 mg et le placebo.

- Le délai de rechute constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude 234. Le rapport de risques instantanés de rechute dans la comparaison entre la lurasidone et la quétiapine est de 0,73 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,41 à 1,30) (le rapport de risques instantanés < 1 penche pour la lurasidone), ce qui s'inscrit dans la marge de non-infériorité établie au préalable par le fabricant (c'est-à-dire la limite supérieure de l'IC à 95 % de moins de 1,93).
- La lurasidone fait mieux que la quétiapine XR du point de vue de la variation du score total à l'échelle PANSS (différence moyenne de -6,7 [IC à 95 % : -11,7 à -1,7]).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la lurasidone et la quétiapine XR quant à l'évaluation selon l'échelle CGI-S (différence moyenne de -0,2 [IC à 95 % : -0,4 à 0,1]) ou l'échelle MADRS (différence moyenne de -1,3 [IC à 95 % : -3,3 à 0,7]).
- Environ 50 % des patients des deux groupes d'intervention ont cessé leur participation à l'étude avant terme.
- Dans les deux groupes d'intervention, une proportion semblable de patients sont aux prises avec des événements indésirables, mais l'akathisie est plus fréquente chez les patients traités par la lurasidone continuellement ou passant du placebo à la lurasidone que chez les patients traités par la quétiapine XR.

Cout et rentabilité

La lurasidone est offerte en comprimés de 40 mg, de 80 mg et de 120 mg au prix de [REDACTED] quelle que soit la teneur, soit [REDACTED]. L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la lurasidone et d'autres antipsychotiques atypiques présents sur le marché canadien; elle tient compte seulement du coût d'acquisition des médicaments. Le fabricant se concentre sur la comparaison entre la lurasidone et l'aripiprazole et la ziprasidone, en supposant que l'efficacité et les effets métaboliques des médicaments sont les mêmes. Bien que la méta-analyse en réseau n'ait pas décelé de différences dans l'efficacité entre la lurasidone et les autres antipsychotiques atypiques en administration orale, l'absence d'essais cliniques comparant directement les médicaments les uns avec les autres et les limites inhérentes à la comparaison indirecte font que le postulat d'efficacité équivalente demeure incertain.

Au prix indiqué par le fabricant ([REDACTED] \$), la lurasidone est moins coûteuse que l'aripiprazole (10 mg à 15 mg par jour : 1 509 \$ à 1 746 \$ par an) et que la ziprasidone (40 mg à 80 mg deux fois par jour : 1 448 \$ par an), quelle que soit sa dose. Par contre, elle est plus coûteuse que la quétiapine (352 \$ à 705 \$) et que la rispéridone (443 \$ à 665 \$), quelle que soit sa dose (selon les prix de la liste des médicaments assurés du Programme de médicaments de l'Ontario). Quant à son coût par rapport à celui d'autres antipsychotiques atypiques, il est supérieur ou inférieur selon la dose.

Autres sujets de discussion :

- Au moment du premier examen de la lurasidone par le PCEM, l'indication approuvée par Santé Canada se limitait au « traitement aigu de la schizophrénie »; toutefois, la schizophrénie est une maladie chronique et, en général, le traitement est de longue durée. Santé Canada a depuis élargi l'indication de la lurasidone au « traitement des manifestations de la schizophrénie » et c'est dans cette nouvelle optique que s'inscrit le présent examen du PCEM. Le CCEM fait remarquer qu'il est fort peu probable que la lurasidone soit réservée au traitement de la phase aiguë de la maladie dans la pratique clinique.

- L'étude 234 prolonge l'étude 233; les patients ayant terminé la phase initiale (étude 233) n'ont pas tous consenti à participer à la phase de prolongation. On peut penser que la randomisation effectuée pour les besoins de la phase initiale ne tient plus comme telle à la phase de prolongation. En outre, il y a eu un grand nombre d'abandons lors de la phase initiale (environ 29 %) et de la phase de prolongation (près de 50 %), d'où le risque de passer outre les réelles différences entre les médicaments et de probabilité accrue de non-infériorité. En raison de ces aspects, il est difficile d'interpréter les résultats de l'étude 234.
- À la dose de 160 mg par jour, la lurasidone coûte deux fois plus cher qu'aux doses de 40 mg, de 80 mg ou de 120 mg; par conséquent, les économies potentielles au nouveau prix indiqué par le fabricant disparaîtront à une dose supérieure à 120 mg par jour.
- Pour ce qui est des avantages de la lurasidone du point de vue des sujets qui préoccupent les patients, le CCEM note ceci :
 - En ce qui a trait au gain de poids, la lurasidone semble légèrement plus avantageuse que certains antipsychotiques atypiques. En effet, le gain de poids est inférieur à celui occasionné par l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, mais il est du même ordre que celui associé à l'aripiprazole, à la ziprasidone et au placebo.
 - La lurasidone provoque beaucoup de symptômes extrapyramidaux, particulièrement l'akathisie et le syndrome parkinsonien, et le risque d'effets extrapyramidaux augmente avec la dose de lurasidone.
 - La méta-analyse en réseau n'a pas cerné de différences notables entre la lurasidone et plusieurs antipsychotiques atypiques dans l'atténuation des symptômes positifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie; cependant, la lurasidone est jugée moins efficace que la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la palipéridone. La lurasidone constitue une option thérapeutique supplémentaire pour les personnes atteintes de schizophrénie.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de la lurasidone comparativement à d'autres antipsychotiques atypiques.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 novembre 2013

Membres absents :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, 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 ou les conseils du CCEM ne viennent 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.