



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### LURASIDONE

(Latuda — Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication : traitement aigu de la schizophrénie

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la lurasidone sur la liste des médicaments assurés.

#### Motif de la recommandation :

Pour cause d'insuffisance de données probantes issues d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), il est impossible d'établir l'efficacité comparative de la lurasidone dans le traitement aigu de la schizophrénie par rapport à des antipsychotiques moins chers.

#### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la lurasidone (Latuda), antipsychotique atypique, dans le traitement aigu de la schizophrénie. Le médicament est offert 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 pour obtenir la réponse clinique optimale, qui devrait être de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour dans la plupart des cas.

#### Synthèse des constatations du CCEM :

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 sur la lurasidone, 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 médicament demeure confidentiel.

#### Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux 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.
- Prendre soin de quelqu'un atteint de schizophrénie entraîne d'énormes répercussions émotionnelles pour l'aidant.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 novembre 2012; réexamen du CCEM — le 16 janvier 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 23 janvier 2013

© ACMTS, 2013

- 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.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre neuf ECR évaluant 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 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 de jugement de l'efficacité à tout le moins. Un ECR 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.

Les données probantes voient leur portée limitée en raison de l'absence d'essais cliniques conçus pour évaluer l'efficacité comparative de la lurasidone par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques et du taux élevé d'abandons prématurés dans presque toutes les études examinées. Ainsi, plus de 30 % des participants interrompent leur participation dans huit des neuf études, et plus de 50 % des participants quittent les études 6, 49 et 237; dans l'étude 6, 70 % des patients du groupe du placebo mettent un terme à leur participation avant la fin de l'étude. Ces nombreux abandons mettent en péril la comparabilité des groupes et entachent la validité des résultats, particulièrement dans les études 6 et 237.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude 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).
- La symptomatologie selon la formule dérivée de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRSd) — échelle de 18 items catégoriques ordonnés (allant de « absent » à « extrêmement grave », cotés sur une échelle de sept points), conçue pour évaluer les symptômes de groupes relativement discrets. L'échelle dérivée (BPRSd) se concentre sur les symptômes positifs de la schizophrénie.
- L'échelle d'impression clinique globale (CGI-S) — mesure de la gravité globale de la maladie à un moment précis selon une cotation effectuée à l'aide d'une échelle de sept points allant d'un (pas de symptômes) à sept (symptômes très graves).
- Les effets indésirables graves et les effets indésirables, y compris les symptômes extrapyramidaux et la fluctuation du poids.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 novembre 2012; réexamen du CCEM — le 16 janvier 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 23 janvier 2013

© ACMTS, 2013

La symptomatologie évaluée à l'aide de l'échelle PANSS constitue le critère d'évaluation principal ou secondaire dans les essais examinés; dans les études 2, 229, 231 et 233, c'est le principal critère d'évaluation. L'écart de score PANSS entre l'évaluation initiale et l'évaluation au terme de six semaines d'étude représente le paramètre d'intérêt principal ou secondaire dans les essais cliniques sur le traitement aigu. Dans les études 6, 196 et 49, le principal paramètre d'intérêt est l'écart de score BPRSd entre l'évaluation initiale et l'évaluation au terme de six semaines d'étude. Dans les études 237 et 254, les effets indésirables représentent le principal critère d'évaluation. Le délai de rechute est un paramètre d'intérêt secondaire dans l'étude 237.

Le PCEM a procédé à des métaanalyses des données sur l'efficacité et sur la fluctuation du poids dont font état les sept essais cliniques portant sur le traitement aigu. Les essais cliniques 2 et 49, considérés comme des échecs, sont exclus des métaanalyses de référence sur l'efficacité; toutefois, ils sont inclus dans les analyses de sensibilité. Dans la métaanalyse des données sur la fluctuation du poids, les études de six semaines sont regroupées.

### Résultats

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

- La métaanalyse des essais cliniques sur le traitement aigu révèle que la différence moyenne pondérée (DMP) d'écart de score total PANSS par rapport au placebo est respectivement de -6,2 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -11,1 à -1,3) à la dose de 40 mg, de -8,9 (IC à 95 % : -12,2 à -5,7) à la dose de 80 mg, de -6,7 (IC à 95 % : -10,9 à -2,5) à la dose de 120 mg et de -16,2 (IC à 95 % : -21,1 à -11,2) à la dose de 160 mg. L'inclusion des études considérées comme des échecs (2 et 49), ne change pas vraiment l'ampleur de l'effet, quoique, dans le cas de la lurasidone à raison de 40 mg, l'effet ne soit plus statistiquement significatif.
- La probabilité d'une amélioration  $\geq 30$  % du score total PANSS est plus grande dans les groupes de la lurasidone que dans les groupes du placebo. Le risque relatif (RR) d'amélioration  $\geq 30$  % du score PANSS est respectivement de 1,32 (IC à 95 % : 1,07 à 1,62) à la dose de 40 mg, de 1,48 (IC à 95 % : 1,20 à 1,84) à la dose de 80 mg, de 1,27 (IC à 95 % : 1,03 à 1,57) à la dose de 120 mg et de 2,09 (IC à 95 % : 1,54 à 2,84) à la dose de 160 mg.
- Dans tous les essais cliniques à l'exception de ceux considérés comme des échecs, la différence de score CGI-S entre la lurasidone et le placebo est respectivement de -0,4 (IC à 95 % : -0,7 à -0,1) à la dose de 40 mg, de -0,5 (IC à 95 % : -0,6 à -0,3) à la dose de 80 mg, de -0,4 (IC à 95 % : -0,6 à -0,1) à la dose de 120 mg et de -0,8 (IC à 95 % : -1,1 à -0,6) à la dose de 160 mg.
- 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 risque = 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.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 novembre 2012; réexamen du CCEM — le 16 janvier 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 23 janvier 2013

© ACMTS, 2013

page 3 sur 6

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

- L'analyse des résultats regroupés des sept essais cliniques sur le traitement aigu illustre que la proportion des patients traités par la lurasidone à une dose allant de 40 mg à 160 mg qui subissent un effet indésirable grave varie de 3,2 % à 6,2 %, alors qu'elle est de 5,6 % dans les groupes du placebo. Les effets indésirables graves les plus courants dans les groupes de la lurasidone relèvent de l'aggravation de l'état des patients. Chez les comparateurs actifs, c'est l'halopéridol qui cause le plus d'effets indésirables graves (6,9 %) et la quétiapine à libération prolongée qui en cause le moins (2,5 %).
- Dans l'étude 237 de 52 semaines, l'incidence d'effets indésirables graves est semblable chez les patients traités par la lurasidone à dose variable (11 %) et chez les patients traités par la rispéridone à dose variable (10 %).
- 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 éprouvant du parkinsonisme varie de 4 % à la dose de 40 mg à 9 % à la dose de 120 mg). À la dose de 160 mg, la lurasidone provoque moins d'akathisie (7,4 %) et de syndrome parkinsonien (6,6 %).
- La métaanalyse 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).

### **Coût et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la lurasidone et l'aripiprazole, la ziprasidone, la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine. Les données probantes à l'appui de l'hypothèse voulant que ces médicaments soient d'efficacité clinique et d'innocuité semblables proviennent d'une comparaison indirecte élémentaire de l'information issue de la monographie des médicaments. En l'absence de comparaisons directes robustes ou de comparaisons indirectes en bonne et due forme, la question de savoir si les médicaments sont effectivement de même efficacité et innocuité reste entière, et le bien-fondé de l'analyse de minimisation des coûts est contestable.

À la posologie recommandée, le cout journalier du traitement par la lurasidone (40 mg à 120 mg : [prix tenu confidentiel à la demande du fabricant]) est inférieur à celui du traitement par l'aripiprazole (10 mg à 30 mg par jour : 4,01 \$ à 6,53 \$), comparable à celui du traitement par la ziprasidone (20 mg à 80 mg deux fois par jour : 3,40 \$ à 3,89 \$) et à celui du traitement par l'olanzapine générique (5 mg à 20 mg par jour : 0,90 \$ à 7,42 \$), mais plus élevé que celui du traitement par la rispéridone générique (2 mg à 6 mg; 0,61 \$ à 1,82 \$) ou par la quétiapine générique (300 mg à 800 mg par jour : 0,97 \$ à 2,59 \$). Le Comité a formulé sa recommandation en tenant compte du prix indiqué par le fabricant et celui-ci a demandé à ce

que cette information demeure confidentielle conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du PCEM (*CDR Confidentiality Guidelines*).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ceci :

- Santé Canada a autorisé la commercialisation de la lurasidone exclusivement dans le traitement aigu de la schizophrénie; en outre, la monographie précise que l'efficacité de la lurasidone au-delà de six semaines d'utilisation n'a pas été évaluée systématiquement par des études comparatives.
- Le coût de la lurasidone à la dose de 160 mg par jour est le double de coût aux doses de 40 mg, de 80 mg ou de 120 mg.

### Membres du CCEM :

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

### Membres absents :

Le 21 novembre 2012 : aucun

Le 16 janvier 2013 : aucun

### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM 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 CCEM formule sa recommandation. 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 du CCEM 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.

## *Programme commun d'évaluation des médicaments*

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.

---

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

Réunion du CCEM — le 21 novembre 2012; réexamen du CCEM — le 16 janvier 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 23 janvier 2013

© ACMTS, 2013

page 6 sur 6