



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

ARIPIPRAZOLE

(Abilify – Bristol-Myers Squibb Canada)

Indication : Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'aripiprazole ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

D'après une étude méthodique de l'ACMTS de 12 essais comparatifs et randomisés, les critères d'évaluation de l'efficacité tels que l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) ont été similaires entre l'aripiprazole et des agents antipsychotiques moins coûteux. Le coût moyen de traitement par jour avec l'aripiprazole est plus élevé que celui de la rispéridone et de la plupart des autres agents antipsychotiques.

À souligner :

1. D'après un examen des données probantes cliniques disponibles, le Comité est d'avis qu'une réduction du prix de ce médicament rendrait une recommandation « ajouter à la liste » ou « ajouter à la liste avec critères/ sous certaines conditions » plus probable.
2. Le Comité estime que l'usage hors AMM des agents antipsychotiques est courant dans le traitement de l'agitation et des problèmes de comportement chez le patient âgé atteint de démence. D'ailleurs, des préoccupations ont été soulevées quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement de ces patients par les agents antipsychotiques.

Contexte :

L'aripiprazole est indiqué par Santé Canada pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés et c'est cette indication qui fait l'objet de la présente recommandation. L'aripiprazole est également indiqué par Santé Canada pour le traitement en phase aiguë des épisodes maniques et des épisodes mixtes du trouble bipolaire I. On croit que l'aripiprazole a un effet agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et un effet agoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A.

La posologie initiale recommandée de l'aripiprazole par Santé Canada est de 10 mg à 15 mg une fois par jour avec une dose maximale journalière de 30 mg. Il est disponible en comprimés de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et de 30 mg.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu sur l'aripiprazole et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM a compris 12 ECR à double insu évaluant l'aripiprazole et d'autres agents antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie et des troubles apparentés (N = 4 837) :

Tableau 1. Essais sur l'aripiprazole compris dans l'étude méthodique du PCEM

Comparateur(s)	Conception de l'étude	N	Durée
Placébo, Halopéridol	Supériorité contre placebo	103	4 semaines
Placébo, Halopéridol	Supériorité contre placebo	307	4 semaines
Placébo, Halopéridol	Supériorité contre placebo	414	4 semaines
Halopéridol	Supériorité contre thérapie active (deux études combinées)	1 294	52 semaines
Olanzapine	Supériorité contre thérapie active	703	52 semaines
Olanzapine	Supériorité contre thérapie active	566	28 semaines
Olanzapine	Supériorité contre thérapie active	173	16 semaines
Olanzapine	Supériorité contre thérapie active	317	26 semaines
Placébo, Risperidone	Supériorité contre placebo	404	4 semaines
Ziprasidone	Non-infériorité	256	4 semaines
Perphénazine	Supériorité contre thérapie active	300	6 semaines

Tandis que les doses d'aripiprazole et des comparateurs ont varié d'un essai à un autre, les doses évaluées ont été représentatives de celles utilisées dans la pratique clinique.

La plupart des patients recrutés était atteint de schizophrénie chronique et faisait une rechute aiguë. Neuf essais ont exigé que le patient fasse une rechute aiguë et/ou qu'il soit hospitalisé au moment du recrutement. Sept essais ont demandé au patient d'avoir été en milieu externe pendant au moins trois mois durant l'année précédant. Un essai a uniquement recruté des patients n'ayant pas obtenu un soulagement adéquat des symptômes malgré deux périodes de traitement de six semaines avec des agents antipsychotiques à doses suffisantes durant les deux années précédant l'étude.

Les critères d'inclusion des essais et les caractéristiques de départ laissent penser que les patients souffraient d'une forme modérément grave de la maladie. Dans trois essais, l'âge moyen a varié entre 32 et 43 ans et le nombre moyen d'hospitalisations précédentes entre six et 12. Dans les quatre essais ayant recruté une population mixte de patients atteints de schizophrénie et de troubles schizo-affectifs, la majorité des patients souffrait de schizophrénie. Les scores moyens sur le Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ont varié entre 80 et 100. Les scores de départ sur l'échelle Clinical Global Impressions–Severity (CGI-S) ont varié entre 2,9 et 4,9. Dans tous les essais, il y avait un pourcentage élevé de retraits allant de 21 % à 72 %. Le retrait d'un pourcentage élevé de patients et le fait de reporter la dernière observation en cas de données manquantes sont courants avec les études sur la schizophrénie mais ils fragilisent la solidité des résultats provenant de ces ECR.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de neuf essais était la variation par rapport au départ des scores PANSS, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), CGI-Improvement (CGI-I) ou CGI-S. Dans trois essais, la variation du poids corporel était un critère de jugement principal tandis que l'abandon toutes causes confondues l'était dans un autre essai. Certains essais avaient plusieurs critères de jugement principaux.

Les échelles PANSS et BPRS évaluent la sévérité de la schizophrénie. L'échelle CGI évalue la sévérité générale et la réponse au traitement des troubles mentaux et a un rapport avec le PANSS. Une réduction absolue de 15 points du score global PANSS correspond à une amélioration minimale sur l'échelle CGI-I et à une réduction d'un niveau de sévérité sur l'échelle CGI-S.

Le Comité a commenté sur d'autres critères qui ont été définis a priori dans le protocole d'étude méthode du PCEM y compris la rechute, la qualité de vie, la mortalité et les effets indésirables graves. Deux des 12 études ont évalué la qualité de vie, mais seulement une en a rapporté les résultats.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans les quatre essais ayant comparé l'aripiprazole au placebo, on a observé des améliorations statistiquement significatives des scores globaux des échelles PANSS et CGI-S en faveur de l'aripiprazole. Des améliorations similaires ont également été constatées pour l'halopéridol et la rispéridone contre placebo dans ces essais.
- Dans deux essais contre comparateur actif, il n'y avait aucune différence statistiquement significative au niveau du score global PANSS entre l'aripiprazole et l'halopéridol ou la perphénazine. Dans deux essais contre comparateur actif évaluant l'olanzapine, des améliorations statistiquement significatives des scores global PANSS ont été observées pour l'olanzapine par rapport à l'aripiprazole, mais l'amélioration était moins de 15 points dans les deux essais et l'importance clinique de ces résultats est incertaine. Les scores BPRS ont généralement été mis en corrélation avec les scores PANSS.
- Dans un essai, l'aripiprazole était non inférieur à la ziprasidone au niveau de la variation du score CGI-S mais non pas au niveau de la variation du score BPRS.
- Une analyse commune de deux essais de grande envergure a vu un nombre inférieur de retraits dans les groupes sous aripiprazole par rapport à l'halopéridol. Aucun autre essai n'a constaté un nombre inférieur et significatif de retraits en faveur de l'aripiprazole par rapport aux thérapies actives.
- L'unique étude qui a rapporté la qualité de vie n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre l'aripiprazole et la perphénazine.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans toutes les études, le nombre d'effets indésirables graves, d'effets indésirables et de retraits était similaire entre les groupes de traitements.
- Dans trois des quatre essais, le nombre de patients ayant vu une augmentation de poids de plus de 7 % par rapport au placebo et à l'olanzapine était statistiquement inférieur avec l'aripiprazole. Les patients sous aripiprazole ont vu une prise de poids d'environ 4 kg de moins par rapport à l'olanzapine dans quatre essais. L'aripiprazole a eu un effet similaire sur le poids que la rispéridone, la ziprasidone, l'halopéridol et la pérphénazine.

Coût et rapport coût efficacité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité sur l'adulte atteint de schizophrénie n'ayant pas répondu au traitement après avoir initié un agent antipsychotique atypique (rispéridone, ziprasidone ou quétiapine) et qui a dû prendre un autre traitement antipsychotique atypique en raison du manque d'efficacité, d'une réponse inadéquate ou d'intolérance (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, quétiapine et ziprasidone). Étant donné que l'on a constaté une efficacité similaire entre l'aripiprazole et les comparateurs dans les essais cliniques comparatifs directs compris dans l'étude méthodique du PCEM, le Comité a focalisé sur les coûts de l'aripiprazole et des comparateurs. Le coût moyen de traitement par jour avec l'aripiprazole 15 mg (4,50 \$) est inférieur à celui de l'olanzapine 15 mg (7,59 \$) mais supérieur à celui de la rispéridone 3 mg (1,44 \$), de la ziprasidone 80 mg (4,06 \$) et de la quétiapine 600 mg (4,25 \$).

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a commenté sur le remboursement de l'aripiprazole pour les patients n'ayant pas réussi un traitement avec des agents antipsychotiques moins coûteux en raison d'une contre-indication, de l'intolérance ou de l'absence de réponse, en cas d'une réduction du prix de l'aripiprazole.
- Le Comité a pris en compte le fait que le mécanisme d'action de l'aripiprazole diffère de celui des autres agents antipsychotiques avec son effet agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques D2, mais a souligné l'absence de données probantes indiquant que ce mécanisme est associé à des avantages cliniques significatifs.
- Le Comité a noté que les profils d'effets indésirables peuvent varier d'un agent antipsychotique à un autre mais que leur efficacité semble similaire.
- On a constaté que dans les ECR il n'y avait aucune tendance évidente au niveau de la relation dose-effet pour les différentes doses recommandées d'aripiprazole (10 mg, 15 mg et 30 mg) par rapport au placebo et la monographie approuvée par Santé Canada indique les essais cliniques n'ont pas mis en évidence l'efficacité supérieure du médicament à des doses de plus de 10 mg/jour.
- Le Comité estime que davantage de données sur la qualité de vie des patients sous aripiprazole aurait fourni de l'information importante sur les effets de l'aripiprazole.
- Les renseignements disponibles étaient limités au sujet de l'hyperlipidémie nécessitant un traitement, le diabète nécessitant un traitement et les abandons en raison d'hyperprolactinémie.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Kelly Zarnke, Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.