



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ARIPIRAZOLE INJECTABLE À ACTION PROLONGÉE (Abilify Maintena — Otsuka Pharmaceuticals Co. & Lundbeck Canada Inc.) Indication : schizophrénie

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'aripiprazole injectable à action prolongée (AP) sur la liste des médicaments pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes dont la maladie est stabilisée avec l'aripiprazole par voie orale, si la condition suivante est remplie :

#### Condition

- Inscription sur la liste des médicaments au même titre que les autres antipsychotiques atypiques à action prolongée.

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) menés auprès de patients souffrant de schizophrénie stabilisée avec l'aripiprazole par voie orale ont démontré la non-infériorité de l'aripiprazole AP par rapport à l'aripiprazole par voie orale sur le plan du taux d'estimation de rechute imminente (étude 247 ; N = 662) et sa supériorité par rapport au placebo en ce qui concerne le délai de rechute imminente (étude 246 ; N = 403).
2. Au prix indiqué de 456,18 \$ par 300 mg ou par flacon à usage unique de 400 mg, l'aripiprazole AP (16,29 \$ par jour) est moins coûteuse que la palipéridone AP 75 mg (17,03 \$ par jour) et la rispéridone AP 37,5 mg (17,48 \$ par jour).

#### Contexte :

L'aripiprazole AP est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés. L'aripiprazole AP se présente sous forme de flacons de 300 mg et de 400 mg. La monographie de produit recommande une dose initiale et d'entretien de 400 mg administrée sous forme d'injection unique une fois par mois. Si des effets indésirables surviennent avec la dose de 400 mg, il faut envisager de réduire cette dernière à 300 mg une fois par mois.

#### Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a tenu compte de l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des ECR portant sur l'aripiprazole

AP, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients souffrant de schizophrénie se rapportant aux résultats et enjeux que ces derniers jugent importants.

### **Données recueillies des patients**

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par deux groupes de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes de la schizophrénie gênent considérablement les activités quotidiennes liées à l'emploi, l'éducation, la socialisation et le maintien des relations avec la famille et les amis. En outre, prendre soin d'une personne atteinte de schizophrénie représente un poids émotionnel considérable.
- Les groupes de patients ont signalé que bon nombre des traitements disponibles présentent des effets secondaires importants, comme un manque de concentration, de la fatigue, des troubles du sommeil, une prise de poids, un impact négatif sur la vie sexuelle, une agitation et des spasmes musculaires.
- Les personnes atteintes de schizophrénie requièrent davantage d'options de traitement antipsychotique. Les groupes de patients ont indiqué que de nombreux médicaments antipsychotiques ont une efficacité similaire sur l'ensemble d'une population de patients. Cependant, on note une variabilité dans la réponse thérapeutique individuelle des sujets, ce qui signifie qu'un médicament donné peut se révéler inefficace chez certains patients, mais peut-être pas chez d'autres.
- L'observance d'un calendrier quotidien pour l'administration médicamenteuse représente un défi pour certains patients, et une injection à action prolongée offre une alternative susceptible de les aider dans ce domaine.

### **Essais cliniques**

Deux ECR à double insu (études 246 et 247) ont été inclus dans l'analyse systématique du PCEM. L'étude 246, un ECR de 52 semaines contrôlé contre placebo, se composait d'une phase de dépistage et de quatre phases de traitement : conversion, stabilisation à l'aide de l'aripiprazole par voie orale, stabilisation à l'aide de l'aripiprazole AP et phase à double insu contrôlée contre placebo. L'objectif de la phase de dépistage était de sélectionner des patients atteints de schizophrénie, tandis que le but de la phase de conversion était de remplacer tout traitement antipsychotique oral autre que l'aripiprazole par une monothérapie composée de l'aripiprazole par voie orale. Les phases de stabilisation visaient à s'assurer de la réponse et de la stabilisation des patients recevant respectivement l'aripiprazole par voie orale et l'aripiprazole AP. Finalement, l'objectif de la phase de l'ECR 246 (N = 403) était d'évaluer l'efficacité de l'aripiprazole AP comparativement au placebo sur le plan du délai de rechute chez la population stabilisée. L'étude 246 était un ECR de sevrage, autrement dit, les patients stabilisés avec l'aripiprazole AP ont été randomisés pour poursuivre le traitement soit avec l'aripiprazole AP soit avec le placebo (interruption progressive de l'aripiprazole AP).

L'étude 247, quant à elle, était une étude comparative avec traitement de référence de non-infériorité d'une durée de 38 semaines. Elle se composait d'une phase de dépistage et de trois phases de traitement : conversion, stabilisation par voie orale et phase de contrôle contre l'aripiprazole par voie orale. La phase de contrôle (N = 662) visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité comparatives de l'aripiprazole AP par rapport à l'aripiprazole par voie orale comme traitement d'entretien chez les patients atteints de schizophrénie et dont la maladie était stabilisée.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement discuté de ce qui suit :

- Rechute imminente – Définie comme satisfaisant l'un ou chacun des quatre critères suivants :
  - Échelle d'impression clinique globale d'amélioration (CGI-I)  $\geq 5$  (aggravation minime) associée à l'un des éléments suivants : une augmentation de n'importe lequel des éléments particuliers de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) suivants à un score  $> 4$  avec une augmentation absolue de l'élément en question de  $\geq 2$  depuis la randomisation : désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, méfiance, contenu de la pensée inhabituel ; ou encore, une augmentation de n'importe lequel des éléments particuliers de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) à un score  $> 4$  avec une augmentation absolue de  $\geq 4$  pour la combinaison des 4 éléments de l'échelle PANSS depuis la randomisation.
  - Hospitalisation (y compris les programmes d'hospitalisation partielle) à la suite d'une aggravation des symptômes psychotiques, à l'exception des hospitalisations pour raison psychosociale.
  - Échelle d'impression clinique globale de sévérité de la suicidabilité (CGI-SS) avec, pour la partie 1, un score de 4 (suicidabilité sévère) ou de 5 (tentative de suicide) et pour la partie 2, un score de 6 (aggravation sévère) ou de 7 (aggravation très sévère).
  - Comportement violent se traduisant par une automutilation cliniquement, des blessures envers autrui ou des dommages matériels pertinents.
- Suicidabilité – Définie étant comme le signalement d'idées ou de comportements suicidaires. Elle a été évaluée selon l'échelle CGI-SS, l'évaluation Columbia-Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) et l'échelle Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- Rémission – Patients ayant atteint et maintenu un score  $\leq 3$  pendant six mois pour chacun des éléments particuliers de l'échelle PANSS suivants : idées délirantes, contenu de la pensée inhabituel, comportement hallucinatoire, désorganisation conceptuelle, maniérismes/gesticulation, affectivité, retrait social et manque de spontanéité.
- PANSS – Instrument d'évaluation des symptômes de la schizophrénie comprenant 30 éléments évalués par un clinicien et divisé en trois sous-échelles (positif, négatif et psychopathologie générale).
- Échelle d'impression clinique globale de sévérité (CGI-S) – mesure la sévérité pathologique globale à l'aide d'une évaluation de la maladie du patient sur une échelle de sept points allant de 1 (aucun symptôme) à 7 (très sévère).
- CGI-I – Mesure l'amélioration globale par rapport à des valeurs de départ sur une échelle de sept points allant de 1 (amélioration significative) à 7 (aggravation significative).
- Performance personnelle et sociale (PPS) – échelle utilisée par le clinicien pour mesurer le fonctionnement individuel et social dans quatre domaines : activités socialement utiles (p. ex., travail et études), relations personnelles et sociales, autogestion de la santé et comportements inquiétants et agressifs. Les scores vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant un fonctionnement satisfaisant.
- Effets indésirables graves, nombre total d'effets indésirables et abandons en raison d'effets indésirables.

Le résultat primaire de l'étude 246 était le délai de rechute imminente et le résultat secondaire clé était le taux de rechute imminente. Le résultat primaire de l'étude 247 était le taux de rechute imminente et le résultat secondaire clé était le délai de rechute imminente.

### **Efficacité**

- Le taux de rechute imminente dans l'étude 246 était statistiquement significativement plus faible ( $P < 0,0001$ ) chez le groupe recevant l'aripiprazole AP comparativement au groupe recevant le placebo, à la fois dans l'analyse intermédiaire (9,6 % contre 36,8 %) et l'analyse finale (10,0 % contre 39,6 %).
- Le taux de rechute imminente de l'étude 247 au terme de la semaine 26 était de 7,12 % chez le groupe recevant l'aripiprazole AP et 7,76 % chez le groupe recevant l'aripiprazole par voie orale. La différence entre les groupes était de -0,64 % (IC à 95 % de -5,26 à 3,99), ce démontre la non-infériorité de l'aripiprazole AP par rapport à l'aripiprazole par voie orale.
- Les analyses intermédiaires et finales de l'étude 246 ont démontré que le délai de rechute imminente était statistiquement significativement réduit chez les patients traités par placebo par rapport aux patients traités par l'aripiprazole AP ( $P < 0,0001$ ). Dans l'étude 247, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'aripiprazole AP et l'aripiprazole par voie orale quant au délai de rechute ( $P = 0,99$ ). Les rapports de risque comparatifs dans les études 246 et 247 ont été signalés comme suit :
  - Aripiprazole AP contre placebo : 4,72 (IC à 95 % 2,81 à 7,94) dans l'analyse intermédiaire et 5,03 (IC à 95 % de 3,15 à 8,02) dans l'analyse finale.
  - Aripiprazole AP contre aripiprazole par voie orale : 0,99 (IC à 95 % de 0,55 à 1,80).
- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de rémission entre l'aripiprazole AP et le placebo dans l'étude 246 ou l'aripiprazole AP et l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247 :
  - Aripiprazole AP contre placebo : 52,9 % contre 38,7 % ;  $P = 0,1756$ .
  - Aripiprazole AP contre aripiprazole par voie orale : 48,8 % contre 53,2 % ;  $P = 0,37$ .
- Le taux de réponse était statistiquement significativement plus élevé avec l'aripiprazole AP comparativement au placebo dans l'étude 246. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'aripiprazole AP et l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247 :
  - Aripiprazole AP contre placebo : 87,6 % contre 56,0 % ;  $P < 0,0001$ .
  - Aripiprazole AP contre aripiprazole par voie orale : 89,8 % contre 89,4 % ;  $P = 0,88$ .
- L'aripiprazole AP a démontré une amélioration statistiquement significative du score total de l'échelle PANSS par rapport au placebo dans l'étude 246 et à l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247. Les différences moyennes de la variation des valeurs de départ étaient comme suit :
  - Aripiprazole AP contre placebo : -10,11 (IC à 95 % de -12,68 à -7,54) ;  $P < 0,0001$ .
  - Aripiprazole AP contre aripiprazole par voie orale : -2,24 (IC à 95 % de -4,23 à -0,25) ;  $P = 0,0272$ .
- L'aripiprazole AP a démontré une amélioration statistiquement significative du score de l'échelle CGI-S par rapport au placebo dans l'étude 246 et à l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247. Les différences moyennes de la variation des valeurs de départ pour l'échelle CGI-S étaient comme suit :
  - Aripiprazole AP contre placebo : -0,52 (IC à 95 % de -0,70 à -0,35) ;  $P < 0,0001$ .
  - Aripiprazole AP contre aripiprazole par voie orale : -0,17 (IC à 95 % de -0,31 à -0,04) ;  $P = 0,0123$ .

- La proportion de participants ayant subi un évènement lié à l'idéation suicidaire/suicide a été signalée comme suit : 2,6 % pour l'aripiprazole AP et 0 % pour le placebo dans l'étude 246 ; 3,5 % pour l'aripiprazole AP et 3,2 % pour l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247.
- On note une détérioration statistiquement significativement plus élevée des scores totaux de la PPS chez le groupe recevant le placebo (-6,20) par rapport au groupe recevant l'aripiprazole AP (-1,74) dans l'étude 246 ( $P = 0,0002$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'aripiprazole AP et l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247.

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

- La proportion de patients qui ont manifesté au moins un effet indésirable grave a été signalée comme suit :
  - Étude 246 : 4,1 % pour l'aripiprazole AP et 6,7 % pour le placebo.
  - Étude 247 : 5,7 % pour l'aripiprazole AP et 5,6 % pour l'aripiprazole par voie orale.
- La proportion de patients qui ont manifesté au moins un effet indésirable a été signalée comme suit :
  - Étude 246 : 63,2 % pour l'aripiprazole AP et 61,9 % pour le placebo.
  - Étude 247 : 82,6 % pour l'aripiprazole AP et 82,1 % pour l'aripiprazole par voie orale.
- L'akathisie, la douleur au site d'injection et les infections étaient plus fréquentes avec l'aripiprazole AP par rapport à l'aripiprazole par voie orale dans l'étude 247.
- La proportion de patients qui ont abandonné les études à la suite d'évènements indésirables était comme suit :
  - Étude 246 : 4,1 % pour l'aripiprazole AP et 9,7 % pour le placebo.
  - Étude 247 : 4,9 % pour l'aripiprazole AP et 4,5 % pour l'aripiprazole par voie orale.

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a fourni une analyse cout-minimisation réalisée sur une période de deux ans et comparant l'aripiprazole AP (300 ou 400 mg toutes les quatre semaines) à la palipéridone AP (50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg toutes les quatre semaines) et à la rispéridone AP (12,5 mg, 25 mg, 37.5 mg ou 50 mg toutes les deux semaines) chez les patients adultes atteints de schizophrénie. L'hypothèse d'une efficacité, d'une innocuité et d'une tolérabilité cliniques similaires reposait sur une métaanalyse en réseau (MAR) inédite financée par le fabricant, laquelle a comparé l'aripiprazole AP avec la rispéridone AP, la palipéridone AP, l'olanzapine AP, l'halopéridol AP, la rispéridone par voie orale et l'aripiprazole par voie orale. Les couts inclus dans l'analyse représentaient les frais des médicaments, de la dose de charge et d'administration.

Le PCEM a noté un certain nombre de limitations importantes dans l'analyse du fabricant :

- Une incertitude quant à la similitude clinique et l'équivalence posologique de l'aripiprazole AP par rapport à la palipéridone AP ou à la rispéridone AP. L'analyse d'utilisation effectuée par le fabricant et le PCEM a révélé une dose moyenne pondérée pour la palipéridone AP d'environ 115 mg, ce qui diffère de la dose moyenne pondérée d'environ 83 mg figurant dans l'étude portant sur la palipéridone AP incluse dans la MAR.
- Une absence de médicaments antipsychotiques atypiques oraux comme comparateurs malgré la population de patients stabilisés indiquée.
- Une incertitude quant aux sources de données et hypothèses utilisées dans l'analyse de sensibilité multivariée réelle.



Au prix indiqué de 456,18 \$ par 300 mg ou par flacon à usage unique de 400 mg, l'aripiprazole AP (16,29 \$ par jour) est considérablement plus onéreuse que les antipsychotiques oraux, y compris l'aripiprazole par voie orale (de 4,13 \$ à 4,88 \$ par jour), ainsi que les antipsychotiques typiques à action prolongée (de 0,30 \$ à 2,89 \$ par jour), mais elle est toutefois moins coûteuse que la palipéridone AP aux doses recommandées (75 mg toutes les quatre semaines, 17,03 \$ par jour) et la rispéridone AP (37,5 mg toutes les deux semaines, 17,48 \$ par jour). L'aripiprazole AP restait plus rentable que la palipéridone AP lorsque plusieurs estimations de l'utilisation réelle de la rispéridone ont été explorées.

### Autres sujets de discussion :

- L'état des patients des études 246 et 247 a été stabilisé avec l'aripiprazole par voie orale avant la randomisation, par conséquent, on ignore si les résultats des études sont généralisables sur une plus large population de patients atteints de schizophrénie (p. ex., les patients dont la maladie est stabilisée avec d'autres antipsychotiques atypiques).
- La MAR du fabricant indique que l'aripiprazole AP présentait une efficacité similaire aux autres antipsychotiques AP. Au vu des limitations importantes de cette analyse, il est toutefois difficile de tirer des conclusions.
- L'inscription des médicaments antipsychotiques AP varie selon les régimes d'assurance médicaments participants au PCEM.

### Lacunes de la recherche :

- Il n'y a aucune preuve directe comparant l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole AP à celles des autres médicaments antipsychotiques AP sur le marché.
- Les données sur les résultats de la qualité de vie des patients sont insuffisantes.

### Membres du CCEM :

Dr<sup>e</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 19 novembre 2014

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par

## ***Programme commun d'évaluation des médicaments***

les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

Les recommandations du CCEM ou compte rendu de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM — 19 novembre 2014

Avis de recommandation finale — le 19 décembre 2014

© ACMTS 2014

Page 7 de 7