Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

REXULTI[MC]

Schizophrénie

Avis transmis au ministre en juillet 2020

Marque de commerce : Rexulti
Dénomination commune : Brexpiprazole
Fabricant : Otsuka Can
Forme : Comprimé
Teneurs : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Rexulti[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brexpiprazole agit comme un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et dopaminergiques D_2 et comme un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et adrénergiques $\alpha_{1B/2C}$. Cet antipsychotique atypique s'administre par voie orale et est indiqué, entre autres, « pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes ». D'autres d'antipsychotiques oraux et leurs versions génériques sont présentement inscrits sur les listes sans restriction, notamment l'aripiprazole (Abilify[MC]), l'olanzapine (Zyprexa[MC]), la quétiapine à action régulière et longue action (Seroquel[MC], Seroquel XR[MC]), la rispéridone (Risperdal[MC]) et la ziprasidone (Zeldox[MC]). Quant à la lurasidone (Latuda[MC]), elle est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation de Rexulti[MC] par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2017 Avis de refus – valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. Au Québec, environ 1 % de la population en est atteinte. La présentation et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de diminuer les symptômes psychotiques, réduire les hospitalisations, prévenir les rechutes et favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'adhésion au traitement et sur des mesures psychosociales mises en place. Un besoin de santé est présent afin d'avoir de nouveaux antipsychotiques oraux efficaces dont la posologie et le profil d'innocuité favorisent l'adhésion. La disponibilité d'une formulation injectable longue action constitue un avantage supplémentaire.

Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, basée sur les études BEACON (Kane 2015), VECTOR (Correll 2015), LIGHTHOUSE (Marder 2016, Marder 2020) et EQUATOR (Fleischhacker 2017), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brexpiprazole pour le traitement de la schizophrénie, principalement pour les motifs suivants :

- Les résultats des trois essais en phase aigüe montrent que le brexpiprazole est bien toléré, mais les données d'efficacité sont discordantes.
- La réduction des symptômes psychotiques sur l'échelle *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) n'a pas été jugée cliniquement significative.
- La durée de suivi de ces études est trop courte pour permettre d'évaluer l'effet du brexpiprazole sur les paramètres métaboliques.
- L'efficacité du brexpiprazole à maintenir une réponse clinique ne peut être reconnue, en raison de la faiblesse du devis de l'étude.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le brexpiprazole y répond.

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé les études BEACON, VECTOR, LIGHTHOUSE et EQUATOR. De plus, l'étude ZENITH (Forbes 2018) et une méta-analyse en réseau (Hunh 2019) ont été considérées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La méta-analyse en réseau de Pillinger (2020), qui compare l'effet de différents antipsychotiques sur les paramètres métaboliques, n'a pas été retenue. Bien que de bonne qualité méthodologique, la durée des études incluses a été jugée trop courte pour permettre une appréciation adéquate de l'effet du brexpiprazole sur les paramètres métaboliques.

Réévaluation des données

Comparaison avec placebo

L'étude LIGHTHOUSE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé en double insu et ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du brexpiprazole à celles du placebo chez les adultes atteints de schizophrénie. Elle inclut 468 adultes atteints de schizophrénie et hospitalisés, ayant antérieurement répondu à un traitement antipsychotique et ayant une exacerbation aigüe de leurs symptômes. Les patients hospitalisés depuis plus de 21 jours, ayant leur premier épisode psychotique, ayant d'autres comorbidités psychiatriques, étant résistants aux antipsychotiques, ayant des dyskinésies tardives ou de l'akathisie étaient exclus. Une dose quotidienne de brexpiprazole de 2 à 4 mg, de quétiapine XR de 400 à 800 mg ou un placebo était administrée pendant six semaines. La quétiapine XR est un traitement de référence actif inclus pour la validation de l'essai; aucune comparaison statistique avec le brexpiprazole n'est planifiée. Le paramètre d'évaluation principal est le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

changement par rapport à la valeur initiale sur l'échelle PANSS, une échelle reconnue et validée, après six semaines de traitement en utilisant la méthode *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM). Une analyse hiérarchisée est utilisée pour le contrôle concernant la multiplicité des analyses statistiques.

L'interprétation des résultats découlant de cette étude demeure inchangée par rapport à l'évaluation précédente. Les principaux éléments clés relevés demeurent les suivants :

- Cette publication ne présente pas les données du groupe quétiapine XR, ce qui constitue un biais de publication majeur.
- L'absence de comparaison statistiquement prévue au protocole entre le brexpiprazole et la quétiapine XR constitue une faiblesse importante puisque l'ampleur de l'effet est difficilement quantifiable. Une étude de non-infériorité aurait été réalisable.
- Bien que les doses utilisées soient adéquates, le choix de la quétiapine XR comme traitement de référence est critiqué. L'aripiprazole, la lurasidone ou la ziprasidone auraient été des choix plus adéquats.
- Les effets indésirables de la quétiapine XR, particulièrement la somnolence, ont pu compromettre le double insu.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion, bien que stricts, sont jugés adéquats puisqu'ils s'apparentent aux critères d'autres études en schizophrénie. La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception de l'exclusion des patients ayant des comorbidités physiques ou psychiatriques ainsi que des patients résistants aux traitements.

La dose moyenne quotidienne reçue au cours de l'étude est de 3,5 mg pour le brexpiprazole et de 674,4 mg pour la quétiapine XR. Pour le paramètre d'évaluation principal, la différence moyenne normalisée (Δ) entre le brexpiprazole et le placebo n'est pas statistiquement significative (Δ -4,1; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -8,2 à 0,1; p = 0,0560). Cependant, la quétiapine XR se distingue du placebo (Δ-8,0; IC95 % -12,2 à -3,9; p = 0,0002). Le plan d'analyse hiérarchisé s'arrête et les autres paramètres sont considérés comme exploratoires. Il s'agit donc d'une étude négative pour le brexpiprazole. Pour l'innocuité, il y a 24,7, 20,3 et 32,9 % d'abandon de traitement dans les groupes brexpiprazole, quétiapine XR et placebo, respectivement. Les principaux effets indésirables du brexpiprazole comparativement au placebo sont l'insomnie (8,7 % contre 6,2 %), les céphalées (5,3 % contre 6,8 %), l'akathisie (6,0% contre 2,5 %), la schizophrénie (6,0 % contre 9,3 %) et la prise de poids (5,3 % contre 3,7 %). Les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents avec le brexpiprazole (10,7 %) que le placebo (6,2 %), en particulier l'akathisie (6,7 % contre 3,1 %) et le parkinsonisme (4,0 % contre 0,6 %). Le gain de poids associé au brexpiprazole est de 1,6 kg, alors qu'il est de 0,5 kg pour le placebo. Il n'y a pas de changement cliniquement significatif pour les autres paramètres métaboliques évalués.

Les études BEACON et VECTOR ont des devis identiques. Il s'agit d'essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et réalisés en double insu, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brexpiprazole comparativement à celles du placebo chez les adultes atteints de schizophrénie. Elles incluent des patients de 18 à 65 ans hospitalisés, ayant une exacerbation aigüe de leurs symptômes psychotiques et ayant répondu antérieurement à un antipsychotique. Les patients étaient exclus s'ils avaient une schizophrénie résistante, un premier épisode psychotique, un autre diagnostic psychiatrique, de la dyskinésie tardive, de l'akathisie ou étaient hospitalisés depuis plus de 21 jours. Une dose uniquotidienne de brexpiprazole de 2 mg, de brexpiprazole de 4 mg ou un placebo était administrée pendant 6 semaines. Des doses de 0,25 mg ou 1 mg ont aussi été étudiées pour déterminer

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

la dose minimalement efficace dans les études VECTOR et BEACON, respectivement. Le paramètre d'évaluation principal est le changement par rapport à la valeur initiale sur l'échelle PANSS. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est le changement par rapport à la valeur initiale du *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S). Ces paramètres sont évalués après six semaines de traitement selon la méthode MMRM, avec un seuil de signification bilatérale de 0,05. Pour le contrôle relatif à la multiplicité des analyses statistiques, une séquence hiérarchisée a été utilisée. Il y a eu deux amendements significatifs du protocole, soit la modification de la méthode statistique de *last observation carried forward* (LOCF) à celle MMRM, à la demande des agences réglementaires, puis la modification de la méthode de contrôle concernant la multiplicité des analyses. Pour ce deuxième amendement, les agences réglementaires ont conclu que les résultats n'étaient pas affectés de façon significative par ce changement.

L'interprétation des résultats des études BEACON et VECTOR demeure inchangée par rapport à l'évaluation précédente. Pour l'étude BEACON, le changement par rapport à la valeur initiale du PANSS pour les doses combinées de brexpiprazole de 2 et 4 mg comparativement au placebo est statistiquement significatif ($p = 0,0093$). La différence pour le brexpiprazole 4 mg comparativement au placebo est également statistiquement significative (Δ -6,47; IC95 % -10,6 à -2,35; $p = 0,0022$). Ce n'est pas le cas de la différence entre le brexpiprazole 2 mg et le placebo (Δ -3,08; IC95 % -7,23 à 1,07; $p = 0,1448$). Par conséquent, la séquence d'analyse hiérarchisée s'arrête et les paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme exploratoires. Les principaux effets indésirables du brexpiprazole 2 mg, 4 mg et du placebo sont l'insomnie (13,4 % contre 15,2 % contre 14,7 %), les céphalées (10,8 % contre 10,3 % contre 14,7 %), la schizophrénie (4,3 % contre 5,4 % contre 9,8 %), l'agitation (8,6 % contre 7,1 % contre 7,1 %) et l'akathisie (4,8 % contre 6,5 % contre 7,1 %). Bien que les scores concernant les symptômes extrapyramidaux soient similaires entre les groupes, plus de médicaments antiparkinsoniens ont été administrés dans le groupe brexpiprazole 4 mg (10,9 %) que dans les groupes brexpiprazole 2 mg (6,5 %) et placebo (7,6 %). Le gain de poids associé au brexpiprazole varie de 1,52 à 1,89 kg, alors qu'il est de 0,35 kg pour le placebo. Une augmentation supérieure ou égale à 7 % du poids est observée chez 11,4 à 12,2 % des patients recevant du brexpiprazole et 3,9 % des patients recevant le placebo. Après six semaines de traitement, il n'y a pas de changement cliniquement significatif pour ce qui est des autres paramètres métaboliques.

Pour l'étude VECTOR, le changement par rapport à la valeur de base du PANSS pour les doses de brexpiprazole 2 et 4 mg combinées, comparativement au placebo, est statistiquement significatif ($p < 0,0001$). La différence concernant le brexpiprazole 2 mg (Δ -8,72; IC95 % -13,1 à -4,37; $p < 0,0001$) ou brexpiprazole 4 mg (Δ -7,64; IC95 % -12,0 à -3,30; $p = 0,0006$), comparativement au placebo, est statistiquement significative. Le changement par rapport à la valeur de base du CGI-S pour les doses combinées de brexpiprazole de 2 et 4 mg, comparativement au placebo, est statistiquement significatif ($p = 0,0006$). La variation du CGI-S est statistiquement significative pour le brexpiprazole 2 mg ($p = 0,006$) ou 4 mg ($p = 0,002$), comparativement au placebo. Des effets indésirables ont été ressentis chez 56,6, 56,7 et 62,0 % des patients dans les groupes brexpiprazole 2 mg, 4 mg et placebo, respectivement. Les principaux effets indésirables du brexpiprazole 2 mg, 4 mg et du placebo sont les céphalées (9,3 % contre 12,2 % contre 8,2 %), la schizophrénie (4,9 % contre 6,1 % contre 10,9 %), l'agitation (6,0 % contre 7,2 % contre 10,3 %), l'insomnie (8,8 % contre 8,3 % contre 9,8 %) et l'akathisie (4,4 % contre 7,2 % contre 2,2 %). Le gain de poids associé au brexpiprazole est de 1,28 à 1,45 kg, alors qu'il est de 0,42 kg pour le placebo. Une augmentation du poids supérieure ou égale à 7 % est observée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

chez 8,8 à 9,0 % des patients recevant du brexpiprazole et 4,4 % des patients recevant le placebo. Un syndrome métabolique s'est développé chez cinq patients recevant du brexpiprazole, comparativement à aucun dans le groupe placebo. Après six semaines de traitement, il n'y a pas de changement cliniquement significatif pour ce qui est des autres paramètres métaboliques.

L'essai EQUATOR est une étude multicentrique à répartition aléatoire et réalisée en double insu, qui a pour but d'évaluer le taux de rechute chez les répondants comparativement au placebo sur 52 semaines. Cet essai n'a pas été réexaminé, les experts étant en accord avec les constats antérieurs. De plus, la schizophrénie étant une maladie chronique, le passage au placebo des répondants au traitement augmente inévitablement le risque de rechute. Il est impossible de savoir si la différence du taux de rechute observée entre le brexpiprazole et le placebo est attribuable à la maladie elle-même ou à l'efficacité du traitement. Ainsi, l'efficacité à long terme du traitement ne peut être réellement démontrée avec cette étude.

Étude non comparative

L'étude ZENITH est un essai de phase III, multicentrique et à devis ouvert, ayant pour but d'évaluer l'innocuité à long terme du brexpiprazole chez les adultes atteints de schizophrénie. Cet essai inclut des patients ayant complété les études BEACON, VECTOR et EQUATOR ainsi que de nouveaux patients. Les nouveaux patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins trois ans, avoir besoin d'un traitement antipsychotique chronique et avoir répondu à un antipsychotique dans la dernière année. Ils étaient toutefois exclus s'ils avaient une schizophrénie résistante, d'autres diagnostics psychiatriques, des comportements violents ou suicidaires, de la dyskinésie tardive ou de l'akathisie. Une dose uniquotidienne de brexpiprazole de 1 à 4 mg était administrée pendant 26 ou 52 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Les principales raisons d'arrêt du traitement sont le retrait du consentement (16,5 %) et les effets indésirables (14,6 %). Environ 4 % des patients ont cessé le traitement pour inefficacité. Des effets indésirables sont présents chez 60,4 % des patients et 8 % ont eu un effet indésirable sévère. Les principaux effets indésirables sont la schizophrénie (11,6 %), l'insomnie (8,6 %), le gain de poids (7,8 %), les céphalées (6,4 %), l'agitation (5,4 %) et l'akathisie (4,8 %). Les syndromes extrapyramidaux liés au traitement sont présents chez 9,5 % des patients. Le gain de poids moyen est de 1,3 kg à la semaine 26 et de 2,1 kg à la semaine 52. Une augmentation du poids de 7 % ou plus est présente chez 18,6 % des patients et 9,2 % ont vu leur poids diminuer de 7 % ou plus. Il n'y a pas de différences cliniquement significatives en ce qui concerne les autres paramètres métaboliques.

Cette étude est de faible qualité méthodologique en raison du devis ouvert et de sa nature non comparative. Les critères d'inclusions et d'exclusions des études BEACON, VECTOR et EQUATOR incluses dans ZENITH sont similaires. Cependant, les patients devaient répondre au traitement pour demeurer dans l'étude EQUATOR. Ainsi, les patients provenant de cette étude diffèrent de ceux provenant des études BEACON et VECTOR. En regroupant les patients de trois études, en plus d'en recruter des nouveaux, l'étude ZENITH doit composer avec les limites de chacune de ces études. Le taux d'abandon est significatif, et il semble raisonnable de croire que les patients ayant quitté l'étude diffèrent de ceux l'ayant complétée. Il y a eu deux amendements significatifs du protocole, soit l'inclusion des patients exclus de l'étude EQUATOR en raison de l'arrêt précoce de l'étude et la réduction de la durée de l'étude ZENITH de 52 à 26 semaines de traitement pour les 120 derniers patients inclus. Cette étude de faible

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

qualité méthodologique renseigne sur le profil d'innocuité à long terme du brexpiprazole, mais comprend de nombreuses limites.

Méta-analyse en réseau

L'analyse de Hunh inclut 402 études à répartition aléatoire permettant la comparaison entre 32 antipsychotiques utilisés en monothérapie pour le traitement de la schizophrénie. Ces études regroupent plus de 53 000 patients. Les paramètres d'évaluation principaux sont le changement des symptômes associés à la schizophrénie selon une échelle validée, le taux d'abandons de toute cause, le fonctionnement social et l'innocuité. Les doses thérapeutiques incluses pour chacun des comparateurs ont été définies *a priori*.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La stratégie de recherche et le plan statistique sont détaillés. Cette méta-analyse est jugée de bonne qualité méthodologique, considérant le nombre d'études incluses. Pour l'évaluation des paramètres subjectifs, seules les études en double insu ont été considérées.
- Les comparaisons pour le brexpiprazole, reposent sur les études présentées précédemment, dont certaines ayant des biais significatifs.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués par les auteurs. Dans les études incluses, 23 % ont un risque de biais élevé. L'augmentation de l'effet placebo dans les études récentes comparativement aux études plus anciennes est la principale source d'hétérogénéité.
- Les analyses suggèrent la présence d'un biais de publication.
- Les caractéristiques des études sont aussi détaillées. De celles-ci, 84 % sont réalisées en double insu, 49 % sont financées par l'industrie et le taux d'abandon est de 35 %.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 37,4 ans, sont atteints de schizophrénie depuis 11,9 ans en moyenne et 56,02 % sont des hommes.

Les résultats montrent que comparativement aux traitements inscrits sur les listes, le brexpiprazole est plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes associés à la schizophrénie, mais moins efficace que la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la perphénazine et l'halopéridol. Pour les symptômes négatifs, le brexpiprazole est plus efficace que le placebo, mais moins efficace que la rispéridone, l'olanzapine, la chlorpromazine, l'halopéridol, la perphénazine, la ziprasidone, la quétiapine et l'aripiprazole. Pour les symptômes positifs, le brexpiprazole est plus efficace que le placebo, mais moins efficace que la clozapine et l'olanzapine. En ce qui concerne le fonctionnement social, le brexpiprazole est plus efficace que le placebo, mais moins efficace que l'olanzapine. Le brexpiprazole a un taux d'abandons de toute cause inférieur au placebo, mais supérieur à l'olanzapine, et la rispéridone.

En ce qui a trait à l'innocuité, le brexpiprazole occasionne plus de prise de poids à court terme que le placebo ou la ziprasidone, mais moins que l'olanzapine. Le brexpiprazole cause moins d'akathisie que la rispéridone, la loxapine, l'halopéridol, la lurasidone, la pimozine, la fluphénazine et le zuclopenthixol. Le brexpiprazole cause plus d'augmentation de la prolactine que la clozapine et l'aripiprazole, mais moins que la lurasidone, l'halopéridol et la rispéridone.

À la lumière de ces observations, l'INESSS adhère à la conclusion que le brexpiprazole est d'une efficacité supérieure au placebo, mais qu'il est moins efficace que l'olanzapine et la clozapine. Le profil

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'innocuité du brexpiprazole est favorable par rapport à celui des antipsychotiques de première génération et à la clozapine. Somme toute, les effets indésirables du brexpiprazole ne semblent pas différer de ceux de l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone.

Perspective du patient
Au cours de son évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées.

La schizophrénie est une maladie sévère et persistante qui affecte la capacité des personnes atteintes à effectuer leurs tâches quotidiennes et à s'intégrer en société. La personne recevant le diagnostic ainsi que ses proches doivent faire le deuil de la vie projetée. De plus, la personne atteinte et sa famille peuvent vivre de la stigmatisation et être victimes de préjugés. Il est important d'avoir accès à une diversité de traitement puisque les personnes atteintes de schizophrénie n'y réagissent pas toutes de la même manière.

Perspective du clinicien
Pendant son évaluation, l'INESSS a reçu sept lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

La schizophrénie est une maladie hétérogène pour laquelle la réponse au traitement varie grandement d'un patient à l'autre. Un besoin significatif est présent pour avoir accès à de nouvelles molécules. Avec le brexpiprazole, les cliniciens ont observé une diminution des symptômes positifs, une amélioration de l'humeur, une meilleure capacité à faire face aux symptômes résiduels ainsi qu'une diminution de l'anxiété et de l'irritabilité. Les cliniciens mentionnent que le profil d'innocuité du brexpiprazole est acceptable pour les patients. Ce profil s'apparente à celui de l'aripiprazole, de la lurasidone et de la ziprasidone et est favorable par rapport aux autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes. Une meilleure tolérance pourrait engendrer une meilleure observance et potentiellement réduire le fardeau de la maladie à long terme. Certains patients ayant reçu du brexpiprazole ont pu reprendre une vie active en société, ce qui est le but ultime du traitement. Cependant, l'absence de formulation injectable à action prolongée en fait une option moins intéressante pour certains. L'iniquité d'accès au brexpiprazole entre les patients ayant des assurances privées ou publiques ainsi qu'avec les autres provinces canadiennes a été soulevée par les cliniciens.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas reconnaître la valeur thérapeutique du brexpiprazole pour le traitement de la schizophrénie.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime
- Bien que dans certaines études à court terme, le brexpiprazole se distingue de façon statistiquement significative du placebo, les membres du comité sont d'avis que sur le plan

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

clinique, la supériorité du brexpiprazole n'est pas clairement démontrée concernant le changement par rapport à la valeur initiale sur l'échelle PANSS, comparativement au placebo.

- Un taux d'abandon important dans les études BEACON, VECTOR, LIGHTHOUSE et ZENITH est déploré, particulièrement dans les études à court terme où les patients étaient hospitalisés.
- À court terme, le brexpiprazole est bien toléré. Toutefois, le profil d'innocuité à long terme demeure incertain en raison des limites de la preuve soumises (étude ZENITH).
- La méta-analyse en réseau montre une efficacité supérieure au placebo, mais inférieure à certains antipsychotiques tels que la clozapine et l'olanzapine. Le profil d'innocuité du brexpiprazole est favorable par rapport à celui des antipsychotiques de première génération et à la clozapine, et s'apparente à celui de l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone. Malgré ces constats, une méta-analyse en réseau ne peut remplacer une étude comparative lorsque celle-ci peut être réalisée. En soi, cette méta-analyse n'est pas suffisante pour pallier les incertitudes émises quant à l'efficacité du brexpiprazole.
- L'absence d'une étude de non-infériorité, comparant le brexpiprazole à un antipsychotique de deuxième ou de troisième génération, est grandement déplorée.
- Des enjeux éthiques ont été soulevés en lien avec la réalisation de plusieurs études où un placebo est administré à des patients schizophrènes ayant une exacerbation aigüe de leurs symptômes.
- Malgré un profil d'innocuité favorable, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le brexpiprazole constitue une option thérapeutique valable à substituer aux autres antipsychotiques atypiques oraux actuellement inscrits sur les listes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Citrome L, Ota A, Nagamizu K, et coll.** The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. Int Clin Psychopharmacol 2016;31(4):192-201.
- **Correll CU, Skuban A, Hobart M, et coll.** Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Schizophr Res 2016;174(1-3):82-92.
- **Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et coll.** Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2015;172:870-80.
- **Fleischacker WW, Hobart M, Ouyang J, et coll.** Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol 2017;20:11-21.
- **Forbes A, Hobart M, Ouyang J, et coll.** A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2018;21:433-41.
- **Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, et coll.** Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). J Clin Psychiatry 2012;73(4):526-32.
- **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019;394(10202):939-51.
- **Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et coll.** A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. Schizophr Res 2015;164:127-35.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, et coll.** Aripiprazole vs brexpiprazole for acute schizophrenia : a systematic review and network meta-analysis. Psychopharmacology 2020.
- **Marder SR, Eriksson H, Zhao Y, et coll.** Post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute schizophrenia. Acta Neuropsychiatr 2020 :1-6.
- **Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, et coll.** Brexpiprazole in patients with schizophrenia : overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. Acta Neuropsychiatr 2016:1-13.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et coll. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020;7(1):64-77.
- **Rosenheck R, Lin H.** Noninferiority of perphenazine vs. three second-generation antipsychotics in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2014;202(1):18-24.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).