



**ACMTS**

Programme commun d'évaluation  
des médicaments  
*Sommaires clinique et pharmacoéconomique*

**Janvier 2014**

<b>Médicament</b>	lurasidone, hydrochlorure de (Latuda)
<b>Indication</b>	Prise en charge des manifestations de la schizophrénie
<b>Demande d'inscription</b>	Prise en charge des manifestations de la schizophrénie
<b>Fabricant(s)</b>	Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **Sommaire de l'examen clinique**

### **Introduction**

La lurasidone (Latuda) est un antipsychotique atypique indiqué dans la prise en charge des manifestations cliniques de la schizophrénie. Le fabricant a soumis une nouvelle demande d'examen de son médicament (comprimés de 40 mg, de 80 mg et de 120 mg) en vue d'en obtenir le remboursement dans le traitement des manifestations de la schizophrénie; au moment de la première présentation de ce médicament au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en 2012, le traitement aigu de la schizophrénie était l'indication originale approuvée de la lurasidone et le motif de la demande d'inscription sur la liste des médicaments assurés.

En janvier 2013, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé que la lurasidone ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés<sup>1</sup>. Le principal motif de cette recommandation était l'absence de données probantes provenant d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui attesteraient de l'efficacité comparable de la lurasidone par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques dans le traitement aigu de la schizophrénie<sup>1</sup>. L'examen original du PCEM portait sur neuf 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]). Les deux autres essais cliniques (études 237 et 254) ont été menés auprès de patients dont l'état était stable. Quatre des essais cliniques sur le traitement aigu (études 2, 49, 231 et 233) vérifient la sensibilité de l'analyse par rapport à des comparateurs actifs, mais ils ne sont pas conçus pour évaluer l'efficacité comparative de la lurasidone et de ces médicaments.

En mai 2013, le fabricant a soumis une nouvelle demande d'examen de la lurasidone en vue d'obtenir son inscription sur la liste des médicaments assurés dans le traitement aigu de la schizophrénie. La nouvelle présentation de lurasidone est étayée par une comparaison indirecte entre la lurasidone, l'aripiprazole et la ziprasidone, une étude de structure ouverte examinant des patients traités par un antipsychotique qui passent à la lurasidone, la version publiée de l'étude 234 de structure ouverte qui prolonge l'étude 233 (examinée à titre de sujet supplémentaire dans l'examen de la documentation inédite lors de la première présentation au PCEM), la version publiée de l'étude 231E, phase de prolongation ouverte de l'étude 231, et un nouveau prix tenu confidentiel, plus bas que le prix indiqué dans la présentation initiale.

<b>Indication à l'étude</b>
Traitement des manifestations de la schizophrénie.
<b>Mention d'inscription demandée par le promoteur</b>
Traitement des manifestations de la schizophrénie.

### Résultats et interprétation

Pour les besoins de ce nouvel examen, le PCEM n'a pas relevé d'autres ECR conformes aux critères d'inclusion de son examen méthodique. Cependant, il a évalué en détail les principaux éléments appuyant la nouvelle présentation du médicament. Il s'est également penché sur la question de l'efficacité et de l'innocuité comparatives de la lurasidone et d'autres antipsychotiques atypiques en examinant les données probantes issues d'examens méthodiques et de méta-analyses publiés.

### Comparaisons indirectes

En l'absence d'essais cliniques à visée comparative directe, le fabricant s'en remet à trois comparaisons indirectes : comparaison entre la lurasidone à diverses doses (40 mg à 120 mg) et la ziprasidone, la rispéridone étant le comparateur commun; comparaison entre la lurasidone à la dose de 40 mg et l'aripiprazole de 15 mg à 30 mg, l'olanzapine étant le comparateur commun; comparaison entre la lurasidone à raison de 120 mg et l'aripiprazole de 15 mg à 30 mg, l'olanzapine étant le comparateur commun. Tant les essais étudiant les médicaments dans la phase aiguë de la maladie que les essais menés auprès de patients dont l'état est stable sont pris en considération dans les comparaisons indirectes. Les résultats rapportés ont trait aux cinq critères d'évaluation que voici : le score total à l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs (échelle PANSS), la sous-échelle d'évaluation des symptômes négatifs de l'échelle PANSS, la sous-échelle d'évaluation des symptômes positifs de l'échelle PANSS, le volet de la gravité de la maladie de l'échelle d'impression clinique globale (échelle CGI-S) et l'échelle d'évaluation de la dépression Montgomery-Asberg (échelle MADRS). Aucun aspect de l'innocuité n'est évalué. Les analyses sont effectuées selon le calculateur conçu pour les comparaisons indirectes (qui repose sur la méthode Bucher) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Dans l'ensemble, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la lurasidone et la ziprasidone ou l'aripiprazole quant à l'efficacité évaluée selon les critères ci-dessus. Toutefois, plusieurs lacunes limitent l'interprétation de ces résultats, dont le choix restreint de l'aripiprazole et de la ziprasidone comme seuls comparateurs, l'absence de recherche documentaire systématique et l'absence apparente de méthodes de prise en compte de l'hétérogénéité entre les études. L'absence d'information sur l'innocuité comparative constitue également une limite.

Le PCEM a relevé une méta-analyse en réseau exhaustive de parution récente (Leucht et coll., 2013)<sup>2</sup> portant sur 15 antipsychotiques en administration orale, dont la lurasidone, employés dans le traitement aigu 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. Dans le groupe de la lurasidone, de l'aripiprazole et de la ziprasidone, c'est la lurasidone qui est la moins efficace selon les résultats. En outre, le risque d'abandon de traitement toutes causes confondues est plus grand, dans une mesure statistiquement significative, avec la lurasidone qu'avec l'olanzapine et la rispéridone, tandis qu'il n'y a pas de différences notables sous cet aspect entre la lurasidone et la quétiapine, l'aripiprazole et la ziprasidone.

Contrairement aux comparaisons indirectes présentées par le fabricant, la méta-analyse de Leucht et collègues ont aussi abordé l'innocuité comparative des antipsychotiques atypiques. Pour ce qui est de l'étendue de la variation de poids, l'aripiprazole, la ziprasidone et la lurasidone sont semblables comparativement au placebo. Selon l'estimation de l'effet, la lurasidone est associée à une variation de

poids non significative par rapport au placebo, alors que le gain de poids est remarquablement plus grand avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone qu'avec la lurasidone. Il n'y a pas d'information sur d'autres aspects métaboliques pertinents, comme la glycémie et la lipidémie. À l'instar des résultats de l'examen méthodique du PCEM, la méta-analyse met en évidence le risque de symptômes extrapyramidaux plus élevé avec la lurasidone qu'avec le placebo et plusieurs autres antipsychotiques atypiques; la lurasidone est l'un des antipsychotiques les moins bien tolérés sous cet aspect. L'aripiprazole cause moins de symptômes extrapyramidaux que la lurasidone, et ce, dans une proportion statistiquement significative.

### Études de prolongation

Les seuls ECR comparant la lurasidone et d'autres antipsychotiques atypiques dans le traitement de personnes schizoéphrènes à l'état stable sont les études 254 et 237 (prises en considération toutes les deux lors de l'examen initial du PCEM); dans ces études, les comparateurs sont respectivement la ziprasidone et la rispéridone. L'étude 237 est précisément conçue pour comparer les traitements du point de vue du délai de rechute selon une structure d'évaluation de la non-infériorité; elle ne parvient pas à confirmer l'hypothèse de non-infériorité.

La seule autre étude offrant des données comparatives dans le traitement de patients à l'état stable est l'étude 234, prolongation de l'étude 233. Dans son examen méthodique original, le PCEM s'est penché sur cette étude lorsqu'il a passé en revue la documentation inédite; dans sa nouvelle présentation du médicament, le fabricant a transmis la version publiée, examinée par des pairs, de cette étude. L'étude confirme l'hypothèse de non-infériorité, posée au préalable, de la lurasidone par rapport à la quétiapine, sur le plan du délai de rechute; elle ne détecte pas d'autres effets néfastes. Cependant, la question de la randomisation soulève des préoccupations et vient compliquer l'interprétation des résultats de cette étude : les patients ayant terminé la phase initiale (étude 233) n'ont pas tous consenti à participer à la phase de prolongation (étude 234) de sorte que l'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, les abandons sont élevés dans les deux études. Donc, dans le présent examen comme dans l'examen méthodique initial du PCEM, l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme de la lurasidone par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques demeurent incertaines.

La nouvelle présentation du médicament renferme de plus une étude ouverte de six mois qui a prolongé l'étude 231, soit l'étude 231E. L'étude originale est un essai clinique comparatif, randomisé (ECR), à double insu, de six semaines évaluant l'efficacité de la lurasidone aux doses de 40 mg et de 120 mg et de l'olanzapine à la dose de 15 mg par rapport au placebo. À la phase de prolongation, le mécanisme de double insu tombe et tous les patients sont traités par la lurasidone. Les données sur l'efficacité dont font état les chercheurs se rapportent exclusivement aux patients toujours présents au terme de la phase de prolongation. Les chercheurs ont noté une amélioration du score aux échelles PANSS (-8,7) et CGI-S (-0,4) comparativement aux valeurs de référence de la phase de prolongation. Il n'y a pas eu d'autres incidents indésirables que ceux observés lors de l'ECR. Parce qu'il n'y avait pas de groupe comparateur (p. ex., patients assignés par randomisation au groupe de l'olanzapine qui auraient continué ce traitement à la phase de prolongation), l'étude 231E n'offre pas d'information sur l'efficacité et l'innocuité relatives à long terme. Le taux d'abandons lors de la phase de prolongation est élevé (> 50 %), ce qui laisse entrevoir que la plupart des patients devront passer à un autre antipsychotique en quelques mois de traitement par la lurasidone.

### Étude de transfert

L'étude de McEvoy et collaborateurs est une étude ouverte, multicentrique, randomisée, à groupes parallèles, de six semaines, menée auprès de patients qui passent d'un antipsychotique à la lurasidone selon l'un ou l'autre de trois schémas posologiques (lurasidone 40 mg pendant deux semaines, lurasidone 40 mg pendant une semaine, puis 80 mg durant une semaine, ou lurasidone 80 mg pendant deux semaines). Les chercheurs n'ont pas détecté de différences remarquables entre les groupes d'intervention quant au délai d'échec thérapeutique, principal critère d'évaluation. En l'absence d'un groupe comparateur formé de personnes traitées par un autre antipsychotique atypique, l'étude de McEvoy ne précise pas l'efficacité et l'innocuité comparatives de la lurasidone par rapport à d'autres antipsychotiques pour le patient qu'on doit transférer à un autre traitement.

### Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

La lurasidone (Latuda) est offerte en comprimés de 40 mg, de 80 mg et de 120 mg au prix unique de [REDACTED] le comprimé ([REDACTED] par jour), prix tenu confidentiel à la demande du fabricant. L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la lurasidone à d'autres antipsychotiques atypiques, et s'attarde principalement aux médicaments sans effets métaboliques que sont l'aripiprazole et la ziprasidone<sup>1</sup>. Au prix indiqué par le fabricant ([REDACTED], soit [REDACTED] par an), la lurasidone coûte moins cher que l'aripiprazole (1 509 \$ à 1746 \$ par an) et que la ziprasidone (1 448 \$ par an). Par conséquent, si elle était utilisée de préférence à l'aripiprazole ou à la ziprasidone, les régimes d'assurance médicaments publics feraient de modestes économies. Par contre, elle est plus coûteuse que la quétiapine (352 \$ à 705 \$) et que la rispéridone (443 \$ à 665 \$), quelle que soit la dose. Si la lurasidone était utilisée de préférence à la quétiapine ou à la rispéridone, cela coûterait plus cher aux régimes d'assurance médicaments publics. Enfin, quant à savoir si la lurasidone coûte plus ou moins cher que d'autres antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone en comprimés à dissolution orale, quétiapine à libération prolongée, palipéridone), cela dépend de la dose et du prix du médicament pour le régime d'assurance médicaments public.

### Conclusion

Le principal motif de la recommandation initiale du PCEM de « ne pas inscrire » la lurasidone sur la liste des médicaments assurés était l'insuffisance de données probantes qui auraient permis d'établir l'efficacité comparative de la lurasidone par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques. Pour les besoins du présent examen, le PCEM n'a pas recensé d'autres ECR qui auraient satisfait ses critères d'inclusion. En l'absence de comparaisons directes, une méta-analyse en réseau de publication récente offre un aperçu important de l'efficacité et de l'innocuité comparatives d'antipsychotiques atypiques, y compris la lurasidone, dans le traitement de la phase aiguë de la maladie. Les résultats indiquent que la lurasidone est moins efficace que l'olanzapine et la rispéridone sur le plan du score total à l'échelle PANSS. Bien qu'il n'y ait pas de différences d'importance statistique entre la lurasidone et l'aripiprazole, la quétiapine ou la ziprasidone quant à l'efficacité, la lurasidone est classée la moins efficace du groupe. La variation de poids avec la lurasidone est de même ampleur qu'avec l'aripiprazole ou la ziprasidone, mais moindre que celle occasionnée par d'anciens antipsychotiques atypiques. Il n'y a pas d'information concernant d'autres effets métaboliques relatifs. Le présent examen du PCEM n'apporte pas plus d'information que le premier au sujet de l'efficacité et de l'innocuité relatives à long terme de la lurasidone comparativement à d'autres antipsychotiques atypiques. Il importe cependant d'interpréter les données probantes sur la lurasidone à la lumière des observations de patients, qui souhaiteraient avoir à leur disposition d'autres options thérapeutiques dans le traitement de la schizophrénie.