



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ARIPIPRAZOLE

(Abilify — Bristol-Myers Squibb Canada)

Nouvelle indication : trouble dépressif majeur

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'aripiprazole aux listes de médicaments pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) en association avec des antidépresseurs.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu ont démontré la supériorité statistique de l'aripiprazole sur un placebo pour ce qui est de l'amélioration du score, déterminé par le médecin, de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS) et du score de l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items (HAM-D17). Toutefois, l'amélioration a été d'une importance limitée et n'a pas clairement et systématiquement dépassé les différences minimales cliniquement importantes pour ces critères d'évaluation. De plus, il n'y a pas eu d'avantage clinique systématique pour ce qui est des résultats selon les patients, tels que ceux obtenus au moyen des questionnaires IDS-SR (*Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*) ou QIDS-SR (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*). Selon le CCEM, l'avantage clinique du traitement par l'aripiprazole est incertain, compte tenu du manque de données probantes qui démontrent systématiquement qu'il produit une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie des patients atteints du TDM.
2. Au cours des ECR, on a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'aripiprazole pour le traitement d'association du TDM pendant au maximum six semaines, période relativement courte pour l'évaluation de l'avantage clinique. Faute de données sur une période de traitement de plus de six semaines, le CCEM est d'avis que l'avantage clinique du traitement par l'aripiprazole est incertain.
3. Aucun ECR n'a évalué l'avantage clinique relatif du traitement d'association par l'aripiprazole et des autres stratégies thérapeutiques pour le traitement du TDM.

Contexte :

L'aripiprazole a trois indications, soit le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I et le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) en association avec des antidépresseurs. La demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concernait l'aripiprazole en association avec des antidépresseurs dans le

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 18 juin 2014; Réexamen du CCEM : 17 octobre 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 22 octobre 2014

© 2014 ACMTS

Page 1 sur 7

SR0354

traitement du TDM chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements antérieurs avec des antidépresseurs durant un épisode en cours.

L'aripiprazole est présenté en comprimés à 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg. L'efficacité de l'aripiprazole en tant que traitement d'association pour le TDM a été établie à des doses s'échelonnant de 2 à 20 mg par jour. La dose recommandée est de 2 à 15 mg une fois par jour et la dose initiale, de 2 à 5 mg par jour. La dose peut être augmentée graduellement de jusqu'à 5 mg par jour à des intervalles d'au moins une semaine.

Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur l'aripiprazole contre le TDM, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients atteints du TDM.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- La dépression est courante, peut durer pendant des semaines, des mois ou des années et a de nombreux symptômes qui peuvent influencer sur tous les aspects de la vie.
- Le soignant doit souvent sensibiliser les membres de la famille et les amis du patient à la maladie tout en luttant contre les préjugés et le caractère honteux attribué à la maladie et qui isolent le patient et sa famille, surveiller l'état mental et l'utilisation de médicaments chez l'être cher sans s'imposer et prendre soin de sa propre santé.
- L'utilisation des médicaments actuellement disponibles pour le traitement du TDM est limitée, car ils ont des effets secondaires modérés ou graves.
- Les personnes atteintes du TDM croient que de nouveaux traitements produisant moins d'effets secondaires ou des effets secondaires qui ne sont pas plus graves que ceux qu'ils ont déjà présentés doivent être rapidement offerts, en partie parce que l'efficacité de certains médicaments diminue avec le temps ou parce que les patients doivent souvent faire l'essai de plusieurs médicaments avant d'en trouver un qui produit l'effet voulu.
- Les personnes atteintes du TDM recherchent les médicaments qui ne font pas prendre de poids et croient que ces médicaments sont associés à des taux plus élevés de fidélité au traitement.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a porté sur trois essais à double insu, randomisés et contrôlés par placebo menés auprès d'adultes ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements antidépresseurs antérieurs. L'étude 139 (N = 362), l'étude 163 (N = 381) et l'étude 165 (N = 349) ont été menées selon le même plan et comportaient les trois phases ci-dessous.

- Présélection (phase A) — La phase A visait à choisir des patients chez qui on avait diagnostiqué des épisodes dépressifs majeurs, définis selon les critères du DSM-IV-TR, et à mettre un terme au traitement antérieur par des antipsychotropes.

- Préinclusion (phase B) — La phase B visait à déterminer chez quels patients atteints du TDM la réponse au traitement antidépresseur était inadéquate. Au cours de cette phase, les patients ont reçu un traitement ouvert par un antidépresseur, soit l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine à libération contrôlée (CR), la sertraline ou la venlafaxine à libération prolongée (XR) en association à un placebo, et la réponse au traitement a été mesurée après huit semaines.
- Traitement à double insu (phase C) — La phase C visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole à celles d'un placebo, en association un antidépresseur, chez les patients atteints du TDM dont la réponse au traitement antidépresseur était inadéquate. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir l'aripiprazole ou le placebo.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- MADRS — échelle à 10 items cotée par le clinicien pour la mesure de la gravité des symptômes dépressifs. Le score va de 0 à 60, les symptômes étant d'autant plus graves que le score est élevé.
 - Réponse — réduction d'au moins 50 % du score total à l'échelle MADRS pendant la phase C
 - Rémission — réduction d'au moins 50 % du score total à l'échelle MADRS pendant la phase C et score total à l'échelle MADRS de pas plus de 10.
- Questionnaire IDS-SR — échelle à 30 items pour l'autoévaluation de la gravité des symptômes dépressifs.
- Questionnaire QIDS-SR — échelle à 16 items pour l'autoévaluation de la gravité des symptômes dépressifs qui est dérivée du questionnaire IDS.
- Échelle HAM-D17 — questionnaire coté par le clinicien pour l'évaluation de la gravité de la dépression. Le score va de 0 à 53, les symptômes étant d'autant plus graves que le score est élevé.
- Questionnaire Q-LES-Q (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) abrégé — échelle à 16 items pour l'autoévaluation de la qualité de vie.
- Échelle SDS (*Sheehan Disability Scale*) — échelle à trois items pour l'autoévaluation de la mesure dans laquelle les symptômes de dépression, d'anxiété, de panique et de phobie entravent la vie professionnelle, familiale et sociale du patient.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables, effets indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) et retraits des études en raison des effets indésirables.

Efficacité

- L'aripiprazole a été supérieur au placebo pour ce qui est des variations du score total de l'échelle MADRS dans les trois études. La différence moyenne (DM) entre l'aripiprazole et le placebo a été de -3,01 (IC de 95 % : -4,66 à -1,37) dans l'étude 139, -2,84 (IC de 95 % : -4,53 à -1,15) dans l'étude 163 et -3,73 (IC de 95 % : -5,44 à -2,02) dans l'étude 165.
- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre l'aripiprazole et le placebo pour ce qui est du score des questionnaires IDS-SR ou QIDS-SR dans aucune des études retenues.

- Il y a eu une réponse et/ou une rémission chez une proportion significativement plus grande des patients traités par l'aripiprazole que de ceux recevant le placebo (augmentation du risque absolu calculée par le PCEM) :
 - Réponse : 10 % (IC de 95 % : 0 % à 19 %) dans l'étude 139; 15 % (IC de 95 % : 6 % à 24 %) dans l'étude 163; et 20 % (IC de 95 % : 10 % à 30 %) dans l'étude 165
 - Rémission : 10 % (IC de 95 % : 2 % à 19 %) dans l'étude 139; 10 % (IC de 95 % : 2 % à 19 %) dans l'étude 163; et 18 % (IC de 95 % : 9 % à 26 %) dans l'étude 165
- L'aripiprazole a été supérieur au placebo pour ce qui est des variations du score total à l'échelle HAM-D17, la DM ayant été de -0,28 (IC de 95 % : -3,54 à -1,02) dans l'étude 139, -2,35 (IC de 95 % : -3,60 à -1,11) dans l'étude 163 et -2,52 (IC de 95 % : -3,84 à -1,20) dans l'étude 165.
- Il y a eu une différence statistiquement significative entre l'aripiprazole et le placebo pour ce qui est de la variation du score moyen à l'échelle SDS dans l'étude 163 (DM : -0,57; IC de 95 % : -1,02 à -0,13), mais pas dans l'étude 139 (DM : -0,46; IC de 95 % : -0,93 à 0,01) ni dans l'étude 165 (DM : -0,42; IC de 95 % : -0,88 à 0,04).
- Les résultats obtenus avec le questionnaire Q-LES-Q ont été comme suit :
 - Satisfaction globale à l'égard de la vie : différence statistiquement significative en faveur de l'aripiprazole dans les trois études, la DM ayant été de 0,25 (IC de 95 % : 0,07 à 0,44) dans l'étude 139, 0,19 (IC de 95 % : 0,01 à 0,36) dans l'étude 163 et 0,33 (IC de 95 % : 0,13 à 0,52) dans l'étude 165
 - Sous-score général global : différence statistiquement significative en faveur de l'aripiprazole dans l'étude 163 (DM : 4,15; IC de 95 % : 1,26 à 7,05) et dans l'étude 165 (DM : 4,65; IC de 95 % : 1,50 à 7,81), mais pas dans l'étude 139 (DM : 2,33; IC de 95 % : -0,49 à 5,15)
 - Satisfaction à l'égard des médicaments : pas de différences statistiquement significatives entre l'aripiprazole et le placebo dans aucune des études retenues

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
 - étude 139 : 1,1 % avec l'aripiprazole et 1,7 % avec le placebo
 - étude 163 : 0,5 % avec l'aripiprazole et 0 % avec le placebo
 - étude 165 : 0,6 % avec l'aripiprazole et 0,6 % avec le placebo
- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été comme suit :
 - étude 139 : 81,9 % avec l'aripiprazole et 62,5 % avec le placebo
 - étude 163 : 81,5 % avec l'aripiprazole et 63,2 % avec le placebo
 - étude 165 : 80,7 % avec l'aripiprazole et 68,6 % avec le placebo
- Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été akathisie, agitation, fatigue, insomnie, vision trouble, somnolence et constipation. Une plus forte proportion des patients traités par l'aripiprazole (25,6 % à 33,9 %) que de ceux recevant le placebo (7,6 % à 9,7 %) ont présenté des effets indésirables liés aux SEP. La fréquence de la prise de poids a été faible et comparable dans les groupes traités par l'aripiprazole et dans les groupes placebo.
- La proportion des patients qui se sont retirés des études en raison des effets indésirables a été comme suit :
 - étude 139 : 3,3 % avec l'aripiprazole et 2,2 % avec le placebo
 - étude 163 : 3,7 % avec l'aripiprazole et 1,1 % avec le placebo
 - étude 165 : 6,2 % avec l'aripiprazole et 1,7 % avec le placebo

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité (ACU) contenant une analyse primaire comparant l'aripiprazole à la quétiapine (préparation à libération prolongée) et une analyse secondaire comparant l'aripiprazole à la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine. L'ACU était fondée sur une comparaison indirecte de traitements, financée par le fabricant, ayant comparé l'aripiprazole à certains autres antipsychotiques atypiques pour le traitement du TDM (soit la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine). Selon le fabricant, pendant un horizon correspondant à la durée de la vie, l'aripiprazole a été associé à un cout différentiel par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) gagnée de 4 829 \$. L'analyse secondaire a démontré que la rispéridone était dominante par rapport à l'aripiprazole, la quétiapine et l'olanzapine (c'est-à-dire que la rispéridone était à la fois moins couteuse que plus efficace que les comparateurs).

Le PCEM a fait ressortir un certain nombre de limites de l'ACU du fabricant : incertitude quant à l'efficacité clinique relative des divers traitements, hypothèse selon laquelle la quétiapine allait être administrée à raison de 300 mg par jour plutôt qu'à une dose de 150 à 300 mg par jour et utilisation d'un horizon très long (qui semblait avoir été fixé à 999 ans). Compte tenu des lacunes du modèle du fabricant, le PCEM a procédé à une nouvelle analyse fondée sur les paramètres suivants :

- horizon de 30 à 55 ans fondé sur une espérance de vie de 75 à 100 ans
- même nombre de patients traités par chacune des trois doses de quétiapine (150 mg par jour, 200 mg par jour et 300 mg par jour) plutôt que 300 mg par jour chez tous les patients
- la moitié des patients reçoivent la quétiapine seule plutôt qu'en association à d'autres antidépresseurs.

La nouvelle analyse du PCEM a donné un cout différentiel par QALY de 8 231 \$ pour l'aripiprazole par rapport à la quétiapine. Les nouvelles analyses du PCEM n'ont pas permis de remédier à l'incertitude quant à l'efficacité clinique relative.

Le prix de l'aripiprazole est de 3,00 \$ par comprimé à 2 mg, 3,38 \$ par comprimé à 5 mg et 3,89 \$ par comprimé à 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg. Aux doses quotidiennes recommandées, l'aripiprazole coute entre 3,00 \$ et 3,89 \$ par jour (2 mg à 15 mg par jour), soit davantage que la quétiapine à libération prolongée (0,40 \$ [50 mg par jour] à 1,54 \$ [300 mg par jour]).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Il n'est pas certain que le traitement d'association soit plus efficace que le passage à une monothérapie par un autre médicament chez les patients atteints du TDM qui sont réfractaires à la monothérapie initiale.
- L'aripiprazole est le seul médicament indiqué pour le traitement d'association du TDM au Canada, mais d'autres antipsychotiques atypiques moins couteux sont aussi utilisés pour le traitement d'association du TDM en pratique clinique canadienne.
- La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant donne à penser qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant aux taux de rémission entre l'aripiprazole et d'autres antipsychotiques atypiques (p. ex. la quétiapine, l'olanzapine et la rispéridone), mais en raison de la grande hétérogénéité entre les études retenues, il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité relative de ces médicaments pour le traitement du TDM.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné les lacunes suivantes des données probantes.

- Il n'y a pas eu d'essais cliniques ayant comparé directement l'aripiprazole à d'autres stratégies thérapeutiques utilisées pour le traitement des patients atteints du TDM.
- Les groupes de patients pertinents suivants ont été exclus des ECR : patients de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans, patients présentant d'importantes maladies concomitantes ou patients chez qui le traitement par plus de trois antidépresseurs a échoué.
- Aucun des ECR retenus n'a duré plus de six semaines, donc on a besoin d'essais contrôlés de longue durée sur l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole pour le traitement du TDM.

Réunion du 18 juin 2014

Membres du CCEM :

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

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

Réunion du 15 octobre 2014

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils.

L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les recommandations du CCEM ou compte rendu de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 18 juin 2014; Réexamen du CCEM : 17 octobre 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 22 octobre 2014

© 2014 ACMTS

Page 7 sur 7