

LATUDA^{MC} – Schizophrénie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Latuda

Dénomination commune : Lurasidone

Fabricant : Sunovion

Forme : Comprimé

Teneurs : 40 mg, 80 mg et 120 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lurasidone est un antipsychotique atypique de seconde génération qui exerce un effet antagoniste sur les récepteurs centraux dopaminergiques et sérotoninergiques. Elle est indiquée pour « le traitement aigu de la schizophrénie ». D'autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de la schizophrénie tels que l'aripiprazole (Abilify^{MC}), la clozapine (Clozaril^{MC} et versions génériques), l'olanzapine (Zyprexa^{MC} et versions génériques), la quétiapine (Seroquel^{MC} et versions génériques et Seroquel XR^{MC}), la rispéridone (Risperdal^{MC} et versions génériques) et la ziprasidone (Zeldox^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de la lurasidone par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de la lurasidone pour le traitement aigu de la schizophrénie, les études de Meltzer (2011), de Nakamura (2009) et de Citrome (2012) ont été retenues. Notons que la dose de lurasidone recommandée dans la monographie est de 40 mg ou de 80 mg, une fois par jour. En conséquence, et bien que l'étude de Meltzer évalue également la dose de 120 mg, l'appréciation de la valeur thérapeutique de la lurasidone repose sur les résultats obtenus avec les doses recommandées.

Les études de Meltzer et de Nakamura sont des essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles incluent des patients atteints de schizophrénie, hospitalisés en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. L'efficacité est évaluée à l'aide du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ou d'une échelle qui en est extraite, le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRSd). La variation du score *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) est aussi mesurée, de même que la variation du pointage des sous-échelles du PANSS et du score total du *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

L'étude de Meltzer compare l'efficacité d'une dose de 40 mg de lurasidone, ou d'une dose de 15 mg d'olanzapine, à celle d'un placebo. La moyenne des valeurs initiales est de 97 points au PANSS, de 5 points au CGI-S et de 11 points au MADRS. Quant à l'étude de Nakamura, elle compare l'efficacité d'une dose de 80 mg de lurasidone à celle d'un placebo. La moyenne des valeurs initiales est de 55 points au BPRSd, de 94 points au PANSS, de 5 points au CGI-S et de 14 points au MADRS. Un score PANSS de 95 points ou plus indique que le patient est gravement malade, alors qu'un score de 5 points ou plus au CGI-S ainsi qu'un score de 55 points ou plus au BPRSd indiquent que le patient est manifestement malade. Pour le

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

MADRS, le seuil de dépression est fixé à 15 points. Après six semaines de traitement, les résultats des études de Meltzer et de Nakamura sont les suivants.

Principaux résultats des études de Meltzer (2011) et de Nakamura (2009)

Paramètres d'évaluation après 6 semaines	Meltzer 2011 ^a (n = 478)			Nakamura 2009 ^b (n = 180)	
	Lurasidone 40 mg	Olanzapine 15 mg	Placebo	Lurasidone 80 mg	Placebo
Variation du score PANSS ^c total	-25,7 (p < 0,001)	-28,7 (p < 0,001)	-16,0	-14,1 (p = 0,0118)	-5,5
Symptômes positifs	-7,7 (p = 0,018)	-9,3 (p < 0,001)	-5,4	-4,3 (p = 0,0060)	-1,7
Symptômes négatifs	-6,0 (p = 0,002)	-6,2 (p < 0,001)	-3,6	-2,9 (p = 0,0250)	-1,3
Psychopathologie générale	-12,4 (p = 0,001)	-13,3 (p < 0,001)	-7,8	-7,0 (p = 0,0061)	-2,7
Cognition	-4,2 (p = 0,005)	-4,6 (p < 0,001)	-2,7	-2,1 (p = 0,0015)	-0,5
Variation du score BPRSd ^d total	n.d.	n.d.	n.d.	-8,9 (p = 0,0040)	-4,2
Variation du score CGI-S ^e	-1,5 (p = 0,006)	-1,5 (p < 0,001)	-1,1	-0,6 (p = 0,0072)	-0,2
Variation du score MADRS ^f	-3,5 (p = 0,324)	-5,0 (p = 0,003)	-2,8	-2,9 (p = 0,0187)	-0,1

a Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter. Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés à ceux attribués au placebo.

b Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

c La *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), échelle en 30 points où chacun est évalué de 0 (absent) à 6 (extrême). Paramètre d'évaluation principal de l'étude de Meltzer.

d Le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRSd), échelle en 18 items extraite du PANSS. Chaque item est évalué de 0 (pas évalué) à 7 (extrêmement grave). Paramètre d'évaluation principal de l'étude de Nakamura.

e La *Clinical Global Impression - Severity* est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

f La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, soit une échelle en 10 items où chacun est évalué de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

n.d. Résultat non disponible

Ces études affichent un taux d'abandon, toutes causes confondues, de l'ordre de 40 % pour tous les groupes, sans distinction significative. Cependant, dans l'étude de Nakamura, les abandons liés à un effet indésirable sont plus fréquents avec la lurasidone qu'avec le placebo. En ce qui concerne l'innocuité, l'utilisation de la lurasidone entraîne de la somnolence, de la sédation, de l'anxiété et des nausées ainsi que des effets indésirables plus préoccupants tels que l'akathisie. Dans l'étude de Meltzer, on rapporte de l'akathisie dans une proportion de 12 % avec la lurasidone, de 7 % avec l'olanzapine et de 1 % avec le placebo. Dans l'étude de Nakamura, l'akathisie est rapportée chez 9 % des sujets recevant de la lurasidone et chez 3 % de ceux recevant le placebo. Selon les experts, cet effet est préoccupant car les manifestations de l'akathisie sont souvent la source d'une grande détresse chez les personnes qui en sont atteintes, d'où un risque accru d'abandon du traitement. De plus, elle serait plus difficile à traiter. Par ailleurs, des effets indésirables extrapyramidaux, en particulier du parkinsonisme, sont aussi rapportés. Ainsi, dans l'étude de Meltzer, l'utilisation d'anticholinergiques est

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

nécessaire chez 20 %, 18 % et 9 % des sujets recevant la lurasidone, l'olanzapine et le placebo, respectivement. Quant à l'étude de Nakamura, 12 % et 9 % des sujets recevant la lurasidone et le placebo, respectivement, ont reçu des anticholinergiques.

L'étude de Meltzer est de bonne qualité méthodologique. Le choix de l'olanzapine comme traitement comparateur est adéquat, quoique la dose choisie soit un peu élevée, mais pas inhabituelle. Les résultats de cette étude indiquent que la lurasidone 40 mg, tout comme l'olanzapine 15 mg, est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes psychotiques. Cependant, les résultats obtenus pour la lurasidone et pour l'olanzapine n'ayant pas fait l'objet d'une analyse statistique comparative directe, il n'est pas possible de se prononcer sur la similitude de l'efficacité. L'étude de Nakamura ne permet pas non plus de positionner la lurasidone par rapport à d'autres traitements reconnus pour cette indication, puisque la lurasidone n'est comparée qu'à un placebo.

L'étude de Citrome est aussi analysée. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 mois, qui compare la lurasidone (40 mg à 120 mg) à la rispéridone (2 mg à 6 mg). Elle compte 629 sujets atteints de schizophrénie ou du trouble schizo-affectif dont l'état est considéré comme stable. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'innocuité de la lurasidone à moyen terme. On mesure notamment le délai avant l'abandon du traitement ainsi que l'effet des médicaments sur le poids et l'apparition de mouvements involontaires. Le taux de rechute et le contrôle de la symptomatologie, à l'aide des échelles PANSS et CGI, ont aussi été évalués. Après un an de traitement, les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Le délai médian avant l'abandon du traitement est de 181 jours pour la lurasidone et de 293 jours pour la rispéridone. Selon une analyse Kaplan-Meier, la probabilité d'abandonner le traitement après 12 mois est de 64 % pour la lurasidone et de 52 % pour la rispéridone ($p = 0,018$).
- Une plus grande proportion de sujets recevant la lurasidone ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable, comparativement à la rispéridone (21,5 % contre 14,4 %; $p \geq 0,05$). Parmi les effets indésirables ayant mené à l'arrêt de la lurasidone, les plus fréquents sont les troubles psychotiques, la schizophrénie, l'akathisie, les idées suicidaires, les hallucinations et les vomissements.
- Le pourcentage de sujets ayant terminé l'étude est de 34 % pour ceux recevant la lurasidone, alors qu'il est de 44 % pour ceux recevant la rispéridone.
- Un gain pondéral significatif, soit de l'ordre de 7 % ou plus, est observé chez 7 % des sujets recevant la lurasidone comparativement à 14 % des patients recevant la rispéridone ($p \geq 0,05$).
- La présence d'akathisie est plus fréquemment rapportée en présence de lurasidone que de rispéridone (14,3 % contre 7,9 %; $p \geq 0,05$). Cette tendance est confirmée par l'analyse des résultats obtenus à la *Barnes Akathisia Scale*, une échelle d'évaluation reconnue, avec une différence entre les traitements de $0,18 \pm 0,07$ ($p = 0,012$).
- La proportion de rechute est de 20 % en présence de lurasidone et de 16 % en présence de rispéridone, pour un rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) de 1,31 (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %): 0,87 à 1,97). Le critère de non-infériorité n'est pas satisfait puisque la borne supérieure de l'IC95 % est supérieure à 1,6 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan du contrôle des symptômes.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Pour le groupe lurasidone, une dose de 80 mg est utilisée chez 60 % des utilisateurs alors que pour la rispéridone, la dose est de 4 mg dans 62 % des cas.

Le devis de cette étude est de bonne qualité. Les résultats obtenus pour le délai médian avant l'abandon du traitement indiquent que la lurasidone est moins bien tolérée que la rispéridone aux doses étudiées. Par ailleurs, comparativement aux études de Meltzer et de Nakamura, la population de l'étude de Citrome est moins représentative de la clientèle visée par l'indication puisqu'elle inclut des sujets atteints du trouble schizo-affectif. Les experts consultés sont d'avis que, chez ces personnes, la réponse à un traitement antipsychotique est différente de celle obtenue auprès de patients schizophrènes. Quant au traitement comparateur, la dose habituelle de rispéridone utilisée pour le traitement de la schizophrénie est de 4 mg à 6 mg. Cet élément sème le doute sur l'équivalence des dosages entre les groupes : alors que la dose maximale recommandée de 80 mg de lurasidone est le plus souvent utilisée, ce n'est pas le cas pour la rispéridone. Il est donc difficile de conclure que ces deux médicaments sont d'efficacité semblable.

En conclusion, les résultats des études démontrent que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques que le placebo. Cependant, ces résultats ne permettent pas de conclure que l'efficacité de la lurasidone est semblable à celle de l'olanzapine ou de la rispéridone. Bien que les résultats suggèrent que la lurasidone entraîne moins de gain de poids que l'olanzapine et la rispéridone, le profil d'innocuité de la lurasidone est préoccupant. Des données à long terme indiquent qu'elle est moins bien tolérée que la rispéridone. De plus, l'akathisie est fréquemment rapportée. En conséquence, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de la lurasidone, pour le traitement de la schizophrénie, n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Latuda^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la schizophrénie, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et coll.** Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
- **Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et coll.** Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011;168:957-67.
- **Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et coll.** Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:829-36.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).