



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ASÉNAPINE

(Saphris – Lundbeck Canada Inc.)

**Indications : schizophrénie et trouble bipolaire de type I**

**Remarque :** Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a examiné séparément chacune des deux indications approuvées de l'asénapine.

#### Schizophrénie

##### **Recommandation**

Le CCEM recommande de ne pas inscrire l'asénapine pour le traitement de la schizophrénie.

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

Le CCEM a examiné huit essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR). Au cours des cinq essais contrôlés par placebo, l'asénapine n'a pas été systématiquement supérieure et au cours d'un des trois essais ayant comparé l'olanzapine à l'asénapine, l'olanzapine a été supérieure à l'asénapine selon le principal critère d'évaluation et selon certains des critères d'évaluation secondaires. Par conséquent, l'hypothèse clé émise par le fabricant dans son analyse économique, selon laquelle l'efficacité de l'asénapine est équivalente à celle de tous les autres comparateurs, n'a pas été systématiquement démontrée, ce qui rend la rentabilité de l'asénapine incertaine.

#### Trouble bipolaire de type I

##### **Recommandation**

Le CCEM recommande que l'asénapine soit inscrite pour le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, comme suit :

- pour la monothérapie quand le traitement par le lithium ou le divalproex sodique a échoué et quand les antipsychotiques atypiques moins coûteux ne sont pas tolérés ou ne produisent pas l'effet voulu
- en association au lithium ou au divalproex sodique quand les antipsychotiques atypiques moins coûteux ne sont pas tolérés ou ne produisent pas l'effet voulu.

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

1. Au cours des trois ECR à double insu examinés par le CCEM, l'asénapine a été supérieure au placebo tant pour la monothérapie (essais ARES-3A et ARES-3B) que pour le traitement d'association (essai APOLLO-12) chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I, le

### Programme commun d'évaluation des médicaments

score de l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*, échelle d'évaluation de la manie de Young) ayant baissé après 21 jours; au cours de l'essai APOLLO-12, l'asénapine demeurait supérieure au placebo après 84 jours.

2. Le coût quotidien de l'asénapine (10 mg deux fois par jour, 2,86 \$) est supérieur à celui de la quétiapine (400 mg à 800 mg, 1,32 \$ à 2,64 \$), de la rispéridone (2 mg à 6 mg, 0,61 \$ à 1,82 \$), du lithium (900 mg à 2 100 mg, 0,13 \$ à 0,31 \$) et du divalproex sodique (750 mg à 2 000 mg, 0,39 \$ à 1,04 \$); semblable à celui de l'olanzapine (5 mg à 20 mg, 0,90 \$ à 3,59 \$); et inférieur à celui de l'aripiprazole (15 mg, 4,50 \$) et de la ziprasidone (40 mg à 80 mg deux fois par jour, 3,78 \$).

### Contexte

Santé Canada a simultanément approuvé les deux indications suivantes de l'asénapine : (i) traitement de la schizophrénie et (ii) traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, contre lesquels l'asénapine peut être utilisée en monothérapie ou en association au lithium ou au divalproex sodique comme traitement de courte durée. L'asénapine est un antipsychotique présenté en comprimés sublinguaux à 5 mg et 10 mg. Les doses approuvées par Santé Canada sont comme suit :

Schizophrénie : la dose initiale et cible recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Trouble bipolaire de type I : la dose initiale et cible recommandée est de 5 mg à 10 mg deux fois par jour.

Le fabricant a présenté une seule demande au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) pour les deux indications ci-dessus.

### Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : des examens méthodiques des ECR à double insu sur les deux indications, des critiques des évaluations pharmacoéconomiques du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Les considérations du Comité pour chacune des indications de l'asénapine sont présentées séparément ci-dessous.

### Schizophrénie

#### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur huit ECR à double insu sur la schizophrénie : quatre d'une durée de six semaines (essais HERA-4 [n = 182], HERA-21 [n = 458], HERA-22 [n = 417] et HERA-23 [n = 277]), trois d'une durée de six mois (essais A7501012 [n = 386], APHRODITE-I [n = 481] et APHRODITE-II [n = 468]) et un d'une durée de douze mois visant à évaluer l'innocuité du médicament (essai ACTAMESA [n = 1 225]).

Trois des essais de six semaines ont porté sur des doses fixes d'asénapine (5 mg ou 10 mg deux fois par jour) et l'autre a porté sur une dose souple (5 mg à 10 mg deux fois par jour). Tous les essais de six semaines comprenaient un groupe témoin recevant un placebo et un groupe recevant un comparateur actif (soit la rispéridone, l'olanzapine ou l'halopéridol); aucun des essais n'avait la puissance voulue pour comparer l'asénapine aux comparateurs actifs.

Tous les essais de plus de six semaines ont porté sur une dose souple d'asénapine (5 mg à 10 mg deux fois par jour). L'essai A7501012 a comparé l'asénapine à un placebo chez des patients qui avaient reçu un traitement ouvert par l'asénapine pendant 26 semaines avant la randomisation. Les essais APHRODITE-I et APHRODITE-II ont comparé l'asénapine à l'olanzapine (5 mg à 20 mg une fois par jour) chez des patients présentant des symptômes surtout négatifs et l'essai ACTAMESA a comparé l'asénapine à l'olanzapine (10 mg à 20 mg une fois par jour).

Les limites des essais comprennent le grand nombre de retraits précoces, qui est en général associé au manque inhérent de fidélité au traitement associé à la schizophrénie. La différence entre les groupes traités quant au nombre de retraits a été plus marquée au cours des essais de plus longue durée (essais APHRODITE-I, APHRODITE-II et ACTAMESA), le nombre de retraits précoces ayant été systématiquement plus élevé avec l'asénapine qu'avec l'olanzapine au cours de ces essais. Par exemple, au cours de l'essai ACTAMESA, le pourcentage de patients qui se sont retirés de l'essai pour une raison quelconque et en raison du manque d'effet thérapeutique a respectivement été de 61 % et 25 % dans le groupe traité par l'asénapine et de 43 % et 15 % dans le groupe traité par l'olanzapine. Toutefois, l'exclusion des patients ayant des antécédents de mauvaise réponse et/ou d'effets indésirables intolérables avec l'olanzapine est une source possible de biais de sélection qui favorise l'olanzapine quand on compare les taux d'abandon. Enfin, aucun des essais comportant un comparateur actif n'était destiné à évaluer la non-infériorité de l'asénapine.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : changements du score des échelles PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs), NSA (*Negative Symptom Scale*, échelle d'évaluation des symptômes négatifs) et CGI-S (*Clinical Global Impression Severity of Illness*, échelle d'impression clinique globale de la gravité de la maladie), rechute, qualité de vie, effets indésirables graves et autres effets indésirables, dont symptômes extrapyramidaux et changements du poids.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de cinq des essais était le changement du score de l'échelle PANSS entre le début et la fin de l'essai. Le changement du score de l'échelle NSA était le principal critère d'évaluation de deux des ECR retenus et le délai de rechute ou de rechute imminente était le principal critère d'évaluation de l'efficacité d'un des essais.

- L'échelle PANSS comporte 30 items qui sont cotés par le clinicien pour évaluer les symptômes de schizophrénie, les symptômes étant d'autant plus graves que les scores sont élevés. Les facteurs de Marder de l'échelle PANSS désignent cinq catégories précises d'items de l'échelle : symptômes positifs, symptômes négatifs, pensées désorganisées, hostilité et/ou excitation incontrôlées et anxiété et/ou dépression. La définition de rechute au cours de l'essai A7501012 était fondée sur des changements définis au préalable des scores de l'échelle PANSS.
- L'échelle NSA comporte 16 items qui sont cotés par le clinicien pour évaluer les symptômes négatifs de schizophrénie, les symptômes étant d'autant plus graves que les scores sont élevés.

- L'échelle CGI-S, qui comporte sept points, permet de mesurer l'impression du clinicien de la gravité de l'état du patient (1 = normal; 7 = très malade).
- Les mesures de la qualité de vie étaient l'échelle de la qualité de vie, le questionnaire Q-LES-Q (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*, questionnaire sur le plaisir à vivre et la satisfaction à l'égard de la vie) et la version abrégée du questionnaire sur la santé de 12 items.

### Résultats

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

- Les essais de six semaines ont donné des résultats variables, l'asénapine (5 mg deux fois par jour) ayant été statistiquement supérieure au placebo pour ce qui est des changements du score PANSS total seulement au cours des essais HERA-4 et HERA-23 (différence moyenne de -10,6 [intervalle de confiance de 95 % : -17,4 à -3,8] et -5,5 [intervalle de confiance de 95 % : -10,0 à -1,0], respectivement).
- Au cours de l'essai A7501012, la proportion des patients ayant présenté une rechute a été de 12 % dans le groupe traité par l'asénapine et de 47 % dans le groupe placebo. Il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'asénapine pour ce qui est du délai de rechute ou de rechute imminente, du délai d'abandon précoce du traitement pour une raison quelconque et du changement du score PANSS total.
- Au cours des essais APHRODITE I et APHRODITE II, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre le groupe traité par l'asénapine et celui traité par l'olanzapine pour ce qui est des critères suivants : changements du score PANSS total, symptômes négatifs des facteurs de Marder et scores de l'échelle NSA. Les réductions des scores des facteurs de Marder correspondant aux symptômes positifs ont été plus grandes, et de façon statistiquement significative, avec l'olanzapine qu'avec l'asénapine.
- Au cours de l'essai ACTAMESA, il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'olanzapine par rapport à l'asénapine pour ce qui est du changement par rapport au départ du score PANSS total (différence moyenne : 6,5; intervalle de confiance de 95 % : 3,5 à 9,5). Les différences entre les traitements étaient aussi statistiquement significatives et favorisaient l'olanzapine pour ce qui est des changements des scores CGI-S et des scores des facteurs de Marder de l'échelle PANSS correspondant aux symptômes positifs, aux symptômes négatifs, aux pensées désorganisées, à l'hostilité/excitation et à l'anxiété/dépression.
- Il n'y a pas eu de différences notables entre les traitements pour ce qui est de la qualité de vie.

#### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- L'incidence des effets indésirables et des effets indésirables graves a été comparable dans tous les groupes traités au cours des essais de six semaines. Au cours des essais APHRODITE I, APHRODITE II et ACTAMESA, la proportion des patients ayant présenté des effets indésirables graves et le nombre de retraits en raison des effets indésirables ont été plus élevés avec l'asénapine qu'avec le placebo. La majorité des effets indésirables graves étaient attribuables à l'aggravation de la maladie sous-jacente.
- Le fabricant a signalé qu'il semblait y avoir une relation dose-effet entre l'asénapine et les symptômes extrapyramidaux. Au cours de l'essai ACTAMESA, l'incidence des symptômes

extrapyramidaux a été de 18 % dans le groupe traité par l'asénapine, mais de 8 % dans le groupe traité par l'olanzapine.

- Au cours de tous les essais, la prise de poids a été plus marquée avec l'asénapine qu'avec le placebo, indépendamment de la dose; la différence moyenne a été de 0,3 kg à 1,8 kg au cours des essais de six semaines et de 1,2 kg au cours de l'essai A7501012. L'asénapine a eu un effet plus favorable sur le poids corporel que l'olanzapine; la différence entre l'olanzapine et l'asénapine quant au changement du poids corporel a augmenté avec le temps, la différence la plus marquée ayant été observée à la fin de l'essai ACTAMESA (différence moyenne de -3,3 kg). La proportion des patients dont le poids corporel a augmenté de 7 % ou plus a systématiquement été plus élevée dans les groupes traités par l'olanzapine (écart de 12 % à 36 %) que dans les groupes traités par l'asénapine (écart de 4 % à 15 %); les différences entre les traitements ont été statistiquement significatives au cours de la majorité des essais.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité pour comparer l'asénapine à l'olanzapine chez les patients atteints de schizophrénie. D'autres analyses ont été présentées pour comparer l'asénapine à la quétiapine, à la ziprasidone, à l'aripiprazole et à la rispéridone. La principale hypothèse sous-tendant l'analyse, fondée sur une méta-analyse en réseau non publiée, était que l'efficacité de l'asénapine était équivalente à celle de tous les comparateurs. Le modèle économique a donc mis l'accent sur les conséquences cliniques des effets indésirables : événements liés aux symptômes extrapyramidaux (p. ex. akathisie, parkinsonisme, hypertonie), prise de poids (de 7 % ou plus) et incidence des complications à long terme résultant de la prise de poids (p. ex. diabète, hypertension, coronaropathie et accident vasculaire cérébral). Le fabricant a signalé que l'asénapine est dominante par rapport à l'olanzapine et à la quétiapine (coût inférieur et meilleur profil d'innocuité), est moins coûteuse mais a un moins bon profil d'innocuité que l'aripiprazole et la ziprasidone et est associée à un coût différentiel par année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 72 623 \$ par rapport à la rispéridone.

Selon le PCEM, la présentation du fabricant comporte un certain nombre de lacunes : le modèle ne tient pas compte des critères d'évaluation de l'efficacité malgré que certaines données probantes laissent croire que l'asénapine et l'olanzapine pourraient ne pas être équivalentes; le modèle utilise une moyenne pondérée des prix des médicaments génériques et de marque pour les comparateurs, ce qui a pour effet de surestimer le coût des comparateurs pour les payeurs qui ne remboursent que le coût des médicaments génériques; et le modèle est très sensible à la désutilité associée à une prise de poids cliniquement significative.

Le coût quotidien de l'asénapine (5 mg deux fois par jour, 2,86 \$) est supérieur à celui de la quétiapine (300 mg à 600 mg, 0,97 \$ à 1,93 \$) et de la rispéridone (2 mg à 10 mg, 0,61 \$ à 3,04 \$); semblable à celui de l'olanzapine (5 mg à 20 mg, 0,90 \$ à 3,59 \$); et inférieur à celui de l'aripiprazole (10 mg à 15 mg, 3,89 \$ à 4,50 \$) et de la ziprasidone (40 mg à 80 mg deux fois par jour, 3,78 \$).



### Autres sujets de discussion

- Le Comité s'est inquiété de la tendance non statistiquement significative vers la hausse de l'incidence des idées suicidaires et des suicides réussis chez les patients traités par l'asénapine par rapport à ceux traités par l'olanzapine au cours de l'essai ACTAMESA.
- Le Comité a fait remarquer que l'asénapine doit être prise deux fois par jour, tandis qu'avec plusieurs antipsychotiques atypiques, une seule prise par jour est nécessaire (p. ex. la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole).
- Le Comité n'a pas jugé que la prise sublinguale était un avantage, car d'autres antipsychotiques atypiques sont des médicaments à dissolution orale et l'ingestion du comprimé sublingual d'asénapine réduit la biodisponibilité du médicament.

### Trouble bipolaire de type I

#### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur trois ECR à double insu menés auprès de patients présentant un épisode maniaque ou mixte du trouble bipolaire de type I.

- Les sujets des essais ARES-3A (n = 488) et ARES-3B (n = 489) ont été partagés au hasard en trois groupes et été traités pendant trois semaines par un placebo, l'olanzapine (5 mg à 20 mg par jour) ou l'asénapine (5 mg à 10 mg deux fois par jour). Ni l'un ni l'autre des deux essais n'avait la puissance voulue pour comparer l'asénapine à l'olanzapine.
- Les sujets de l'essai APOLLO-12 (n = 326) ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou l'asénapine (5 mg à 10 mg deux fois par jour) pendant douze semaines. Les sujets devaient en outre poursuivre le traitement par le lithium ou le divalproex sodique amorcé avant l'essai.

Les limites des essais comprennent le grand nombre de retraits précoces. Au cours des essais ARES-3A et 3B, les taux d'abandon précoce du traitement ont été plus élevés dans les groupes traités par l'asénapine (ARES-3A = 33 % et ARES-3B = 37 %) que dans ceux traités par l'olanzapine (ARES-3A = 21 % et ARES-3B = 20 %) et les abandons ont été plus nombreux dans les groupes placebo (ARES-3A = 42 % et ARES-3B = 39 %). Au cours de l'essai APOLLO-12, le taux d'abandon précoce du traitement a été de 62 % chez les patients traités par l'asénapine et de 67 % dans le groupe placebo. Par ailleurs, des réserves exprimées par Santé Canada à l'égard de plusieurs des centres de l'essai ARES-3A ont réduit la dépendance du Comité sur les résultats de cet essai. Enfin, en raison de la courte durée des ECR et de la faible proportion des sujets ayant terminé les prolongations de 40 semaines des essais ci-dessus, on manque de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme, ce qui constitue une limite importante vu que le trouble bipolaire est une maladie chronique.

#### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : changement du score de l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*, échelle d'évaluation de la manie de Young), pourcentage de sujets répondant au traitement, pourcentage de rémissions, échelle CGI-BP (*Clinical Global Impression Scale for Use in Bipolar Disorder*, échelle d'impression clinique globale destinée au trouble bipolaire), qualité de vie, effets indésirables graves et autres effets indésirables.

Au cours des trois essais retenus, le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été le changement du score YMRS total après 21 jours par rapport au départ.

- L'échelle YMRS est une échelle de 11 items qui donne un score de 0 à 60 et dont les questions visent à examiner l'effet du traitement sur l'humeur euphorique, l'augmentation de l'activité motrice, l'intérêt sexuel, le sommeil, l'irritabilité, l'élocution (débit et quantité), les troubles du langage/de la pensée, le contenu idéique, le comportement perturbateur et agressif, l'apparence et l'introspection.
- On parlait de réponse au traitement s'il y avait une réduction du score YMRS de 50 % par rapport au départ à une visite donnée.
- On parlait de rémission quand le score YMRS était de 12 ou moins.
- L'échelle CGI-BP est une échelle de sept points utilisée par le clinicien pour évaluer la gravité des symptômes maniaques, dépressifs et globaux du trouble bipolaire (1 = normal et 7 = très gravement malade).
- Les mesures de la qualité de vie étaient fondées sur le questionnaire sur la santé abrégé de 36 items (version 2) et le questionnaire Q-LES-Q.

### Résultats

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

- Au cours de tous les essais, les réductions (améliorations) du score YMRS après 21 jours ont été plus marquées, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par l'asénapine que dans les groupes placebo (différence moyenne [intervalle de confiance de 95 %] de -3,7 [-6,4 à -1,0], -5,3 [-7,8 à -2,8] et -2,4 [-4,5 à -0,3] au cours des essais ARES-3A, ARES-3B et APOLLO-12, respectivement). La supériorité statistique de l'asénapine sur le placebo se maintenait après douze semaines au cours de l'essai APOLLO-12.
- Les essais ARES n'étaient pas destinés à comparer l'asénapine à l'olanzapine et n'avaient pas la puissance voulue pour le faire. Toutefois, selon une analyse du principal critère d'évaluation (score YMRS après 21 jours) effectuée par le PCEM, la réduction moyenne du score YMRS a été plus grande, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par l'olanzapine que dans celui traité par l'asénapine au cours de l'essai ARES-3A et numériquement plus grande dans le groupe traité par l'olanzapine que dans celui traité par l'asénapine au cours de l'essai ARES-3B.
- La proportion des rémissions a été plus grande, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par l'asénapine que dans les groupes placebo au cours des essais ARES-3B (40 % par rapport à 22 % après 21 jours) et APOLLO-12 (43 % et 30 % après douze semaines), mais il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de ce point de vue au cours de l'essai ARES-3A.
- La proportion des répondants a été plus grande, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par l'asénapine que dans les groupes placebo au cours des essais ARES-3B (42 % par rapport à 25 % après 21 jours) et APOLLO-12 (48 % par rapport à 34 % après douze semaines), mais il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de ce point de vue au cours de l'essai ARES-3A.
- Les réductions (améliorations) des scores moyens de l'échelle CGI-BP étaient plus marquées, et de façon statistiquement significative, avec l'asénapine après 21 jours au cours des essais ARES-3A et ARES-3B et après 21 jours et douze semaines au cours de l'essai APOLLO-12.

- Il n'y a pas eu de différences significatives entre l'asénapine et le placebo pour ce qui est de la plupart des mesures de la qualité de vie.

### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- L'incidence des effets indésirables graves a été semblable dans tous les groupes des trois essais.
- Au cours de tous les essais, la fréquence des retraits en raison des effets indésirables a été systématiquement plus élevée dans les groupes traités par l'asénapine (écart de 10 % à 16 %) que dans ceux traités par l'olanzapine (écart de 4 % à 11 %).
- Au cours des deux essais ARES, les symptômes extrapyramidaux ont été plus fréquents chez les patients traités par l'asénapine (écart de 7 % à 10 %) et par l'olanzapine (écart de 8 % à 9 %) que chez ceux recevant le placebo (écart de 3 % à 4 %). Au cours de l'essai APOLLO-12, la proportion des patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux a été semblable avec l'asénapine et le placebo (10 % et 12 %, respectivement).
- Au cours de tous les essais, les augmentations du poids moyen ont été supérieures chez les patients traités par l'asénapine et l'olanzapine que chez ceux du groupe placebo (différence moyenne de 0,8 kg à 1,6 kg avec l'asénapine et de 1,6 kg à 2,4 kg avec l'olanzapine). La proportion des patients dont le poids corporel a augmenté de 7 % ou plus a été plus élevée dans les groupes traités par l'olanzapine (écart de 13 % à 19 %) que dans les groupes traités par l'asénapine (écart de 6 % à 7 %).

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité pour comparer l'asénapine à l'olanzapine chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. La principale hypothèse sous-tendant l'analyse, fondée sur une prolongation de neuf semaines des essais ARES-3A et ARES-3B et sur une méta-analyse publiée, était que l'efficacité de l'asénapine était équivalente à celle de l'olanzapine. Le modèle économique a donc mis l'accent sur les conséquences cliniques des effets indésirables : événements liés aux symptômes extrapyramidaux (p. ex. akathisie, parkinsonisme, hypertonie), prise de poids (de 7 % ou plus) et incidence des complications à long terme résultant de la prise de poids (p. ex. diabète, hypertension, coronaropathie et accident vasculaire cérébral). Le fabricant a signalé que l'asénapine est dominante par rapport à l'olanzapine (coût inférieur et meilleur profil d'innocuité).

Selon le PCEM, la présentation du fabricant comporte un certain nombre de lacunes : le modèle ne tient pas compte des critères d'évaluation de l'efficacité malgré que certaines données probantes laissent croire que l'asénapine et l'olanzapine pourraient ne pas être équivalentes; et le seul comparateur utilisé est l'olanzapine, même s'il existe d'autres traitements.

Le coût quotidien de l'asénapine (10 mg deux fois par jour, 2,86 \$) est supérieur à celui de la quétiapine (400 mg à 800 mg, 1,32 \$ à 2,64 \$), de la rispéridone (2 mg à 6 mg, 0,61 \$ à 1,82 \$), du lithium (900 mg à 2 100 mg, 0,13 \$ à 0,31 \$) et du divalproex sodique (750 mg à 2 000 mg, 0,39 \$ à 1,04 \$); semblable à celui de l'olanzapine (5 mg à 20 mg, 0,90 \$ à 3,59 \$); et inférieur à celui de l'aripiprazole (15 mg, 4,50 \$) et de la ziprasidone (40 mg à 80 mg deux fois par jour, 3,78 \$).



### Autres sujets de discussion

- Aucun des essais retenus n'avait la puissance voulue pour comparer l'asénapine à l'olanzapine mais, pour certains des critères d'évaluation, les différences entre les traitements favorisaient l'olanzapine.
- Même si les ECR n'ont pas démontré la supériorité ou la non-infériorité de l'asénapine par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques utilisés contre le trouble bipolaire de type I, en se fondant sur les observations de groupes de patients, le Comité a jugé que la prise de poids inférieure observée avec l'asénapine par rapport à l'olanzapine pourrait être un avantage.

### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations sur les deux troubles. Voici un résumé des observations de quatre groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Selon les groupes de patients, pour les patients qui présentent l'un ou l'autre des troubles, il est difficile, voire impossible, de s'acquitter de certaines de leurs responsabilités quotidiennes (p. ex. aller à l'école ou conduire un véhicule).
- Les groupes de patients ont indiqué que la prise de poids associée aux traitements actuels influe sur l'amour propre et sur la fidélité au traitement et a d'importantes répercussions sur la santé physique. La somnolence aurait en outre un effet néfaste sur la qualité de vie.
- Selon deux groupes de patients dont les commentaires portaient sur le trouble bipolaire, il serait utile d'avoir une autre option thérapeutique ayant une efficacité semblable à celle des traitements actuels et dont les effets secondaires ne sont pas plus graves que ceux de ces traitements.

### Membres du CCEM

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

### Réunion du 16 mai 2012

#### Absences

Aucune

#### 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 sont accessibles 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale 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.

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.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*