

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 novembre 2014

LATUDA 18,5 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927887130)

LATUDA 37 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927887369)

LATUDA 74 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927887420)

Laboratoire TAKEDA

DCI	lurasidone
Code ATC	N05AE05 (antipsychotique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Latuda est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte de plus de 18 ans. »

SMR	Le Service Médical Rendu par la spécialité LATUDA est important dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte de plus de 18 ans.
ASMR	LATUDA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	21/03/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	N N05 N05A N05AE05	Système nerveux Psycholeptiques Antipsychotiques Lurasidone
--------------------	-----------------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement de LATUDA, un nouvel antipsychotique par voie orale dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LATUDA est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte de plus de 18 ans. »

04 POSOLOGIE

« La dose initiale de lurasidone recommandée est de 37 mg une fois par jour. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire.

LATUDA est efficace à des doses comprises entre 37 mg et 148 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose doit être décidée en fonction du jugement du médecin et de la réponse clinique observée.

La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 148 mg. »

Les comprimés de LATUDA sont à prendre avec un repas.

NB : la lurasidone est métabolisée principalement par le CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. bocéprevir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprevir, téliithromycine, voriconazole) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) est contre-indiquée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui se caractérise par la présence, à des degrés divers, de délires, hallucinations, désorganisation de la pensée et appauvrissement psychique.

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de LATUDA sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie :

- Dix-huit antipsychotiques par voie orale (6 de seconde génération et 12 de première génération) (cf. tableau 1) ;
- Huit antipsychotiques par voie injectable dans le traitement d'entretien de la schizophrénie (cf. tableau 2).

Tableau 1. Antipsychotiques par voie orale indiqués dans le traitement de la schizophrénie

Nom (DCI)	Laboratoire	Date du dernier avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
Antipsychotiques de seconde génération					
XEROQUEL (quétiapine LP)	Astra-Zeneca	30/11/2011 et 14/03/2012 (réévaluation)	Important	ASMR III dans la prise en charge	Oui (SS / Coll)
ABILIFY (aripiprazole)	Otsuka				
RISPERDAL, RISPERDALORO et génériques (rispéridone)	Jannsen Cilag				
SOLIAN et génériques (amisulpiride)	Sanofi				
LEPONEX et génériques ^s (clozapine)	Novartis	11/04/2012 (RI)			
ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB (olanzapine)	Lilly				
Antipsychotiques de première génération					
LOXAPAC (loxapine)	Eisai	07/11/2012 (RI)	Important	Non évalué	Oui (SS / Coll)
HALDOL et génériques (halopéridol)	Janssen Cilag				
ORAP (pimozide)					
FLUANXOL (flupentixol)	Lundbeck				
CLOPIXOL (zuclopenthixol)					
TERCIAN (cyamémazine)	Sanofi				
LARGACTIL (chlorpromazine)					
MODITEN (fluphénazine)					
NOZINAN (lévomépromazine)					
PIPORTIL (pipotiazine)					
NEULEPTIL (propériciazine)					
DOGMATIL et génériques (sulpiride)					

^s indication en seconde intention chez les patients résistants au traitement ou présentant des effets indésirables neurologiques sévères avec les autres antipsychotiques ; RI : renouvellement d'inscription

Tableau 2. Antipsychotiques par voie injectable indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie

Nom (DCI)	Laboratoire	Date du dernier avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
Antipsychotiques de seconde génération					
ABILIFY MAINTENA (aripiprazole)	Otsuka	23/04/2014 (inscription)	Important	ASMR V	En cours
XEPLION (palipéridone palmitate)	Janssen Cilag	01/02/2012 (inscription)		ASMR V	Oui (SS / Coll)

RISPERDALCONSTA LP (rispéridone)		19/02/2014 (RI)		ASMR IV	
ZYPADHERA (olanzapine)	Lilly	23/09/2009 (inscription)	Modéré	ASMR V	Oui (Coll)
Antipsychotiques de première génération					
FLUANXOL LP (flupentixol)	Lundbeck	07/11/2012 (RI)	Important	Non évalué	Oui (SS / Coll)
HALDOL DECANOAS (halopéridol)	Janssen Cilag				
MODECATE (fluphénazine)	Sanofi Aventis	23/03/2012 (RI)			
PIPORTIL (pipotiazine)	Sanofi Aventis	11/04/2012 (RI)			

RI : renouvellement d'inscription

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LATUDA sont les antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'efficacité de LATUDA a été évaluée au cours de 6 études contrôlées :

- trois études à court terme (6 semaines) versus placebo dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie :
 - o PEARL 1 (D1050229),
 - o PEARL 2 (D1050231),
 - o PEARL 3 (D1050233).
- trois études de 7 à 12 mois dans le traitement d'entretien de la schizophrénie :
 - o une étude versus placebo (D105238),
 - o une étude de non-infériorité versus rispéridone (D105237),
 - o une étude de non-infériorité versus quétiapine LP chez les patients ayant participé à l'étude PEARL 3 (D1050234).

Les études suivantes ne seront pas détaillées dans l'avis :

- les phases d'extension non comparatives des études PEARL 1 et 2 (D1050229 et D1050231) et de l'étude D105237 ;
- une étude de « switch » en ouvert en relais d'autres antipsychotiques d'une durée de six semaines suivie d'une phase d'extension de 24 semaines¹.

Dans les études cliniques, les doses de lurasidone sont exprimées en chlorhydrate de lurasidone (20, 40, 80, 120 et 160 mg de chlorhydrate de lurasidone correspondant à 18,5, 37, 74, 111 et 148 mg de principe actif lurasidone).

7.1.1 Traitement des épisodes aigus de schizophrénie

7.1.1.1 Méthodologie des études versus placebo

Les études PEARL 1, PEARL 2 et PEARL 3 sont des études multicentriques, randomisées, en double aveugle de supériorité versus placebo.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la lurasidone comparativement au placebo dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie.

Les sujets inclus étaient notamment :

- des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an avec une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques associée à une aggravation prononcée de leur état fonctionnel ou hospitalisés pour cette exacerbation ;
- ayant un score total PANSS² à l'inclusion ≥ 80 avec un score ≥ 4 (modéré) sur au moins deux des 5 items suivants : délire, désorganisation conceptuelle, hallucinations, pensées de nature inhabituelle et hostilité ;
- ayant un score CGI-S³ ≥ 4 .

Les études PEARL se sont déroulées en 3 phases :

¹ McEvoy JP et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. J Clin Psychiatry. 2013 Feb;74(2):170-9.

² L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comporte 30 items, cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère), répartis en 3 groupes : 7 items font partie d'une échelle positive, 7 autres d'une échelle négative, les 16 restants constituent une échelle de psychopathologie générale.

³ L'échelle CGI-S (Clinical Global Impression–Severity) est cotée de 1 (non malade) à 7 (parmi les patients les plus malades). Cette échelle permet une évaluation globale du patient à un moment donné.

- une phase de sélection de 14 jours,
- une phase de « wash out » de 3 à 7 jours pendant laquelle les patients ne recevaient plus d'antipsychotique,
- une phase de traitement en double aveugle de 6 semaines au cours de laquelle l'hospitalisation des patients était obligatoire au moins les 3 premières semaines.

Les sujets étaient randomisés en 4 bras de traitement. Plusieurs doses fixes de lurasidone comprises entre 40 mg/jour (PEARL 1 ET 2) et 160 mg/jour (PEARL 3) ont été évaluées (cf. tableau 3). Les études PEARL 2 et 3 incluaient un bras contrôle actif traité par olanzapine (PEARL 2) ou quétiapine LP (PEARL 3).

Tableau 3. Bras de traitement des études PEARL

Etude	Traitements étudiés
PEARL 1	- lurasidone 40 mg/ jour (dose fixe) - lurasidone 80 mg/ jour (dose fixe) - lurasidone 120 mg/jour (dose fixe) après trois jours de traitement par lurasidone 80 mg/jour - placebo
PEARL 2	- lurasidone 40 mg/ jour (dose fixe) - lurasidone 120 mg/jour (dose fixe) - placebo - bras contrôle traité par l'olanzapine à la dose de 15 mg/jour (dose fixe) après 7 jours de traitement sous la dose de 10 mg/jour.
PEARL 3	- lurasidone 80 mg/ jour (dose fixe) - lurasidone 160 mg/jour (dose fixe) après deux jours de traitement sous la lurasidone 120 mg/jour - placebo - bras contrôle traité par quétiapine LP 600 mg/jour (dose fixe) après deux jours de traitement sous quétiapine LP 300 mg/jour

Le critère de jugement principal de ces trois études était la variation du score PANSS entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement.

Il était prévu d'inclure 120 patients par groupe pour détecter une différence entre la lurasidone 40, 80, 120/160 mg/jour et le placebo respectivement de 6,8, 8,0 et 10,0 points sur le score PANSS à 6 semaines avec une puissance > 80 % (ces différences étaient basées sur les résultats des études de phase II D1050006 et D1050196).

7.1.1.2 Résultats

a) Etude PEARL 1⁴

Un total de 500 patients a été randomisé. Il y a eu 30 % à 33 % d'arrêts prématurés dans les bras lurasidone et 43 % dans le bras placebo. Le principal motif d'arrêt était une réponse clinique insuffisante (16, 6 et 15 % dans les groupes lurasidone 40 mg, 80 mg et 120 mg versus 25 % dans le groupe placebo).

La lurasidone a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à la dose de 80 mg mais pas à la dose de 40 mg ou 120 mg (cf. tableau 4).

⁴ Nasrallah HA et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. J Psychiatr Res. 2013;47:670-7.

Tableau 4. Variation du score PANSS total dans l'étude PEARL 1 (population ITT)

	Lurasidone 40 mg (N=121)	Lurasidone 80 mg (N=118)	Lurasidone 120 mg (N=123)	Placebo (N=124)
Score PANSS total moyen $\pm$ ET	96,6 $\pm$ 11,5	95,6 $\pm$ 10,2	95,8 $\pm$ 9,5	96,8 $\pm$ 11,1
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement				
Moyenne (ET)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	-17,0 (1,8)
IC95%	(-22,6 ; -15,7)	(-26,9 ; -19,9)	(-24,0 ; -17,1)	(-20,5 ; -13,6)
Différence versus placebo après 6 semaines				
Moyenne (ET)	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	
IC95%	(-7,0 ; 2,8)	(-11,3 ; -1,5)	(-8,4 ; 1,4)	
p	0,394	0,011	0,163	

Moyennes, ET, IC et valeurs p obtenus selon un modèle mixte avec mesures répétées (MMMR) avec une matrice de covariance non structurée, avec un effet fixe pour l'ensemble de centres, le temps, le score PANSS total à l'inclusion, le traitement et l'interaction traitement-temps

b) Etude PEARL 2

Un total de 478 patients a été randomisé. Il y a eu 36 % d'arrêts prématurés dans le bras lurasidone 40 mg, 45 % dans le bras lurasidone 120 mg, 32 % dans le bras olanzapine et 39 % dans le bras placebo. Le principal motif d'arrêt était une réponse clinique insuffisante et la survenue d'effets indésirables.

La lurasidone a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à la dose de 40 mg et 120 mg (cf. tableau 5).

L'olanzapine a également été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à 6 semaines. Aucune comparaison n'a été réalisée entre la lurasidone et l'olanzapine.

Tableau 5. Variation du score PANSS total dans l'étude PEARL 2 (population ITT)

	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)
Score PANSS total moyen $\pm$ ET	96,6 $\pm$ 10,7	97,9 $\pm$ 11,3	96,3 $\pm$ 12,2	95,8 $\pm$ 10,8
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement				
N	118	118	121	114
Moyenne (ET)	-25,7 (2,0)	-23,6 (2,1)	-28,7 (1,9)	-16,0 (2,1)
IC95%	(-29,6 ; -21,8)	(-27,8 ; -19,4)	(-32,4 ; -24,9)	(-20,1 ; -12,0)
Différence versus placebo après 6 semaines				-
Moyenne (ET)	-9,7 (2,9)	-7,5 (3,0)	-12,6 (2,8)	
IC95%	(-15,3 ; -4,1)	(-13,4 ; -1,7)	(-18,2 ; -7,1)	
p	<0,001	0,011	<0,001	

Moyennes, ET, IC et valeurs p obtenus selon un MMMR avec une matrice de covariance non structurée, avec un effet fixe pour l'ensemble de centres, le temps, le score PANSS total à l'inclusion, le traitement et l'interaction traitement-temps

c) Etude PEARL 3

Un total de 488 patients a été randomisé. Il y a eu 29 % d'arrêts prématurés dans le bras lurasidone 80 mg, 23 % dans le bras lurasidone 160 mg, 19 % dans le bras quétiapine LP et 39 % dans le bras placebo. Le principal motif d'arrêt était une réponse clinique insuffisante et la survenue d'effets indésirables.

La lurasidone a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à la dose de 80 mg et 160 mg (cf. tableau 6).

La quétiapine LP a également été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à 6 semaines. Aucune comparaison n'a été réalisée entre la lurasidone et la quétiapine.

Tableau 6. Variation du score PANSS total dans l'étude PEARL 3 (population ITT)

	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	QuétiapineLP 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)
Score PANSS total moyen ± ET	97,7 ± 9,7	97,5 ± 11,8	97,7 ± 10,2	96,6 ± 10,2
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement				
N	125	121	116	120
Moyenne (ET)	-22,2 (1,8)	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)	-10,3 (1,8)
IC 95 %	(-25,7 ; -18,7)	(-30,0 ; -23,0)	(-31,3 ; -24,2)	(-13,9 ; -6,7)
Différence versus placebo après 6 semaines				-
Moyenne (ET)	-11,9 (2,6)	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)	
IC 95 %	(-16,9 ; -6,9)	(-21,2 ; -11,2)	(-22,5 ; -12,4)	
p	<0,001	<0,001	0,001	

Moyennes, ET, IC et valeurs p obtenus selon un MMR avec une matrice de covariance non structurée, avec un effet fixe pour l'ensemble de centres, le temps, le score PANSS total à l'inclusion, le traitement et l'interaction traitement-temps

7.1.2 Traitement d'entretien de la schizophrénie

7.1.2.1 Etude d'arrêt de traitement

a) Méthodologie

L'étude D1050238 est une étude de type « arrêt de traitement » multicentrique, randomisée, en double aveugle de supériorité versus placebo d'une durée de 28 semaines.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la lurasidone en traitement d'entretien comparativement au placebo chez des patients atteints de schizophrénie.

Les sujets inclus étaient notamment :

- des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an,
- ayant eu au moins une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques au cours des deux années précédentes,
- ayant un score total PANSS² à l'inclusion ≥ 80 avec un score ≥ 4 (modéré) sur au moins deux des 5 items suivants délire, désorganisation conceptuelle, hallucinations, pensées de nature inhabituelle et hostilité ;
- ayant un score CGI-S³ ≥ 4.

Après une phase de stabilisation en ouvert de 12 à 24 semaines au cours de laquelle les patients étaient traités par de la lurasidone entre 40 et 80 mg/jour (dose flexible), les patients cliniquement stables étaient inclus dans une phase randomisée en double aveugle pour une durée maximale de 28 semaines puis dans une phase de suivi en ouvert de 12 semaines.

Les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio 1 : 1) :

- lurasidone (dose correspondant à la dernière dose reçue pendant la phase de stabilisation),
- placebo.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à première récurrence des symptômes psychotiques.

La récurrence des symptômes psychotiques était définie comme la présentation d'au moins un des signes suivants au cours de la phase en double aveugle :

- une aggravation ≥ 25 % du score PANSS total comparativement à la valeur à l'inclusion et de ≥ 1 point du score CGI-S,
- un score PANSS ≥ 5 sur les items suivants : hostilité ou non-coopération ou un score PANSS ≥ 5 sur au moins 2 des 4 items suivants : pensées de nature inhabituelle, délire, désorganisation conceptuelle, activité hallucinatoire,

- instauration d'un nouveau traitement antipsychotique, instauration ou augmentation de la dose d'un antidépresseur ou d'un thymorégulateur, augmentation des doses de lorazépam (ou équivalent) ≥ 2 mg/jour pendant au moins 3 jours, transfert dans une unité psychiatrique d'un niveau supérieur, instauration d'une électroconvulsivothérapie,
- réponse clinique insuffisante rapportée comme un événement indésirable,
- auto-agression délibérée ou comportement agressif répété,
- idée ou tentative active de suicide ou d'homicide,
- hospitalisation psychiatrique (volontaire ou involontaire) liée à une aggravation de la schizophrénie.

Un total de 610 patients devait être inclus dans la phase en ouvert afin de randomiser 244 patients dans la phase en double aveugle (2,5 fois moins le nombre de patients inclus dans la phase en ouvert), selon les hypothèses suivantes :

- un taux de récurrence de 30 % dans le groupe lurasidone et de 50 % dans le groupe placebo,
- 98 récurrences devaient être observées pour détecter une différence de 20 % entre les deux groupes de traitement à une puissance statistique de 90 % au cours de la phase en double aveugle.

b) Résultats

Au total, 676 patients ont été inclus dans la phase de stabilisation en ouvert. Parmi eux, 285 (42 %) ont répondu aux critères de stabilité clinique et ont été randomisés dans la phase double aveugle.

Selon la méthode de Kaplan-Meier, les patients traités par la lurasidone ont présenté une probabilité significativement plus faible de récurrence au cours des 7 mois de la phase double aveugle (42,2 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (51,2 %) (hazard ratio [HR] : 0,66 ; IC 95 % [0,45 à 0,98] ; $p = 0,041$; cf. figure 1 et tableau 7).

Figure 1 : Délai jusqu'à récurrence des symptômes psychotiques pendant la phase en double aveugle (méthode de Kaplan-Meier ; population ITT)

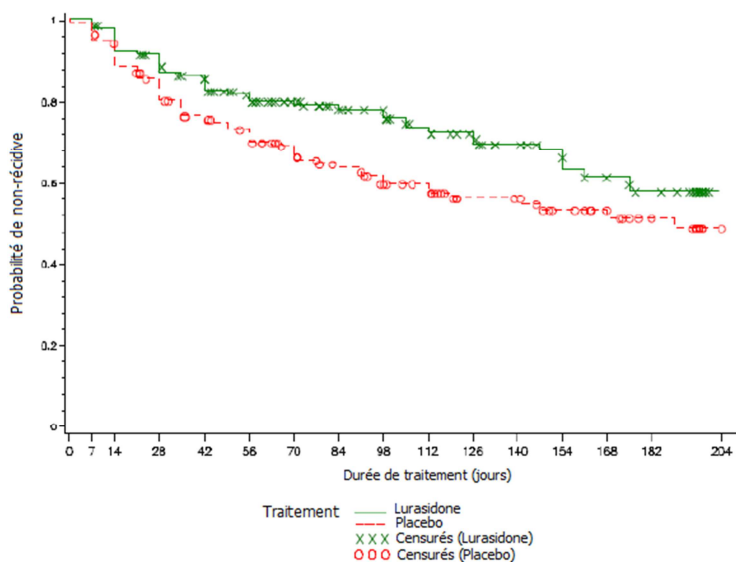


Tableau 7. Délai jusqu'à récurrence des symptômes psychotiques pendant la phase en double aveugle (population ITT)

	Lurasidone (N=144)	Placebo (N=141)
Patients ayant récidivé, n (%)	43 (29,9)	58 (41,1)
Délai médian jusqu'à récurrence (Kaplan-Meier)		
Délai (jours)	NE	192
IC 95 %	(174 ; NE)	(113 ; NE)
Probabilité de récurrence (Kaplan-Meier)		
A 1 mois	0,092	0,152
A 2 mois	0,183	0,284
A 3 mois	0,219	0,355
A 4 mois	0,265	0,404
A 5 mois	0,305	0,439
A 6 mois	0,387	0,468
A 7 mois	0,422	0,512
Test du log-rank		
p	0,039	
Modèle de Cox		
HR	0,66	
IC 95 %	(0,45 ; 0,98)	
p	0,041	

7.1.2.2 Etude versus rispéridone

a) Méthodologie

L'étude D1050237⁵ est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de non-infériorité versus rispéridone de 12 mois.

L'objectif principal était un objectif de tolérance.

L'évaluation de l'efficacité de la lurasidone comparativement à celle de la rispéridone dans le traitement d'entretien de la schizophrénie était un objectif secondaire.

Les sujets inclus étaient des adultes atteints de schizophrénie, cliniquement stables depuis au moins 8 semaines.

Le critère de jugement d'efficacité était le délai jusqu'à première récurrence des symptômes psychotiques.

La récurrence était définie comme la présentation d'au moins un des signes suivants :

- aggravation ≥ 30 % du score PANSS total depuis l'inclusion et score,
- CGI-S ≥ 3 ,
- ré-hospitalisation pour aggravation de la psychose,
- apparition d'idées suicidaires, d'homicide et/ou apparition de risques de préjudices envers le patient lui-même ou les autres.

Les sujets inclus ont été randomisés en deux groupes (ratio 2 : 1) :

- lurasidone 80 mg/jour pendant 7 jours puis ajustement possible entre 40 et 120 mg/jour ;
- rispéridone 2 mg/jour pendant 2 jours puis 4 mg/jour pendant 5 jours puis ajustement possible entre 2 et 6 mg/jour.

Le nombre de sujets nécessaires a été de 600 patients (400 dans le groupe lurasidone et 200 dans le groupe rispéridone) pour démontrer que la lurasidone était aussi efficace que la rispéridone sur la prévention des récurrences à un an avec une puissance de 85 % en utilisant une marge de non-infériorité de 1,6 pour la borne supérieure de l'IC à 95 % de l'HR.

⁵ Citrome L et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27:165-76.

b) Résultats

Un total de 629 patients a été randomisé. Il y a eu 65 % d'arrêts prématurés dans le bras lurasidone et 52 % dans le bras rispéridone. Les motifs principaux d'arrêts ont été le retrait de consentement et la survenue d'effets indésirables.

Selon l'analyse Kaplan-Meier, la probabilité de récurrence à 12 mois a été de 26,5 % dans le groupe lurasidone et de 21,0 % dans le groupe rispéridone (HR : 1,31 ; IC 95 % [0,87 à 1,97]).

Il n'a pas été possible de conclure à la non-infériorité de la lurasidone comparativement à la rispéridone. Selon les auteurs de l'étude, l'étude est non-conclusive compte-tenu du faible pourcentage de récurrence observé.

7.1.2.3 Etude d'extension de PEARL 3 versus quétiapine

a) Méthodologie

Les patients ayant terminé l'étude PEARL 3 ont été invités à participer à une phase d'extension en double aveugle de 12 mois (étude D1050234⁶).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la lurasidone comparativement à la quétiapine LP dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Le critère principal de jugement était le délai jusqu'à récurrence des symptômes psychotiques définie comme la première présentation d'un des signes suivants :

- aggravation de ≥ 30 % du score PANSS total comparativement à la valeur collectée à J42 de l'étude PEARL 3 et score CGI-S ≥ 3 ,
- ré-hospitalisation pour aggravation de la psychose,
- apparition d'idées suicidaires, d'homicide et/ou apparition de risques de préjudices envers le patient lui-même ou les autres.

La lurasidone était déclarée aussi efficace que la quétiapine LP dans la prévention des récurrences si la borne supérieure de l'IC à 95 % de l'HR de la lurasidone versus la quétiapine LP n'était pas plus élevée que la marge de non-infériorité de 1,93.

b) Résultats

Au total, 292 patients sur les 353 patients ayant terminé l'étude PEARL 3 ont été inclus dans l'étude d'extension (PEARL 3-extension). Il s'agissait de :

- 151 patients initialement traités par la lurasidone (80 mg ou 160 mg) dans l'étude PEARL 3 et poursuivant la lurasidone dans l'étude d'extension,
- 85 patients issus du bras quétiapine LP 600 mg et poursuivant le traitement par la quétiapine LP,
- 56 patients issus du bras placebo qui ont ensuite été traités par lurasidone.

Un ajustement des doses de lurasidone et de quétiapine était autorisé (40 à 160 mg/jour pour la lurasidone et 200 à 800 mg/jour pour la quétiapine).

Parmi les 292 patients inclus dans l'étude PEARL 3-extension, 140 ont terminé l'étude : 107 patients traités par la lurasidone et 33 par la quétiapine LP.

Selon l'analyse Kaplan-Meier, la probabilité de récurrence à 12 mois a été de 23,7 % dans le groupe lurasidone et de 33,6 % dans le groupe quétiapine LP (HR : 0,728 ; IC 95 % [0,410 à 1,295]).

La borne supérieure de l'IC étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie, la non-infériorité de la lurasidone a été démontrée versus la quétiapine LP dans la prévention des récurrences psychotiques.

⁶ Loebel A et al. Effectiveness of lurasidone versus quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res. 2013 Jun;147(1):95-102.

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études versus placebo à 6 semaines

Les données des 7 études cliniques versus placebo de phase 2 et 3 ont été groupées correspondant à un total de 2 594 patients dont 1 508 traités par la lurasidone⁷.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable lié au traitement a été de 44,8 % dans le groupe lurasidone et de 32,2 % dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la lurasidone ont été une akathisie, une somnolence et une sédation (cf. tableau 8).

Tableau 8. Incidence des effets indésirables liés au traitement rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par lurasidone dans les études cliniques versus placebo à 6 semaines*

	Placebo (N=708)	Lurasidone (N=1 508)	Olanzapine (N=122)	Quétiapine LP 600 mg (N=119)
Au moins un effet indésirable	228 (32,2)	675 (44,8)	67 (54,9)	45 (37,8)
Akathisie	19 (2,7)	184 (12,2)	9 (7,4)	2 (1,7)
Somnolence	19 (2,7)	119 (7,9)	11 (9,0)	15 (12,6)
Sédation	24 (3,4)	113 (7,5)	19 (15,6)	5 (4,2)
Nausées	26 (3,7)	109 (7,2)	5 (4,1)	4 (3,4)
Insomnie	29 (4,1)	79 (5,2)	6 (4,9)	3 (2,5)
Vomissements	26 (3,7)	75 (5,0)	2 (1,6)	4 (3,4)
Parkinsonisme	3 (0,4)	63 (4,2)	7 (5,7)	4 (3,4)
Vertiges	8 (1,1)	53 (3,5)	3 (2,5)	14 (11,8)
Dystonie	3 (0,4)	43 (2,9)	1 (0,8)	1 (0,8)
Tremblements	14 (2,0)	42 (2,8)	6 (4,9)	1 (0,8)
Dyspepsie	18 (2,5)	40 (2,7)	6 (4,9)	2 (1,7)
Agitation	14 (2,0)	37 (2,5)	1 (0,8)	3 (2,5)
Anxiété	14 (2,0)	38 (2,5)	4 (3,3)	0
Fatigue	11 (1,6)	33 (2,2)	2 (1,6)	0
Hypersécrétion salivaire	5 (0,7)	31 (2,1)	0	0
Rigidité musculo-squelettique	10 (1,4)	30 (2,0)	3 (2,5)	0

* Parmi ces 7 études cliniques, il y avait des bras ayant pour comparateur actif rispéridone et halopéridol. Les effets indésirables de ces groupes ne sont pas détaillés dans le tableau ci-dessus.

7.2.2 Données de tolérance issues des études à long terme

a) Etudes versus comparateurs actifs (D1050237 et D1050234)

Les données des études comparatives versus rispéridone (D1050237) et versus quétiapine LP (D1050234) ont été groupées (624 patients traités par la lurasidone).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la lurasidone étaient :

- une akathisie (13,6 % des patients traités par la lurasidone, 2,4 % et 8 % pour la quétiapine LP et la rispéridone),
- des nausées (13,3 % pour la lurasidone, 2,4 % et 11,1 % pour la quétiapine LP et la rispéridone),
- une insomnie (12,8 % pour la lurasidone, 9,4 % et 13,6 % pour la quétiapine LP et la rispéridone).

Une somnolence était rapportée chez 10,1 % des patients traités par lurasidone, 4,7 % chez ceux traités par quétiapine LP et 18,1 % chez ceux traités par rispéridone. Une sédation était rapportée chez 9,9 % des patients traités par lurasidone, 1,2 % chez ceux traités par quétiapine LP et 14,1 % chez ceux traités par rispéridone.

⁷ Les 7 études cliniques regroupent les études D1050006, D1050196, D1060049 de phase 2 et PEARL 1 (D1050229), PEARL 2 (D1050231), PEARL 3 (D1050233), D1001002 de phase 3. L'ensemble des patients inclus forment la population « P23STC » (Short Term Controlled studies).

b) Etude versus placebo (D1050238)

Dans l'étude D1050238 versus placebo (phase double aveugle), l'incidence des effets indésirables liés au traitement a été de 32,6 % dans le groupe lurasidone versus 25,5 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été similaires à ceux rapportés dans les études à court terme.

c) Phases d'extension en ouvert des études PEARL 1 et 2

Aucun effet indésirable inattendu n'a été mis en évidence au cours des phases d'extension des études PEARL 1 et 2.

7.2.3 Effets indésirables d'intérêt

a) Effets indésirables extrapyramidaux

Au cours des études cliniques⁸, 820 (25,6 %) patients ayant reçu de la lurasidone ont eu au moins un effet indésirable extrapyramidal.

Dans les études cliniques à court terme⁷, le pourcentage de patients avec un effet indésirable extrapyramidal a été de 9,2 % pour le placebo, 24,4 % pour la lurasidone, 23,0 % pour olanzapine, 7,6 % pour quétiapine LP et 27,7 % pour rispéridone.

Deux patients (< 0,1 %) traités par la lurasidone et inclus dans cette même population ont rapporté un syndrome malin des neuroleptiques.

b) Prise de poids et effets métaboliques

Au cours des études cliniques⁸, une prise de poids a été rapportée chez 134 patients (4,2 %) ayant reçu de la lurasidone.

Dans les études cliniques à court terme⁷, une prise de poids a été rapportée chez 12 patients (1,7 %) sous placebo, 33 patients (2,2 %) traités par lurasidone, 25 patients (20,5 %) pour olanzapine, 12 patients (10,1 %) pour quétiapine LP.

Dans l'étude D1050237, une prise de poids ≥ 7 % du poids initial à 12 mois a été observée chez 30 patients (7 %) traités par lurasidone versus 27 patients (14 %) traités par rispéridone.

Dans l'étude PEARL 3 et sa phase d'extension (D1050234), une prise de poids ≥ 7 % du poids initial a été observée chez 16 patients traités par lurasidone (12,2 %) versus 16 patients traités par quétiapine LP (21,9 %).

De rares cas de dyslipidémie et d'hyperglycémie (<1 % des sujets traités) ont été rapportés.

⁸ Données groupées de tolérance de 22 études cliniques contrôlées ou non incluant un total de 3 202 patients traités par lurasidone. L'étude D1050238 n'est pas incluse dans cette analyse.

07.3 Résumé & discussion

L'efficacité de la lurasidone dans le traitement des exacerbations de schizophrénie a été évaluée à 6 semaines au cours de 3 études cliniques de supériorité versus placebo (études PEARL 1, 2 et 3) :

- la lurasidone à des doses fixes comprises entre 40 mg et 160 mg/jour a été plus efficace que le placebo sur la diminution des symptômes psychotiques sur l'échelle PANSS dans les études PEARL 2 et 3 ;
- dans l'étude PEARL 1, l'efficacité de lurasidone comparativement au placebo a été démontrée pour la dose de 80 mg/jour mais pas pour les deux autres dosages étudiés 40 mg/jour et 120 mg/jour.

L'efficacité de la lurasidone dans la prévention des récurrences en traitement d'entretien de la schizophrénie a été évaluée au cours de trois études cliniques :

- dans une étude versus placebo « d'arrêt de traitement » d'une durée de 28 semaines, les patients traités par lurasidone ont eu une probabilité significativement plus faible de récurrence (42,2 %) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (51,2 %) (HR : 0,66 ; IC 95 % [0,45 à 0,98]) ;
- dans une étude de non-infériorité versus rispéridone de 12 mois, la probabilité de récurrence a été de 26,5 % dans le groupe lurasidone et de 21,0 % dans le groupe rispéridone (HR : 1,31 ; IC 95 % [0,87 à 1,97]). Il n'a pas été possible de conclure à la non-infériorité de la lurasidone comparativement à la rispéridone ;
- au cours de la phase d'extension de 12 mois de l'étude PEARL 3, la probabilité de récurrence a été de 23,6 % dans le groupe lurasidone et de 33,6 % dans le groupe quétiapine LP (HR : 0,728 ; IC 95 % [0,410 à 1,295]).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par lurasidone ont été une akathisie, une somnolence et une sédation.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{9,10,11}

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

LATUDA est une nouvelle alternative aux autres antipsychotiques oraux indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

⁹ Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44.

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf>

¹¹ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.
- ▶ LATUDA est un traitement symptomatique des exacerbations aiguës de schizophrénie et un traitement d'entretien en prévention des récives.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de LATUDA est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie.
 - ▶ Compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour les spécialités LATUDA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LATUDA est important.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LATUDA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

09.3 Population cible

Selon les données du régime général au 31/12/2012¹², le taux de prévalence des ALD pour schizophrénie ou autre trouble psychotique (code CIM-10 : F20 à F29) était de 462 pour 100 000 affiliés.

Extrapolé à la population française, le nombre de patients pris en charge en ALD pour une schizophrénie est estimé à environ 300 000 personnes.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

¹² Prévalence des ALD au 31/12/2012. Disponible en ligne : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/>