

## **LATUDA<sup>MC</sup> – Schizophrénie**

**OCTOBRE 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 des manifestations de la schizophrénie ». D'autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de la schizophrénie tels que l'aripiprazole (Abilify<sup>MC</sup>), la clozapine (Clozaril<sup>MC</sup> et versions génériques), l'olanzapine (Zyprexa<sup>MC</sup> et versions génériques), la quétiapine (Seroquel<sup>MC</sup> et versions génériques et Seroquel XR<sup>MC</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>MC</sup> et versions génériques) et la ziprasidone (Zeldox<sup>MC</sup>) sont inscrits sur les listes de médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Latuda<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments.

#### **BREF HISTORIQUE**

Février 2013      Avis de refus

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de la lurasidone. L'analyse portait sur les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo ou avec un comparateur actif (Citrome 2012, Meltzer 2011, Nakamura 2009). Ces résultats ont démontré que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques qu'un placebo. Cependant, ils ne permettaient pas de conclure que son efficacité est semblable à celle de l'olanzapine ou de la rispéridone. Bien que les résultats indiquent que la lurasidone entraîne moins de gain de poids que l'olanzapine ou que la rispéridone, les données à long terme indiquent qu'elle est moins bien tolérée que la rispéridone (Citrome).

Parmi les nouvelles publications fournies par le fabricant, les études de Loebel (avril 2013, juin 2013) sont retenues. L'étude de Loebel (avril 2013) est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six semaines qui regroupe des patients schizophrènes, hospitalisés en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. Elle a pour but de comparer l'efficacité de trois traitements antipsychotiques à celle d'un placebo, tous administrés une fois par jour : la lurasidone à une dose de 80 mg ou à une dose de 160 mg et la quétiapine, en formulation à longue action (LA), à une dose de 600 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction des symptômes psychotiques évaluée à l'aide du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Après six semaines de traitement, les principaux résultats sont les suivants.

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

## Résultats de l'étude de Loebel (avril 2013)

Paramètres d'évaluation	Lurasidone 80 mg (n = 125)	Lurasidone 160 mg (n = 121)	Quétiapine LA 600 mg (n = 119)	Placebo (n = 121)
PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ <sup>a</sup> : Différence entre les résultats à 6 semaines et les valeurs initiales				
Variation du score PANSS <sup>b</sup> total	-22,2 <sup>c,d</sup>	-26,5 <sup>c</sup>	-27,8 <sup>c</sup>	-10,3
Symptômes positifs	-7,7 <sup>c</sup>	-9,2 <sup>c</sup>	-9,7 <sup>c</sup>	-3,9
Symptômes négatifs	-5,1 <sup>c</sup>	-5,5 <sup>c</sup>	-5,4 <sup>c</sup>	-2,2
Psychopathologie générale	-10,0 <sup>c</sup>	-12,3 <sup>c</sup>	-12,9 <sup>c</sup>	-5,0
Proportion de répondants PANSS <sup>e</sup>	65 % <sup>c,f</sup>	79 % <sup>c</sup>	79 % <sup>c</sup>	41 %
Variation du score CGI-S <sup>g,h</sup>	-1,5 <sup>c</sup>	-1,7 <sup>c</sup>	-1,7 <sup>c</sup>	-0,9
Variation du score MADRS <sup>i,h</sup>	-4,0 <sup>c</sup>	-4,4 <sup>c</sup>	-4,3 <sup>c</sup>	-1,0
PARAMÈTRES D'INNOUITÉ <sup>h</sup>				
Variation du poids corporel	+0,6 kg <sup>c</sup>	+0,6 kg	+2,1 kg <sup>c</sup>	+0,1 kg
Proportion de prise de poids ≥ 7 %	4,3 %	4,4 %	15,3 %	2,6 %
INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES				
Symptômes extrapyramidaux	11,2 %	13,2 %	5,9 %	0,8 %
Akathisie	8,0 %	7,4 %	1,7 %	0,8 %
ABANDONS				
Toute cause	28,8 %	23,1 %	19,2 %	39,3 %
Effet indésirable	4,0 %	3,3 %	3,3 %	4,1 %
Manque d'efficacité	12,8 %	9,9 %	5,0 %	23,0 %

- a Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés entre eux
- b La *Positive and Negative Syndrome Scale* évalue 30 symptômes, chacun de 0 (absent) à 6 (extrême).
- c Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
- d Différence statistiquement significative par rapport au groupe quétiapine LA 600 mg (analyse statistique non prévue *a priori*)
- e Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 20 % du score PANSS total
- f Différence statistiquement significative par rapport au groupe lurasidone 160 mg (analyse statistique non prévue *a priori*)
- g 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).
- h Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF)
- i La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* évalue 10 éléments, chacun de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

Les caractéristiques de base de chaque groupe sont similaires. La population de cette étude est bien représentative de la clientèle visée par l'indication. En effet, les valeurs initiales obtenues chez les sujets devant recevoir la lurasidone, soit une moyenne de 98 points selon le PANSS, de 5 points au score *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) et de 11 points au score *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), témoignent de la gravité des symptômes de départ. Après six semaines de traitement, on observe, par rapport au groupe recevant le placebo, une réduction des symptômes psychotiques et une amélioration de la qualité de vie (selon la *Quality of Well-being Scale – Self Adminstrated*), pour tous les groupes recevant un traitement actif. Selon les auteurs, l'incidence des effets indésirables durant cette étude est moins élevée que dans des études précédentes. Cette observation s'expliquerait en partie par le fait que les traitements ont été administrés en soirée, plutôt qu'au réveil. Néanmoins, l'incidence d'effets indésirables demeure élevée et elle l'est davantage avec la dose de 160 mg de lurasidone (62,8 % contre 57,6 % avec la dose de 80 mg).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

L'étude de Loebel (avril 2013) comporte de nombreuses lacunes :

- D'une part, l'utilisation de doses fixes de médicament fait en sorte que les patients ne reçoivent pas nécessairement une dose adaptée à leur état et à leurs besoins. Selon la monographie, la dose efficace de lurasidone devrait être de 40 mg ou de 80 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'administration de doses plus élevées est réservée à des cas particuliers, selon le jugement du médecin.
- D'autre part, bien que la quétiapine LA constitue un traitement comparateur adéquat, la dose choisie est insuffisante, surtout dans un contexte de traitement aigu. Selon les experts consultés, lorsqu'un patient est hospitalisé en raison d'une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques, la dose usuelle de quétiapine LA utilisée en clinique se situe entre 1 000 mg et 1 600 mg. Une dose moins élevée est généralement utilisée lorsqu'elle est donnée en association avec un autre antipsychotique ou lors d'un traitement de maintien.
- Cette étude n'est pas conçue pour détecter des différences entre les groupes recevant un traitement actif. Cependant, les résultats d'analyses non prévues *a priori* révèlent que les réponses obtenues avec la dose de 80 mg de lurasidone sont inférieures à celles de la dose de 160 mg, en ce qui a trait au pourcentage de répondants PANSS, et à celles de la dose de 600 mg de quétiapine LA pour ce qui est du score PANSS total.
- On observe un pourcentage d'abandons élevé. Une proportion plus élevée de sujets recevant la lurasidone ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité comparativement à ceux recevant la quétiapine LA.
- Par ailleurs, l'INESSS juge que la courte durée de cette étude constitue une limite à l'appréciation adéquate de l'efficacité et de l'innocuité d'un antipsychotique. Une période d'évaluation plus longue est souhaitable afin de mesurer les bienfaits à plus long terme d'un neuroleptique et d'observer l'apparition d'effets indésirables qui surviennent parfois plus tardivement, tels que les symptômes extrapyramidaux. Cependant, malgré la courte durée de l'étude, les symptômes extrapyramidaux et plus particulièrement l'akathisie sont fréquemment rapportés.

Pour ces motifs, il n'est pas possible de conclure que ces deux médicaments sont d'efficacité semblable ou que l'un présente des avantages quant à l'innocuité par rapport à l'autre.

L'étude de Loebel (juin 2013) est une prolongation de l'étude précédente; les patients ayant terminé l'essai de 6 semaines peuvent poursuivre le traitement pour une période de 12 mois. Au cours de cette étude de non-infériorité, à double-insu, il est maintenant possible d'ajuster les doses quotidiennes de traitement actif, soit de 40 mg à 160 mg pour la lurasidone et de 200 mg à 800 mg pour la quétiapine LA. Le paramètre d'évaluation principal est le délai avant le retour des symptômes psychotiques, exprimé par une réduction du risque de subir une rechute. L'évaluation porte sur un sous-groupe de patients ayant atteint, à la fin de l'étude de six semaines, les critères de réponse clinique suivants : une réduction d'au moins 20 % du score PANSS total et un score CGI-S de 4 points ou moins. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,93 pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les résultats de l'étude sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

## Résultats de l'étude de Loebel (juin 2013)

Paramètres d'évaluation : Différence entre les résultats à 12 mois et ceux au début de l'étude de prolongation	Lurasidone ⇒ Lurasidone	Quétiapine LA ⇒ Quétiapine LA
ANALYSE PRINCIPALE <sup>a</sup>	<b>n = 139</b>	<b>n = 79</b>
Probabilité de rechute	23,7 %	33,6 %
	RRI = 0,728 (IC95 % : 0,410 à 1,295) <sup>b</sup>	
Probabilité d'hospitalisation	9,8 % <sup>c</sup>	23,1 %
	RRI = 0,433 (IC95 % : 0,188 à 0,995) <sup>b</sup>	
ANALYSE DE SENSIBILITÉ <sup>d</sup>	<b>n = 151</b>	<b>n = 85</b>
Probabilité de rechute	23,0 %	35,8 %
	RRI = 0,660 (IC95 % : 0,381 à 1,143) <sup>b</sup>	
OBJECTIFS SECONDAIRES <sup>e</sup>	<b>n = 132</b>	<b>n = 72</b>
Variation du score PANSS <sup>f</sup> total	-5,0 <sup>c</sup>	+1,7
Symptômes positifs	-1,5 <sup>c</sup>	+0,7
Symptômes négatifs	-0,9	-0,8
Variation du score CGI-S <sup>g</sup>	0,0	+0,2
Variation du score MADRS <sup>h</sup>	+0,1	+1,3
Proportion de patients en rémission <sup>i</sup>	61,9 % <sup>c</sup>	46,3 %
PARAMÈTRES D'INNOCUITÉ <sup>j</sup>	<b>n = 78</b>	<b>n = 33</b>
Variation du poids corporel	+0,7 kg	+1,2 kg
Proportion de patients ayant une prise de poids ≥ 7 %	11,5 %	15,2 %
INCIDENCE D'EFFETS INDÉSIRABLES <sup>d</sup>	<b>n = 151</b>	<b>n = 85</b>
Symptômes extrapyramidaux	11,9 %	3,5 %
Akathisie	12,6 %	2,4 %
ABANDONS		
Toute cause	48,3 %	61,2 %
Effet indésirable	6,6 %	4,7 %
Manque d'efficacité	9,3 %	21,2 %

a Analyse portant sur le sous-groupe de patients ayant atteint un critère de réponse prédéfini

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*, RRI) et intervalle de confiance à 95 % (IC95 %)

c Différence statistiquement significative par rapport au groupe quétiapine LA

d Analyse portant sur toute la population ayant continué l'étude

e Analyse statistique des données manquantes par le modèle mixte (MMRM) portant sur la population en intention de traiter (ITT)

f La *Positive and Negative Syndrome Scale*, évalue 30 éléments, chacun de 0 (absent) à 6 (extrême).

g 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).

h La *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* évalue 10 éléments, chacun de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

i Selon le critère de la *Remission in Schizophrenia Working Group* (RSWG) qui requiert qu'un seuil d'amélioration soit maintenu pendant au moins 6 mois. Ce paramètre fait l'objet d'une analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

j Analyse des cas observés

Notons que les sujets qui recevaient au départ le placebo ont été assignés pour recevoir la lurasidone. Cependant, les résultats obtenus chez ce groupe n'ont pas été retenus dans l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lurasidone. Ainsi, chez les patients ayant atteint les critères de réponse clinique préalables et qui ont poursuivi les traitements actifs initiaux durant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

12 mois, les résultats démontrent que la lurasidone est non inférieure à la quétiapine LA quant à la réduction du risque de rechute. Ce résultat est corroboré par celui de l'analyse de sensibilité réalisée sur l'ensemble de la population à l'étude. Le risque d'hospitalisation est diminué en présence de lurasidone. Cet avantage est toutefois à la limite de la signification statistique. Les résultats obtenus avec le PANSS, le CGI-S et le MADRS indiquent que les bienfaits cliniques de la lurasidone persistent jusqu'à un an. Au chapitre de l'innocuité, l'incidence d'effets indésirables est élevée et même si les traitements sont administrés en soirée, on rapporte, dans le groupe recevant la lurasidone, plusieurs cas de symptômes extrapyramidaux et d'akathisie. Dans le but d'atténuer ces effets indésirables, des anticholinergiques ont été administrés à 19,2 % des patients recevant la lurasidone et à 5,9 % de ceux recevant la quétiapine LA. Quant à l'effet des traitements sur le poids et sur des marqueurs métaboliques, les résultats n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. Cependant, en ce qui concerne le poids, on décèle, avec la lurasidone, une tendance à l'amélioration que ne confirment pas clairement les résultats obtenus pour les différents marqueurs métaboliques.

Au demeurant, de nombreuses limites méthodologiques sèment le doute sur la validité des résultats de cette étude :

- Au moment de commencer l'étude de prolongation, les valeurs moyennes du PANSS et du CGI-S pour les patients qui poursuivent leur traitement sont similaires. Cependant, les valeurs moyennes du MADRS sont différentes, avec des scores de 5,7 et de 7,0 respectivement, pour les groupes lurasidone et quétiapine LA. Cette disparité a pu introduire un biais de sélection en faveur du groupe qui poursuit le traitement avec la lurasidone.
- Durant les 12 mois de traitement, les patients ont habituellement utilisé une dose quotidienne de lurasidone de 40 mg, 80 mg, 120 mg ou 160 mg dans des proportions de 2,6 %, 11,9 %, 57,6 % et 27,8 %, respectivement. Pour la quétiapine LA, la distribution des patients recevant habituellement une dose quotidienne de 200 mg, 400 mg, 600 mg ou 800 mg est de 1,2 %, 10,6 %, 56,5 % et 31,8 %, respectivement. De l'avis des experts consultés, un traitement d'entretien qui consiste en l'usage, en monothérapie, d'une dose de quétiapine LA inférieure à 800 mg n'est généralement pas optimal. Ainsi, alors que la majorité des patients du groupe lurasidone (85,4 %) recevaient des doses supérieures aux doses efficaces recommandées dans la monographie, le traitement reçu par la plupart des patients du groupe quétiapine LA (68,2 %) n'était pas optimal.

Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut adhérer aux conclusions de l'étude de Loebel (juin 2013) et juge que l'équivalence d'efficacité entre la lurasidone et la quétiapine LA n'est pas clairement démontrée.

**En conclusion**, l'INESSS reste d'avis que la lurasidone procure un meilleur contrôle des symptômes psychotiques qu'un placebo. Cependant, à la lumière des nouvelles données examinées et considérant les résultats des études précédentes impliquant un autre antipsychotique, l'INESSS ne peut pas conclure que l'efficacité de la lurasidone, aux doses efficaces recommandées, est semblable à celle de la quétiapine LA, de la rispéridone ou de l'olanzapine, ou qu'elle est mieux tolérée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

## RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Latuda<sup>MC</sup> 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.
- **Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et coll.** Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res.* 2013 Apr;145(1-3):101-9.
- **Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, et coll.** Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res.* 2013 Jun;147(1):95-102.
- **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.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).