

SAPHRIS^{MC} – Schizophrénie et trouble bipolaire

JUIN 2012

Marque de commerce : Saphris

Dénomination commune : Asénapine

Fabricant : Lundbeck

Forme : Comprimé sublingual

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asénapine est un antipsychotique atypique de seconde génération. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs centraux sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et histaminiques. L'asénapine s'administre par voie sublinguale et est indiquée : « dans le traitement de la schizophrénie ». De plus, elle est indiquée « dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I ». D'autres antipsychotiques atypiques tels que l'aripiprazole (Abilify^{MC}), l'olanzapine (Zyprexa^{MC} et ses versions génériques), la rispéridone (Risperdal^{MC} et ses versions génériques), la quétiapine (Seroquel^{MC} et ses versions génériques) et la ziprasidone (Zeldox^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit d'une première évaluation de Saphris^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, quatre études pour le traitement de la schizophrénie (Kane 2010 et 2011, Potkin 2007, Schoemaker 2010), trois études (McIntyre janvier 2010, McIntyre avril 2010, Szegedi 2012) et une méta-analyse (Cipriani 2011), dans le contexte du trouble bipolaire, ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Schizophrénie

L'étude de Kane (2010) est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé et à double insu. Elle inclut 458 personnes atteintes de schizophrénie, dont les symptômes psychotiques sont exacerbés et dont la maladie est considérée comme modérément grave au moment du début de l'étude. Les sujets sont répartis en quatre groupes et reçoivent pendant six semaines l'un des traitements suivants : l'asénapine 5 mg deux fois par jour, l'asénapine 10 mg deux fois par jour, l'halopéridol 4 mg deux fois par jour ou le placebo. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité des traitements sur le paramètre principal de l'évaluation, soit la variation du pointage total à l'échelle *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Les paramètres d'efficacité secondaires comprennent la variation du pointage, par rapport aux valeurs initiales, aux sous-échelles PANSS, notamment celle sur l'appréciation des symptômes positifs et celle sur les symptômes négatifs. Les principaux résultats d'efficacité observés avec chaque traitement sont comparés entre eux ainsi qu'avec l'efficacité attribuée au placebo, selon le respect de l'intention de traitement modifié et la prise en compte des données manquantes selon la méthode du report en aval de la dernière observation (LOCF), ainsi que celle de l'analyse statistique par le modèle mixte (MMRM). Une analyse *post-hoc* est aussi effectuée

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).

afin de comparer directement la différence entre la réponse attribuée à l'asénapine et celle de l'halopéridol. Les principaux résultats sont les suivants :

- les sujets recevant l'asénapine 5 mg et ceux recevant l'halopéridol présentent une amélioration statistiquement significative à l'échelle PANSS, mais cliniquement modeste, en comparaison au groupe recevant le placebo. La signification statistique est atteinte au jour 21 et se maintient jusqu'au jour 42 ($p < 0,05$);
- les résultats obtenus pour la sous-échelle PANSS sur les symptômes positifs démontrent l'efficacité supérieure de l'asénapine 5 mg et de l'halopéridol comparativement au groupe placebo ($p < 0,05$);
- les résultats à la sous-échelle PANSS sur les symptômes négatifs démontrent que les résultats obtenus pour chaque traitement ne sont pas significativement différents de ceux du placebo, à l'exception d'une seule analyse du modèle mixte (MMRM), qui démontre un avantage statistique à l'asénapine 5 mg du jour 35 au jour 42 ($p < 0,05$);
- l'analyse *post-hoc* indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes recevant l'asénapine et ceux recevant l'halopéridol sur le plan de l'amélioration de la réponse telle que déterminée par le pointage à l'échelle PANSS;
- les effets indésirables, notamment les effets extrapyramidaux, sont rapportés pour 15 % et 18 % des sujets sous asénapine 5 mg et 10 mg, alors qu'ils le sont pour 34 % de ceux recevant l'halopéridol. L'usage d'antiparkinsoniens est ainsi nécessaire pour 17 %, 19 %, et 43 % des personnes recevant respectivement l'asénapine 5 mg, l'asénapine 10 mg et l'halopéridol;
- finalement, on observe une forte proportion d'abandons dans chacun des groupes, soit 37,6 % dans celui sous asénapine 5 mg, 33 % dans celui sous asénapine 10 mg, 42 % dans celui sous halopéridol et 43 % dans le groupe placebo.

Il s'agit d'une étude dont les résultats sont difficilement appréciables, car les caractéristiques de base des sujets ne sont présentées que partiellement. De plus, la méthode de répartition aléatoire n'est pas décrite. Les méthodes d'analyses statistiques tiennent compte des sujets perdus de vue et sont acceptables dans ce contexte. Les résultats de cette étude indiquent que l'asénapine 5 mg est plus efficace que le placebo. Cependant, en ce qui concerne les sujets recevant l'asénapine 10 mg, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la réponse à l'échelle PANSS, comparativement aux sujets recevant le placebo. Selon la comparaison disponible dans l'analyse *post-hoc*, il n'y a pas de différence significative entre l'asénapine et l'halopéridol, un antipsychotique typique, dont l'efficacité pour diminuer les symptômes négatifs de la schizophrénie n'est pas établie et qui est associé à de nombreux effets indésirables, notamment des effets extrapyramidaux, à la dose utilisée dans l'étude.

L'autre étude de Kane (2011) est un essai multicentrique incluant 700 personnes. Le déroulement de celle-ci est en deux parties, soit une phase ouverte de 26 semaines qui est suivie d'une phase à double insu, à répartition aléatoire entre l'asénapine et le placebo, également d'une durée de 26 semaines. L'objectif est de comparer l'efficacité de l'asénapine, comparativement au placebo, sur la prévention de la rechute, auprès de sujets dont la maladie schizophrénique est stable pendant les 26 semaines de la phase ouverte. Les résultats sont cliniquement et statistiquement significatifs en faveur de l'asénapine, puisqu'un pourcentage de 12 % de rechute comparativement à 47 % pour le groupe placebo est obtenu. Cependant, le nombre de sujets ayant terminé l'étude est faible (207 sujets, soit 29 %). Cette étude démontre que l'asénapine est plus efficace que le placebo quant au prolongement du délai avant la rechute. Il est cependant difficile de reconnaître l'efficacité relative de l'asénapine comme un

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).

traitement efficace à long terme de la schizophrénie puisque ce traitement est comparé à un placebo. En effet, les sujets entrant dans la phase ouverte sont sevrés de leur antipsychotique et, bien que qu'ils soient considérés en phase stable quant aux symptômes psychotiques au moment de la répartition aléatoire, il n'est pas exclu qu'ils présentent des symptômes psychotiques persistants auxquels aucune médication active et reconnue n'est assignée.

Deux autres études sont analysées, dont l'étude de Schoemaker, qui est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Son objectif est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'asénapine à celles de l'olanzapine pendant une année. Elle compte 1 225 sujets atteints de schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de pointage à l'échelle PANSS. Les principaux constats de cette étude sont :

- la diminution de la symptomatologie, telle qu'évaluée à l'échelle PANSS, est de 21,0 points pour l'asénapine, alors qu'elle est de 27,5 points pour l'olanzapine selon la méthode LOCF ($p < 0,0001$);
- le pourcentage de sujets terminant l'étude à un an est de 38 % pour ceux recevant l'asénapine, alors qu'il est de 57 % pour ceux recevant l'olanzapine. Cette différence est statistiquement significative, en faveur de l'olanzapine ($p < 0,0001$);
- parmi les abandons, 25 % et 14 % sont attribués à l'absence d'efficacité, pour l'asénapine et pour l'olanzapine, respectivement;
- un gain pondéral d'au moins 7 % est observé chez 35 % des sujets traités avec l'olanzapine comparativement à 15 % des patients recevant l'asénapine.

Les résultats de cette étude indiquent que les résultats d'amélioration à l'échelle PANSS sont en faveur de l'olanzapine, comparativement à l'asénapine. De plus, le maintien de la thérapie avec l'olanzapine en comparaison avec l'asénapine, après un an de suivi, s'avère meilleur. En outre, les abandons attribués à l'absence d'efficacité sont plus nombreux dans le groupe recevant l'asénapine.

Finalement, l'étude de Potkin est un essai à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 42 jours. Elle inclut 182 sujets atteints de schizophrénie, en période d'exacerbation symptomatique. Les sujets sont répartis afin de recevoir l'asénapine 5 mg deux fois par jour, la rispéridone 3 mg deux fois par jour ou un placebo. Les résultats obtenus à l'échelle PANSS indiquent que l'asénapine est plus efficace que le placebo. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la rispéridone et le placebo, ce qui est un résultat surprenant. De plus, la portée clinique de cette étude est minée par la forte proportion d'abandons, qui est respectivement de 54 %, de 58 % et de 66 % pour les groupes asénapine, rispéridone et placebo, ce qui sème un doute sur la validité des résultats présentés.

En conclusion, dans le contexte de la schizophrénie, l'analyse des résultats des études disponibles démontre que l'asénapine 5 mg est plus efficace que le placebo, alors que l'asénapine 10 mg ne se distingue pas du placebo. L'ampleur de l'efficacité de l'asénapine (5 mg et 10 mg) apparaît modeste dans les études de courte durée, dans la phase aiguë de la schizophrénie. Par ailleurs, dans un devis à long terme, l'asénapine est démontrée moins efficace que l'olanzapine pour le contrôle de la symptomatologie, tel que démontré par les résultats à l'échelle PANSS. En conséquence, la valeur thérapeutique de l'asénapine n'est pas reconnue dans le traitement de la schizophrénie.

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).

Trouble bipolaire

L'étude de McIntyre (janvier 2010) se déroule dans le contexte de la phase aiguë des épisodes maniaques du trouble bipolaire de type 1. Cette étude est un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, utilisant une échelle validée, la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) et dont le paramètre d'évaluation principal est la réponse à cette échelle à 21 jours. Les 488 sujets sont répartis afin de recevoir l'asénapine, l'olanzapine ou le placebo. Les résultats permettent de constater une diminution statistiquement significative à l'échelle YMRS dès le jour 2 pour les sujets recevant un des traitements actifs en comparaison avec ceux recevant le placebo. La diminution du pointage à l'échelle YMRS demeure statistiquement et cliniquement significative jusqu'à la fin de l'étude pour l'asénapine et l'olanzapine, comparativement au placebo. Les doses moyennes utilisées sont de 18,4 mg pour l'asénapine et de 15,9 mg pour l'olanzapine. Cependant, les résultats de l'analyse *post-hoc* démontrent de façon statistiquement significative que la réponse à l'échelle YMRS est en faveur de l'olanzapine comparativement à l'asénapine ($p < 0,05$). Les résultats d'innocuité démontrent que l'asénapine est associée à davantage d'effets indésirables, notamment des réactions extrapyramidales, bien que le gain pondéral soit moindre qu'avec l'olanzapine (6,5 % comparativement à 9,3 %).

Les deux autres études sont des essais cliniques, à répartition aléatoire, à double insu (McIntyre avril 2010, Szegedi) et se déroulent également dans le contexte des épisodes maniaques du trouble bipolaire de type 1, mais à plus long terme. Ces études permettent certains constats quant à l'innocuité de l'asénapine, mais ne permettent pas de juger de l'efficacité de l'asénapine comparativement à celle d'un traitement établi. Dans l'étude de Szegedi, l'asénapine, en association avec divers stabilisateurs de l'humeur, est comparée à un placebo également en association avec ces stabilisateurs. Ces études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'asénapine en lien avec l'indication reconnue par Santé Canada qui vise particulièrement les épisodes aigus de la phase maniaque du trouble bipolaire de type 1, seule ou associée au lithium et à l'acide valproïque.

Par ailleurs, une méta-analyse en réseaux est appréciée, afin de situer l'efficacité relative de l'asénapine en comparaison indirecte avec d'autres antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur dans la phase aiguë de la manie (Cipriani 2011). Celle-ci, comportant 68 études à répartition aléatoire et contrôlées, démontre que les antipsychotiques diminuent les symptômes de manie à l'aide de l'échelle YMRS, après 3 semaines, et cela en comparaison directe avec le placebo. Il en ressort que l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone présentent une meilleure efficacité parmi les 13 médicaments inclus. De plus, les résultats, par comparaison indirecte, accordent une meilleure tolérance à l'olanzapine, à la rispéridone et à la quétiapine. Il est donc difficile de statuer sur l'efficacité relative de l'asénapine à partir de cette publication.

En conclusion, dans le contexte du trouble bipolaire, les résultats des études concernant l'usage de l'asénapine pour la phase aiguë des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire ne permettent pas de reconnaître sa valeur thérapeutique, particulièrement parce que son efficacité est moindre que celle de l'olanzapine.

RECOMMANDATION

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

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cipriani A, Barbui C, Salanti, et coll.** Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378:1306-15.
- **Kane JM, Cohen M, Zhao J, et coll.** Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:106-15.
- **Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, et coll.** A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:349-55.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et coll.** Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2010 Jan; 122:27-38.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et coll.** Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: A double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010 Apr; 126:358-65.
- **Potkin SG, Cohen M et Panagides J.** Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia : a placebo and risperidone controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1492-1500.
- **Schoemaker J, Naber D, Vrijland P, et coll.** Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:138–46.
- **Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et coll.** Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: Results of a 12-Week core study and 40 week extension. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32 :46-55.

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).