

VRAYLAR^{MC}

Schizophrénie

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Vraylar

Dénomination commune : Cariprazine

Fabricant : Allergan

Forme : Capsule

Teneurs : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vraylar^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la schizophrénie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cariprazine est un antipsychotique atypique qui présente une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs de la dopamine D2, D3 et de la sérotonine 5-HT_{1A} ainsi qu'une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}. Elle a une forte affinité pour les récepteurs D2, D3, 5-HT_{1A} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{2C} et alpha-adrénergique 1A (antagoniste). Elle se lie aux récepteurs de l'histamine H1 (antagoniste), mais n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques.

La cariprazine est notamment indiquée « pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes » et s'administre par voie orale à une dose quotidienne de 1,5 à 6 mg.

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).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Vraylar^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de la schizophrénie est d'environ 1 % au Québec et au Canada (SCSMC 2019). Les caractéristiques psychotiques de la schizophrénie apparaissent typiquement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. Un débalancement au niveau de la dopamine est présent chez la majorité des personnes atteintes de schizophrénie. Les schizophrènes ont une espérance de vie moindre que la population générale, notamment en raison de la prise en charge sous-optimale de plusieurs comorbidités et du taux de suicide élevé.

La schizophrénie est marquée par des épisodes de recrudescence des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Chez certains patients, les symptômes persistent malgré les traitements. Les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation des pensées et les comportements moteurs anormaux sont des symptômes positifs. Les symptômes négatifs incluent la diminution de l'expression émotionnelle, l'aboulie, l'alogie, l'anhédonie et l'asociabilité. Les symptômes négatifs sont partie prenante de la morbidité associée à la schizophrénie.

Les rechutes ont des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Celles-ci sont associées à un pronostic défavorable à long terme, à une détérioration clinique et cognitive graduelle, ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Le taux de rechutes varie grandement selon la population étudiée et la durée du suivi. À un an, celui-ci varie de 30 à 80 % et est lié de façon importante à l'observance thérapeutique (Murday 2019). L'observance est un enjeu majeur chez les personnes atteintes de maladies psychotiques. L'éducation du patient et de ses proches aidants au sujet de la maladie est partie prenante du traitement. De plus, la psychoéducation, la participation à des groupes de soutien et la réadaptation sont des aspects cruciaux de l'intégration à la société.

En raison de leur innocuité, les antipsychotiques atypiques sont préférés à ceux dits typiques. Les antipsychotiques atypiques causent moins de troubles du mouvement et de sédation, mais plus de troubles métaboliques et de prise de poids que les antipsychotiques typiques. Les antipsychotiques atypiques oraux et leurs versions génériques actuellement inscrits sur les listes sans restriction sont l'aripiprazole (Abilify^{MC}), la clozapine (Clozaril^{MC}), l'olanzapine (Zyprexa^{MC}), la quétiapine à action régulière et prolongée (Seroquel^{MC}, Seroquel XR^{MC}), la rispéridone (Risperdal^{MC}) et la ziprasidone (Zeldox^{MC}). La lurasidone (Latuda^{MC} et versions génériques) est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. L'asénapine (Saphris^{MC}), le brexpiprazole (Rexulti^{MC}) et la palipéridone (Invega^{MC}) sont des antipsychotiques atypiques oraux qui ne sont pas inscrits sur les listes. L'aripiprazole, le brexpiprazole et la cariprazine sont des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Notons que la clozapine est réservée aux cas réfractaires après au moins 2 échecs à des traitements antipsychotiques à dose thérapeutique et de durée adéquate (Remington 2017). Parmi les antipsychotiques atypiques, certains sont qualifiés comme ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, l'asénapine, le brexpiprazole, la cariprazine, la lurasidone, la palipéridone et la ziprasidone.

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).

En plus des traitements disponibles par voie orale, les antipsychotiques à action prolongée (APAP) atypiques font partie intégrante du traitement des troubles psychotiques. L'aripiprazole (Abilify Maintena^{MC}), la palipéridone (Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC}) et la rispéridone (Risperdal Consta^{MC}) sont actuellement inscrits sur les listes sans restriction. Perseris^{MC}, rispéridone en injection sous-cutanée à action prolongée, a reçu une recommandation d'inscription sur les listes par l'INESSS, mais le ministre a sursis à sa décision. En favorisant l'observance, les APAP ont des impacts bénéfiques à long terme sur l'évolution de la maladie.

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de limiter les symptômes psychotiques, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de 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 d'antipsychotiques efficaces et dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance est présent. Il est souhaitable que ces médicaments aient un début d'action rapide. La disponibilité d'une formulation injectable à action prolongée constitue un avantage supplémentaire.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études suivantes ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la cariprazine :

- Données à court terme : RGH-MD-04 (Durgam 2015), RGH-MD-05 (Kane 2015), RGH-MD-16 (Durgam 2014);
- Données à long terme : RGH-MD-06 (Durgam 2016), RGH-MD-11 (Culter 2018), RGH-MD-17 (Durgam 2017), RGH-188-05 (Nemeth 2017);
- Données de comparaison indirecte : l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant, ainsi que 2 méta-analyses en réseau (MAenR) publiées (Huhn 2019, Schneider-Thoma 2022).

Données à court terme

Études chez les patients présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie

Les études RGH-MD-04, RGH-MD-05 et RGH-MD-16 ont des devis quasi identiques. Il s'agit de 3 essais, multicentriques, à répartition aléatoire, réalisés en double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes atteintes de schizophrénie. Les études RGH-MD-04 et 05 sont des essais de phase III regroupant 617 et 446 adultes, respectivement, alors que l'étude RGH-MD-16 est un essai de phase IIb comprenant 732 adultes. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 60 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins 1 an et présenter une exacerbation aiguë, être hospitalisés, avoir un score *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S) ≥ 4 et avoir un score sur l'échelle *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) entre 80 et 120, dont un score ≥ 4 à au moins 2 items représentant des symptômes positifs. Les patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, une schizophrénie résistante, d'autres comorbidités psychiatriques ou prenant des psychotropes étaient exclus. La répartition aléatoire n'était pas stratifiée. Les patients ont été répartis

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).

pour recevoir une dose unique quotidienne par voie orale de cariprazine, d'un placebo ou d'un autre antipsychotique. Les doses pour chacune des études sont les suivantes :

- Pour l'étude RGH-MD-04 : cariprazine 3 mg, cariprazine 6 mg, aripiprazole 10 mg, placebo;
- Pour l'étude RGH-MD-05 : cariprazine 3 à 6 mg, cariprazine 6 à 9 mg, placebo;
- Pour l'étude RGH-MD-16 : cariprazine 1,5 mg, cariprazine 3 mg, cariprazine 4,5 mg, rispéridone 4 mg, placebo.

L'aripiprazole et la rispéridone sont des traitements de référence actifs inclus pour la validation de l'essai; aucune comparaison statistique avec la cariprazine n'est planifiée. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score PANSS par rapport à la valeur initiale. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du score CGI-S par rapport à la valeur initiale. Ces paramètres sont évalués après 6 semaines de traitement selon la méthode *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM) pour les études RGH-MD-04 et 05 et la méthode *last observation carried forward* (LOCF) pour l'étude RGH-MD-16. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05. L'étude RGH-MD-16 teste d'abord la combinaison des doses de 3 mg et 4,5 mg, puis les doses de 3 mg et 4,5 mg séparément, puis finalement la dose de 1,5 mg. Les études RGH-MD-04 et 05 ont testé chacune des doses séparément. Pour le contrôle relatif à la multiplicité des analyses statistiques, le paramètre d'évaluation secondaire est testé seulement si le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif pour une dose donnée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études RGH-MD-04, RGH-MD-05 et RGH-MD-16 sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Un risque de biais de détection et d'attrition est toutefois présent. En effet, le profil d'innocuité des différents antipsychotiques ont pu compromettre le double insu dans les études RGH-MD-04 et 16 et les taux d'attrition sont élevés (33, 39 et 36 % dans les études RGH-MD-04, 05 et 16, respectivement). Ces taux sont toutefois similaires à ce qui est observé dans les études à court terme évaluant l'efficacité des antipsychotiques en schizophrénie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la schizophrénie. Le PANSS est un questionnaire reconnu et validé pour les troubles psychotiques. Il en va de même pour le CGI-S. Au sein d'un même groupe, la différence cliniquement significative entre la valeur finale et initiale est de 15 points pour le PANSS et d'un point pour le CGI-S (Hermes 2012, Rabinowitz 2006).
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- L'absence de comparaisons statistiques prévues au protocole entre la cariprazine et les antipsychotiques inclus dans ces études constitue une faiblesse importante. Une étude de non-infériorité aurait été réalisable.
- Ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet de la cariprazine sur les symptômes négatifs prédominants en raison de l'absence de contrôle pour les facteurs confondants, notamment les symptômes positifs résiduels, les symptômes dépressifs ou anxieux, la présence de symptômes extrapyramidaux (SEP) et le manque de stimulation.

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).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme étant stricts, ce qui limite la généralisation des résultats en contexte de vie réelle. Toutefois, ils s'apparentent aux critères des autres études menées en schizophrénie et permettent de bien cerner une population atteinte d'une maladie modérée à grave.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Notons que les hommes sont surreprésentés dans ces 3 études et qu'une faible proportion de patients caucasiens (< 20 %) a pris part à l'étude RGH-MD-05.
- 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.
- L'utilisation du placebo comme comparateur est déplorée considérant le nombre d'antipsychotiques disponibles. Cette pratique est toutefois la norme pour le développement des antipsychotiques.
- Les doses de rispéridone et d'aripiprazole utilisées sont dans le bas de l'intervalle thérapeutique, alors que les doses de cariprazine permises couvrent tout l'intervalle thérapeutique. Les doses utilisées respectent toutefois les recommandations des monographies canadiennes.

Dans l'étude RGH-MD-04, la différence de la moyenne des moindres carrés (Δ moy. MC) pour le score PANSS, à la semaine 6 par rapport à la valeur initiale, est statistiquement significative comparativement au placebo pour la cariprazine :

- Cariprazine 3 mg : -6,0; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -10,1 à -1,9; $p \leq 0,01$;
- Cariprazine 6 mg : -8,8; IC95 % -12,9 à -4,7; $p \leq 0,001$;
- Aripiprazole : -7,0; IC95 % -11,0 à -2,9; $p \leq 0,001$.

Les différences des moindres carrés (Δ MC) observées pour le score PANSS sont cliniquement significatives dans tous les groupes, à l'exception du placebo (cariprazine 3 mg : -20,2; cariprazine 6 mg : -23,0; aripiprazole : -21,2; placebo : -14,3). Pour le paramètre d'évaluation secondaire clé, le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour la cariprazine ou l'aripiprazole, lorsqu'il est comparé au placebo :

- Cariprazine 3 mg : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,2; $p \leq 0,01$;
- Cariprazine 6 mg : -0,5; IC95 % -0,7 à -0,3; $p \leq 0,001$;
- Aripiprazole : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,2; $p \leq 0,001$.

Dans un même groupe, les Δ MC pour le CGI-S sont toutes cliniquement significatives (cariprazine 3 mg : -1,4; cariprazine 6 mg : -1,5; aripiprazole : -1,4; placebo : -1,0). En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables pour la cariprazine 3 mg, la cariprazine 6 mg, l'aripiprazole et le placebo sont l'insomnie (13,5 % contre 14,0 % contre 10,5 % contre 16,3 %), l'akathisie (7,1 % contre 14,6 % contre 7,2 % contre 4,6 %) et les céphalées (6,5 % contre 10,2 % contre 9,9 % contre 11,1 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,6 à 0,8 kg) ou l'aripiprazole (0,7 kg) qu'avec le placebo (0,1 kg). Une augmentation du poids jugé cliniquement significative (≥ 7 %) est observée chez 6, 5, 6 et 3 % des patients recevant de la cariprazine 3 mg, la cariprazine 6 mg, l'aripiprazole ou le placebo, respectivement. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la prolactine (PRL) et l'intervalle QTc, alors qu'une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la créatine kinase (CK) est présente. Il y a eu 2 décès non liés au traitement dans le groupe sous cariprazine 6 mg, soit un suicide et un accident vasculaire cérébral ischémique associé à un infarctus du myocarde. Selon la

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).

Schizophrenia Quality of Life Scale – Revision 4 (SQLS-R4), échelle évaluant la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie, les résultats de cette analyse exploratoire suggèrent que l'état de santé des patients s'améliore de façon plus importante chez ceux recevant un antipsychotique comparativement au placebo.

Dans l'étude RGH-MD-05, la dose quotidienne moyenne est de 5,2 mg dans le groupe sous cariprazine 3 à 6 mg et de 7,7 mg dans le groupe qui prenait la cariprazine 6 à 9 mg. La Δ moy. MC du score PANSS est statistiquement significative pour la cariprazine, lorsqu'elle est comparée au placebo :

- Cariprazine 3 à 6 mg : -6,8; IC95 % -11,3 à -2,4; $p = 0,003$;
- Cariprazine 6 à 9 mg : -9,9; IC95 % -14,5 à -5,3; $p < 0,001$.

Pour le score PANSS, les Δ MC sont jugées cliniquement significatives pour tous les groupes, y compris le placebo (cariprazine 3 à 6 mg : -22,8; cariprazine 6 à 9 mg : -25,9; placebo : -16,0). Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo :

- Cariprazine 3 à 6 mg : -0,3; IC95 % -0,6 à -0,01; $p = 0,012$;
- Cariprazine 6 à 9 mg : -0,5; IC95 % -0,8 à -0,3; $p < 0,001$.

Pour le CGI-S, les Δ MC observées sont cliniquement significatives dans tous les groupes (cariprazine 3 à 6 mg : -1,4; cariprazine 6 à 9 mg : -1,6; placebo : -1,0). Les principaux effets indésirables pour la cariprazine 3 à 6 mg, la cariprazine 6 à 9 mg et le placebo sont l'akathisie (15,9 % contre 16,9 % contre 3,4 %), les céphalées (9,3 % contre 16,2 % contre 11,6 %), l'insomnie (6,6 % contre 10,8 % contre 10,9 %), la fièvre (6,6 % contre 10,1 % contre 4,8 %) et les SEP (5,3 % contre 10,1 % contre 2,0 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,9 à 1,2 kg) qu'avec le placebo (0,7 kg). Une augmentation du poids ≥ 7 % est observée chez 8, 11 et 4 % des patients recevant de la cariprazine 3 à 6 mg, la cariprazine 6 à 9 mg ou le placebo, respectivement. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc, alors qu'une augmentation des AST et ALT est observée. Il n'y a pas eu de décès attribuable au traitement. Selon la SQLS-R4, une analyse exploratoire, l'état de santé des patients s'améliore de façon plus importante chez ceux recevant la cariprazine.

Pour l'étude RGH-MD-16, la Δ moy. MC du PANSS est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo, et ce, en respectant les étapes de la séquence d'analyse hiérarchisée :

- Cariprazine 1,5 mg : -7,6; IC95 % -11,8 à -3,3; $p \leq 0,001$;
- Cariprazine 3 mg : -8,8; IC95 % -13,1 à -4,6; $p \leq 0,001$;
- Cariprazine 4,5 mg : -10,4; IC95 % -14,6 à -6,2; $p \leq 0,001$;
- Risperidone : -15,1; IC95 % -19,4 à -10,8; $p \leq 0,001$.

La Δ MC pour le score PANSS est cliniquement significative pour chacun des groupes à l'exception du placebo (cariprazine 1,5 mg : -19,4; cariprazine 3 mg : -20,7; cariprazine 4,5 mg : -22,3; rispéridone : -26,9; placebo : -11,8). Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo.

- Cariprazine 1,5 mg : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,1; $p \leq 0,01$;
- Cariprazine 3 mg : -0,5; IC95 % -0,7 à -0,2; $p \leq 0,001$;
- Cariprazine 4,5 mg : -0,6; IC95 % -0,9 à -0,4; $p \leq 0,001$;
- Risperidone : -0,8; IC95 % -1,1 à -0,6; $p \leq 0,001$.

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).

Les Δ MC observées pour le CGI-S sont cliniquement significatives dans tous les groupes, à l'exception du placebo (cariprazine 1,5 mg : -1,0; cariprazine 3 mg : -1,1; cariprazine 4,5 mg : -1,3; rispéridone : -1,5; placebo : -0,7). En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables pour la cariprazine 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, la rispéridone et le placebo sont l'insomnie (10,3 % contre 16,4 % contre 16,3 % contre 15,0 % contre 7,3 %), les SEP (9,0 % contre 8,9 % contre 11,6 % contre 12,9 % contre 4,6 %), les céphalées (11,0 % contre 6,8 % contre 8,2 % contre 8,6 % contre 10,6 %) et la sédation (4,8 % contre 4,8 % contre 8,2 % contre 11,4 % contre 3,3 %). La prise de poids est plus importante avec la rispéridone (2 kg) ou la cariprazine (0,9 à 1,5 kg) qu'avec le placebo (0,5 kg). Une augmentation des ALT est présente chez les patients recevant un antipsychotique. Une augmentation de la PRL et de l'intervalle QTc est observée avec la rispéridone, alors que la cariprazine semble avoir un effet neutre. Il n'y a pas eu de décès attribuable au traitement. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Somme toute, après 6 semaines de traitement, la cariprazine améliore les scores PANSS et CGI-S de façon plus importante que le placebo chez les personnes atteintes de schizophrénie. Le principal effet indésirable, l'akathisie, peut être pris en charge, notamment par une réduction de la dose, une titration plus lente ou l'ajout de traitement de support. La cariprazine semble causer peu de gain de poids et avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. En raison de la courte durée des études, il est cependant difficile de statuer sur l'incidence de la cariprazine sur certains paramètres métaboliques. L'effet de la cariprazine sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients n'ont pas été étudiés en détail. L'absence de ces données est déplorée, surtout qu'il s'agit d'un élément essentiel de la prise en charge des patients.

Données à long terme

Études évaluant l'innocuité à long terme

Les études RGH-MD-11 et RGH-MD-17 ont des devis similaires. Il s'agit d'essais de phase II-III multicentriques, non comparatifs et sans insu qui ont pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de la cariprazine chez les adultes atteints de schizophrénie. L'étude RGH-MD-11 inclut de nouveaux patients (n = 235) et des patients provenant des études RGH-MD-04 et RGH-MD-05 (n = 351), alors que l'étude RGH-MD-17 n'inclut que des patients provenant de l'étude RGH-MD-16 (n = 97). Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 60 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins un an, avoir un score PANSS \leq 25 et un score CGI-S \leq 3. De plus, les patients de l'étude RGH-MD-17 devaient avoir une diminution d'au moins 20 % de leur score PANSS comparativement à la valeur initiale de l'étude RGH-MD-16. Les patients étaient toutefois exclus s'ils avaient une schizophrénie résistante, un 1^{er} épisode psychotique, d'autres diagnostics psychiatriques ou pour les patients provenant d'une autre étude, un effet indésirable non contrôlé. Pendant 48 semaines, une dose unique quotidienne de cariprazine 3 à 9 mg était administrée dans l'étude RGH-MD-11, alors que la dose de cariprazine était de 1,5 à 4,5 mg dans l'étude RGH-MD-17. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Au total, 39 % des patients ont terminé l'étude RGH-MD-11. Plus de nouveaux patients ont abandonné l'étude comparativement aux patients en provenance d'une autre étude (46,7 % contre 26,4 %). Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (26,3 %) et les effets indésirables (12,5 %). La dose médiane était de 5,7 mg/jour. Les principaux effets indésirables sont l'akathisie (15,7 %), les céphalées (13,3 %), l'insomnie (13,0 %) et le gain de poids (10,2 %). Le gain de poids médian est de 1,2 kg et 26,3 % des patients ont eu une augmentation \geq 7 % de leur poids. Environ 20 % des patients satisfont

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).

aux critères pour l'hypotension orthostatique. Il y a présence d'un allongement du QTc > 500 ms chez 4 patients et 10 patients ont eu une augmentation significative de la CK. Le bilan lipidique s'améliore pour la majorité des patients. Cependant, des changements, de « normal » à « élevé », sont observés pour le cholestérol total (4,9 %), les LDL (3,2 %), les triglycérides (7,8 %) et le glucose à jeun (5,9 %). Pour les HDL, les valeurs passent de « normal » à « bas » chez 12,4 % des patients. La cariprazine semble maintenir son effet neutre sur la PRL à long terme. Il n'y a pas eu de comportement suicidaire.

Dans l'étude RGH-MD-17, 50 % des patients ont terminé l'étude. Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (17,2 %) et les effets indésirables (10,8 %). Une dose de cariprazine 1,5, 3 et 4,5 mg a été reçue par 7,5 %, 24,7 % et 67,7 % des patients. Les principaux effets indésirables sont l'akathisie (14,0 %), l'insomnie (14,0 %) et l'augmentation du poids (11,8 %). Le gain de poids moyen est de 1,87 kg et 33,3 % des patients ont vu leur poids augmenter de ≥ 7 %. Environ 25 % des patients satisfont aux critères pour l'hypotension orthostatique et aucun patient n'a eu un QTc > 500 ms. Un effet neutre sur la PRL est présent. Il n'y a pas de différences notables pour les AST, les ATL ou les CK. Le bilan lipidique s'améliore pour la majorité des patients. Cependant, des changements de « normal » à « élevé » sont observés pour les triglycérides (13,9 %) et le glucose à jeun (4,2 %), alors qu'il y a un changement de « normal » à « bas » pour les HDL (23,3 %). Il y a eu 1 décès par suicide chez un patient recevant de la cariprazine 4,5 mg.

Somme toute, après 48 semaines de traitements, l'akathisie demeure l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. L'incidence sur les paramètres métaboliques s'apparente à celle des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. L'absence de comparateur et les taux d'abandon importants limitent toutefois l'interprétation des résultats.

Étude en prévention des rechutes

L'étude RGH-MD-06 est une étude multicentrique à répartition aléatoire, qui a pour but d'évaluer le taux de rechute chez 765 adultes. Pour être admis, les patients doivent être âgés de 18 à 60 ans, avoir une exacerbation aiguë de leur schizophrénie ainsi qu'un score PANSS entre 70 et 120, dont au moins 2 symptômes positifs ont un score ≥ 4 . Les patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, une schizophrénie résistante, ayant d'autres comorbidités psychiatriques ou utilisant des psychotropes sont exclus. Cet essai comprend 3 phases : une phase préliminaire de 8 semaines en devis ouvert pendant laquelle les patients reçoivent une dose flexible de cariprazine 3 à 9 mg, une phase de stabilisation de 12 semaines en devis ouvert pendant laquelle les patients reçoivent une dose fixe de cariprazine identique à celle de la phase préliminaire, puis une phase à double insu de 26 à 72 semaines. Au début de la phase à double insu, à la suite de la répartition aléatoire, les patients reçoivent de la cariprazine 3 mg, 6 mg ou 9 mg 1 fois par jour ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le temps entre la 1^{re} rechute et le début de la phase à double insu. Ce paramètre est évalué à l'aide d'un modèle de Cox et des courbes de Kaplan-Meier. La méthode LOCF est utilisée pour l'imputation des données manquantes.

Dans la phase à double insu, 24,8 et 47,5 % des patients ont rechuté dans les groupes cariprazine et placebo, respectivement. Dans le groupe qui prenait le placebo, le délai avant la rechute peut être influencé par l'effet résiduel de la cariprazine reçue pendant les phases à devis ouvert, notamment en raison du long temps de demi-vie de cet antipsychotique. De plus, la schizophrénie étant une maladie chronique, le passage au placebo des répondants au traitement augmente inévitablement le risque de

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).

rechute. Il est impossible de savoir si la différence du taux de rechute observée entre la cariprazine 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. De plus, les taux d'abandon élevés remettent en doute la validité de l'essai. Seulement 34,5 % des patients ont terminé les phases en devis ouvert et 17 %, la phase à double insu.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients présentant de l'akathisie diminue au cours de l'étude. Pendant la phase à double insu, le poids des patients recevant la cariprazine a augmenté de 1,13 kg et ceux recevant le placebo, de 0,94 kg, ce qui s'ajoute au 0,87 kg pris pendant les phases en devis ouvert. Un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc est observé. Il y a eu une tentative de suicide pendant la phase à devis ouvert et aucun décès. La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Étude sur les symptômes négatifs prédominants

L'étude RGH-188-05 est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée en double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine comparativement à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins 2 ans, avoir une maladie stable et des symptômes négatifs prédominants depuis 6 mois ou plus, avoir un score *Positif and Negative Symptoms Scale - Factor Score for Negative Symptoms* (PANSS-FSNS) ≥ 24 et avoir un score PANSS ≥ 4 à au moins 2 des items suivants : affect émoussé, avolition ou pauvreté du langage. Ils sont exclus si le score PANSS-FSNS ou le score *Positive and Negative Symptoms Scale - Factor Score for Positive Symptoms* (PANSS-FSPS) augmente de 25 % ou plus entre la valeur initiale et la répartition aléatoire, ont un score PANSS-FSPS > 19 , un score *Calgary Depression Scale for schizophrenia* (CDSS) > 6 , un score > 3 pour les 8 premiers items du *Simpson Angus Scale* (SAS), un score PANSS ≥ 4 à plus de 2 des symptômes suivants : délire, comportement hallucinatoire, désorganisation conceptuelle, suspicion/persécution, ont d'autres comorbidités psychiatriques ou utilisent des psychotropes. Les 461 adultes inclus pouvaient recevoir une dose quotidienne de 3 à 6 mg de cariprazine ou de rispéridone.

Les paramètres d'évaluation principal et secondaire sont, respectivement, la variation du PANSS-FSNS et du *Personal and Social Performance* (PSP) entre la répartition aléatoire et la semaine 26. Le PANSS-FSNS est une échelle évaluant les symptômes négatifs chez les schizophrènes où un score négatif représente une amélioration alors que le PSP évalue le fonctionnement des patients et un score positif correspond à une amélioration. Ces paramètres sont évalués à l'aide de la méthode MMRM. Afin de contrôler la multiplicité des analyses statistiques, le paramètre d'évaluation secondaire est testé seulement si le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05.

À la semaine 26, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs selon le PANSS-FSNS (Δ moy. MC -1,46; IC95 % -2,39 à -0,53; $p = 0,0022$). Cette différence n'est pas jugée cliniquement significative. Plusieurs valeurs sont proposées dans la documentation scientifique pour la différence minimale cliniquement importante (Leucht 2019, Czobor 2022). Une variation de -1,5 à -3,8 points a été proposée par Czobor et ses collaborateurs en utilisant des méthodes fondées sur la distribution ou ancrées. Pour le paramètre d'évaluation secondaire, le PSP, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour améliorer le fonctionnement (Δ moy. MC 4,63; IC95 % 2,71 à 6,56; $p < 0,0001$).

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).

Bien qu'une différence minimale cliniquement significative entre 2 traitements actifs n'ait pas été établie pour ce paramètre, celle observée dans l'étude n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'elle est inférieure au seuil de 7 à 10 points généralement proposé entre un traitement actif et le placebo (Edgar 2014, Lee 2016, Nasrallah 2008).

En ce qui a trait à l'innocuité, 78 % des patients ont complété l'étude. Dans le groupe sous cariprazine comparativement au groupe sous rispéridone, 10 et 12 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable, respectivement. Les principaux effets indésirables, pour la cariprazine comparativement à la rispéridone, sont l'insomnie (9 % contre 10 %), les céphalées (6 % contre 10 %), l'akathisie (8 % contre 5 %), la schizophrénie (7 % contre 4 %), l'anxiété (6 % contre 5 %) et la somnolence (4 % contre 6 %). Dans le groupe qui prenait la cariprazine, les patients perdent en moyenne 0,36 kg, alors que ceux du groupe chez qui on administrait la rispéridone gagnent 0,64 kg. Dans le groupe sous rispéridone, un patient a fait une tentative de suicide et un autre est décédé à la suite d'un cancer non lié au traitement.

Cette étude respecte les recommandations des agences réglementaires pour l'évaluation des symptômes négatifs et prend en compte la majorité des facteurs confondants à l'exception des symptômes anxieux (EMA 2012, Marder 2011, Laughren 2011). La rispéridone n'est pas considérée comme un comparateur acceptable puisque cet antipsychotique peut induire des symptômes négatifs secondaires. Il est difficile de savoir si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires. En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine semble causer moins de gain de poids que la rispéridone.

Comparaison indirecte

Méta-analyse en réseau non publiée pour le traitement aigu et de maintien de la schizophrénie

En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une MAenR non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celle des autres antipsychotiques atypiques oraux disponibles au Canada chez les patients atteints de schizophrénie. Celle-ci n'a pas été retenue puisque 2 méta-analyses en réseau publiées et jugées de meilleure qualité méthodologique ont été repérées. Ces méta-analyses comportent une revue de la documentation scientifique plus récente, incluent plus d'études et évaluent plus de paramètres.

Méta-analyse en réseau publiée pour le traitement aigu de la schizophrénie

L'analyse de Huhn inclut 402 études à répartition aléatoire permettant la comparaison entre 32 antipsychotiques oraux utilisés en monothérapie pour le traitement aigu 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 toutes causes, le fonctionnement social et l'innocuité. Pour l'évaluation des paramètres subjectifs, seules les études en double insu ont été considérées. Les doses thérapeutiques incluses pour chacun des comparateurs ont été définies *a priori*.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.

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).

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et jugés adéquats.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne.
- Le plan statistique est détaillé. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées afin de vérifier la robustesse des résultats.
- 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 selon le *Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool*. L'augmentation de l'effet placebo dans les études récentes comparativement aux études plus anciennes est la principale source d'hétérogénéité.
- Les caractéristiques des études sont aussi détaillées. Parmi 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 cariprazine est plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes associés à la schizophrénie, mais moins efficace que la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone. La cariprazine n'a pas été incluse dans l'analyse du fonctionnement social. La cariprazine a un taux d'abandon, toutes causes confondues, inférieur au placebo, mais supérieur à l'aripiprazole, à l'olanzapine et à la rispéridone.

En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine cause moins de gain de poids à court terme que la quétiapine, la chlorpromazine et l'olanzapine. Elle cause plus d'akathisie que la clozapine, l'olanzapine, le placebo et la quétiapine, mais moins que le zuclopenthixol. La cariprazine cause plus d'augmentation de la PRL que la clozapine, mais moins que l'olanzapine, la lurasidone, l'halopéridol et la rispéridone. La cariprazine entraîne moins de prolongation de l'intervalle QTc que l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone et cause peu de sédation.

À la lumière de ces observations, l'INESSS adhère à la conclusion que la cariprazine est d'une efficacité supérieure au placebo, d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques, mais moins efficace que la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine. Le profil d'innocuité de la cariprazine est favorable par rapport à celui des antipsychotiques typiques et à la clozapine. Somme toute, les effets indésirables de la cariprazine ne semblent pas différer de ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique.

Méta-analyse en réseau publiée pour le traitement de maintien de la schizophrénie

L'analyse de Schneider-Thoma inclut 115 études à répartition aléatoire permettant la comparaison entre 32 antipsychotiques, oraux ou injectables à action prolongée, utilisés pour le traitement de maintien de la schizophrénie. Ces études regroupent plus de 15 000 patients. Les paramètres d'évaluation principaux sont le taux de rechutes, les symptômes globaux, les hospitalisations, la rémission, le fonctionnement et l'innocuité.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et jugés adéquats.

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 MAEnR a été réalisée selon une approche bayésienne.
- Le plan statistique est détaillé. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse des résultats.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués par les auteurs. Pour le paramètre d'évaluation principal, le taux de rechute, 10 % des études incluses ont un risque de biais faible, 63 % un risque modéré et 27 % un risque élevé selon le *Cochrane Collaboration's Risk of Bias 2 Tool*. Le faible nombre d'études disponible pour chaque antipsychotique limite la puissance statistique de cette comparaison indirecte.
- Les caractéristiques des études sont aussi détaillées. De celles-ci, 86 % sont réalisées en double insu, 55 % sont financées par l'industrie, 45 % ont un devis enrichi et la durée médiane des études est de 34 semaines.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 40,33 ans, 59,8 % sont des hommes et le score PANSS initial médian est de 61,25.

Les résultats présentés considèrent seulement les traitements inscrits sur les listes. La cariprazine diminue les rechutes comparativement au placebo lorsqu'on considère les comparaisons paires. Il en va de même pour l'analyse des symptômes globaux. Pour la rémission soutenue (score CGI-S ≤ 3 pour ≥ 6 mois) et le fonctionnement global, la cariprazine est plus efficace que le placebo. Il est difficile d'interpréter les résultats pour les hospitalisations en raison de la faible qualité des données et de la largeur des intervalles de confiance.

En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine ne semble pas se distinguer du placebo pour le gain de poids et l'augmentation de la PRL. Pour les abandons de toutes causes, la cariprazine ne se distingue pas du placebo, mais causerait plus d'abandons que la fluphénazine, l'olanzapine, la pimozide et la rispéridone. Cependant, les intervalles de confiance sont très larges et la précaution est de mise dans l'interprétation de ces données. La cariprazine n'est pas incluse dans l'analyse de la sédation et du QTc.

Somme toute, l'INESSS adhère à la conclusion que la cariprazine réduit les rechutes comparativement au placebo et permet d'induire une rémission. Le profil d'innocuité à long terme de la cariprazine demeure favorable et s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de la cariprazine, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients.

La Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées rapporte que la schizophrénie affecte de façon importante le fonctionnement des personnes qui en sont atteintes. Les troubles cognitifs associés à cette maladie ont des répercussions importantes sur les activités de la vie quotidienne. Aussi, les schizophrènes et leur famille sont souvent stigmatisés et victimes de préjugés. Cette association demande à avoir accès à des traitements afin de prendre en charge des personnes présentant une diversité de symptômes. Selon eux, la cariprazine pourrait contribuer à aider les patients avec des symptômes négatifs ou qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Une meilleure maîtrise des symptômes pourrait favoriser le retour au travail de certaines personnes, ce qui leur permettrait de contribuer activement à la société.

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).

Le Réseau Avant de Craquer, regroupement de 43 associations québécoises, offre du soutien aux proches des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale. Cette association mentionne qu'« un traitement adéquat permet de favoriser le bien-être de la personne, ainsi que son implication dans la société et sur le marché du travail. Il permet par conséquent de réduire les impacts humains, sociaux et économiques de la maladie mentale, notamment la schizophrénie ». Pour eux, les thérapies novatrices doivent être accessibles et permettent le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, tout en tenant compte des effets indésirables des traitements.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 5 communications de cliniciens, notamment des psychiatres, des pharmaciens, une infirmière praticienne spécialisée et un psychologue. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Pour la schizophrénie, les traitements pharmacologiques et psychosociaux fonctionnent plutôt bien pour les symptômes positifs. Cependant, il est difficile d'avoir des gains thérapeutiques importants chez les patients présentant des symptômes négatifs. Les cliniciens soulignent l'incidence des symptômes négatifs sur le niveau de fonctionnement, les relations sociales et la qualité de vie des patients. La présence de symptômes négatifs est souvent un obstacle à la récupération fonctionnelle, entraînant une réduction significative de la qualité de vie. Les patients présentant des symptômes négatifs seraient plus à risque de chronicité, de suicide ou d'abus de substances.

Certains psychiatres soulignent que la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque les modalités de traitement dépendent de la cause ciblée. Les symptômes négatifs primaires sont considérés comme partie intégrante de la physiopathologie schizophrénique. Les symptômes négatifs secondaires peuvent survenir comme conséquences des symptômes positifs résiduels (notamment le repli sur soi), d'un épisode dépressif comorbide, de la présence des effets indésirables des antipsychotiques (particulièrement les SEP) ou du manque de stimulation. Le traitement des symptômes négatifs primaires est difficile, car il n'existe pratiquement pas d'interventions particulières ou de recommandations de traitement. Les pistes actuelles ne sont associées qu'à un faible niveau de preuve. La plupart des effets positifs des antipsychotiques atypiques sont probablement médiés par la réduction des symptômes négatifs secondaires. De plus, l'accès aux thérapies cognitives et aux autres mesures psychosociales est déficient au Québec. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait pour ces cliniciens.

La cariprazine semble avoir une efficacité similaire à celle des antipsychotiques actuellement disponibles tout en présentant un profil d'innocuité favorable. Celle-ci semble avoir un profil favorable en ce qui a trait à la prise de poids, aux répercussions métaboliques et endocriniennes. Cela est particulièrement important puisque les complications cardiovasculaires contribuent à diminuer de façon significative l'espérance de vie des personnes atteintes de schizophrénie. De plus, un risque accru de cancer du sein a été observé chez les femmes exposées à des antipsychotiques induisant une élévation de la prolactine. La cariprazine semble être une option sécuritaire chez ces femmes.

Selon les cliniciens, la cariprazine ne modifiera pas la séquence de traitement actuellement recommandée dans les guides de pratique clinique, soit un APAP, un 2^e APAP, puis la clozapine. Toutefois, les APAP ne sont pas une option de traitement acceptable pour tous les patients, notamment en raison de la tolérance

<p>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).</p>

ou de leur préférence. Les antipsychotiques oraux ont donc leur place dans l'arsenal thérapeutique. Quant à la pharmacocinétique, la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites permet de maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus longtemps. Cette caractéristique est intéressante pour l'efficacité, mais pourrait représenter un désavantage si des effets indésirables graves sont présents. Comme les APAP ne représentent pas une option acceptable pour tous les patients, la disponibilité d'un médicament sous forme orale à longue durée d'action serait une solution de rechange intéressante pour améliorer l'observance.

La cariprazine constitue une option supplémentaire de traitement ayant un mécanisme d'action différent, un profil d'innocuité favorable et une pharmacocinétique intéressante. Celle-ci pourrait aider à traiter une sous-population des patients atteints de symptômes négatifs prédominants, et ayant par conséquent un pronostic défavorable. Les cliniciens mentionnent que l'inscription sur les listes est essentielle puisque la majorité des patients atteints de schizophrénie sont couverts par le Régime public d'assurance médicaments du Québec.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux traitements, varient d'une personne à l'autre.
- Un besoin est présent afin d'avoir des traitements efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.
- Les études RGH-MD-04, 05 et 16 sont de bonne qualité méthodologique. Dans ces études à court terme, la cariprazine, à une dose quotidienne de 1,5 à 6 mg, est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes psychotiques selon le PANSS et le CGI-S. Ces différences sont aussi jugées cliniquement significatives par les cliniciens consultés puisqu'elles excèdent le seuil établi dans la documentation scientifique.
- Bien que des limites soient associées au devis de l'étude RGH-MD-06, la cariprazine semble prévenir les rechutes comparativement au placebo.
- Pour l'évaluation des symptômes négatifs, l'étude RGH-188-05 respecte les recommandations des agences réglementaires. La majorité des facteurs confondants ont été pris en considération. Selon les résultats obtenus au PANSS-FSNS et au PSP, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs, mais ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives selon les cliniciens consultés. De plus, l'étude ne permet pas de déterminer si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires.
- L'akathisie est l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. L'akathisie peut être prise en charge en ajustant la dose ou en ajoutant des traitements de support. Il y a une augmentation cliniquement significative du poids ($\geq 7\%$) chez environ 25 % des patients et le gain de poids est d'environ 2 kg. La cariprazine est peu sédative. Son effet neutre sur la PRL laisse présager une réduction des troubles de nature sexuelle et des risques de cancer du sein associés. L'absence d'effets significatifs sur les paramètres cardiaques est intéressante dans cette population à haut risque de complications cardiovasculaires.

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).

- Les données de qualité de vie sont fragmentaires. Le fonctionnement des patients et leur contribution à la société sont des éléments centraux de la prise en charge. L'absence de données pour ces aspects de la maladie est une limite importante.
- Les comparaisons indirectes, à court et à long terme, montrent que la cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité. Bien que l'akathisie soit plus fréquente avec la cariprazine, son profil d'innocuité permet de limiter les effets métaboliques à long terme, notamment la prise de poids.
- Les patients et leurs proches témoignent des répercussions importantes de la schizophrénie sur le fonctionnement. Pour eux, il est essentiel d'avoir accès à des traitements permettant de traiter tous les types de symptômes associés à la schizophrénie, y compris les symptômes négatifs. Ces traitements doivent aussi avoir des effets indésirables acceptables.
- Les cliniciens reconnaissent l'incidence des symptômes négatifs sur le niveau de fonctionnement et la qualité de vie des patients. Pour eux, la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque le traitement dépendra de la cause ciblée. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait, mais la cariprazine ne semble pas répondre à ce besoin. Les cliniciens soulignent le profil d'innocuité favorable de la cariprazine. De plus, son long temps de demi-vie pourrait être un avantage chez certains patients peu observants.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de la cariprazine est reconnue pour le traitement de la schizophrénie.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont d'avis que la cariprazine permet à court terme d'induire une rémission des symptômes psychotiques plus efficacement que le placebo, alors qu'à long terme, elle permet de maintenir la rémission.
- Pour les symptômes négatifs prédominants, les données présentées ne permettent pas de conclure à une efficacité incrémentale de la cariprazine sur cet aspect, et ce, malgré un besoin présent.
- Les comparaisons indirectes à court et à long terme permettent de démontrer que la cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité.
- Le profil d'innocuité de la cariprazine est favorable et s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. L'akathisie, principal effet indésirable, est prise en charge. De plus, les membres soulignent que la cariprazine comporte un effet neutre sur la prolactine, ce qui constitue un avantage pour réduire les conséquences de nature sexuelle et endocriniennes.
- L'absence de données relatives à la qualité de vie est grandement déplorée puisque le rétablissement fonctionnel des patients fait partie intégrante du plan de traitement.

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 cariprazine représente une option supplémentaire de traitement, qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de schizophrénie pour lesquels la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée avec les options actuellement disponibles.

Motifs de la position minoritaire

- Certains membres considèrent qu'un nouvel antipsychotique oral n'ayant pas une efficacité incrémentale n'est pas nécessaire dans l'arsenal thérapeutique, notamment parce que les guides de pratique clinique recommandent l'usage d'antipsychotiques à action prolongée, puis le passage à la clozapine après l'échec à 2 traitements.
- Les taux d'abandon importants dans les études sont déplorés et compliquent l'interprétation des résultats.
- Des enjeux éthiques ont été soulevés en lien avec la réalisation de plusieurs études où un placebo est administré à des patients atteints de schizophrénie.
- Ces membres jugent que le besoin de santé est comblé par les antipsychotiques déjà inscrits sur les listes. De plus, la cariprazine ne permet pas de combler le besoin décelé pour le traitement des symptômes négatifs.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de la cariprazine et de ses comparateurs ainsi que leurs coûts d'acquisition pour le traitement de la schizophrénie se trouvent dans le tableau suivant.

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).

Coût d'acquisition de Vraylar^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement mensuel ^c
Cariprazine, Caps. Vraylar ^{MC}	1,5 à 6 mg par jour	4,90 \$/Caps. 1,5 mg 4,90 \$/Caps. 3 mg 4,90 \$/Caps. 4,5 mg 4,90 \$/Caps. 6 mg	147 \$
COMPARATEURS			
Aripiprazole, Co. Abilify ^{MC} et versions génériques	10 à 30 mg par jour	1,08 \$/Co. 10 mg 1,27 \$/Co. 15 mg 1,00 \$/Co. 20 mg 1,00 \$/Co. 30 mg	30 à 38 \$
Olanzapine, Co. et Co. Diss. Orale Zyprexa ^{MC} , Zyprexa Zydis ^{MC} et versions génériques	10 à 30 mg par jour	0,71 \$/Co. 10 mg 1,06 \$/Co. 15 mg 1,41 \$/Co. 20 mg	21 à 64 \$
Lurasidone, Co. Latuda ^{MC} et versions génériques	40 à 160 mg par jour	1,23 \$/Co. 20 mg 1,23 \$/Co. 40 mg 1,23 \$/Co. 60 mg 1,23 \$/Co. 80 mg 2,45 \$/Co. 120 mg	37 à 110 \$
Quétiapine, Co. Seroquel ^{MC} et versions génériques Quétiapine XR, Co. LA Seroquel XR ^{MC} et versions génériques	300 à 900 mg par jour	0,97 \$/Co. 150 mg 0,26 \$/Co. 200 mg 0,39 \$/Co. 300 mg 0,49 \$/Co. LA 150 mg 0,67 \$/Co. LA 200 mg 0,98 \$/Co. LA 300 mg 1,33 \$/Co. LA 400 mg	Co. : 12 à 35 \$ Co. LA : 29 à 88 \$
Rispéridone, Co. Risperdal ^{MC} et versions génériques	2 à 8 mg par jour	0,24 \$/Co. 1 mg 0,48 \$/Co. 2 mg 0,72 \$/Co. 3 mg 0,96 \$/Co. 4 mg	14 à 57 \$
Ziprasidone, Caps. Zeldox ^{MC} et versions génériques	20 à 80 mg 2 fois par jour	1,36 \$/Caps. 20 mg 1,56 \$/Caps. 40 mg 1,56 \$/Caps. 60 mg 1,56 \$/Caps. 80 mg	82 à 94 \$

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; Diss. : Dissolution; LA : Longue action.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Seulement les principales teneurs nécessaires aux doses thérapeutiques sont présentées. Les prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou selon la *Liste de médicaments* de la RAMQ (août 2022).

c Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. De plus, il est calculé sous l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments.

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).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, les 2 analyses soumises par le fabricant ont, entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la cariprazine comparativement aux antipsychotiques atypiques oraux pour le traitement de la schizophrénie :

- La première porte sur le traitement aigu et de maintien de la schizophrénie chez l'adulte. Cette analyse se base sur un modèle de Markov qui permet de passer d'un antipsychotique atypique à un autre, puis à la clozapine après 2 échecs. Les données sur les bénéfices sont tirées principalement d'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant.
- La deuxième examine plus précisément l'efficacité de la cariprazine comparativement à la rispéridone chez les patients qui présentent des symptômes négatifs prédominants. Cette analyse se base sur un modèle de Markov structuré selon les états de santé, tels que le rapportent Mohr et ses collaborateurs (2004) et l'efficacité repose sur l'étude RGH-188-05 (Németh).

Selon l'INESSS, les données cliniques sur lesquelles se basent ces analyses, une méta-analyse en réseau non publiée ainsi que l'étude RGH-188-05, ne démontrent pas de bénéfices incrimementaux cliniquement significatifs en faveur de la cariprazine comparativement aux principaux comparateurs utilisés en pratique clinique. Les mêmes conclusions s'appliquent aux données comparatives appréciées par l'INESSS, soit les méta-analyses en réseau publiées de Huhn (2019) et Schneider-Thoma (2022). Ainsi, l'INESSS a écarté les analyses coût-utilité soumises pour plutôt procéder à une analyse de minimisation des coûts pour l'ensemble des schizophrènes qui peuvent bénéficier d'un traitement antipsychotique atypique. De plus, cette analyse :

- ne retient que les principaux comparateurs que la cariprazine pourrait vraisemblablement remplacer ou déplacer, c'est-à-dire ceux qui ont un profil d'innocuité ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone. Une équivalence du profil d'efficacité et d'innocuité est supposée entre la cariprazine et ces antipsychotiques atypiques oraux sur la base des méta-analyses en réseau appréciées (Huhn 2019, Schneider-Thoma 2022);
- intègre le coût quotidien d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. L'INESSS suppose qu'il n'y a pas d'autres éléments différentiels;
- utilise les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2021 au 31 mars 2022 pour les patients qui ont reçu un diagnostic de schizophrénie. Ces données ont permis de calculer le coût moyen unitaire selon la fréquence des teneurs prescrites de chaque comparateur ainsi que les parts de marchés respectives. De plus, le nombre moyen de comprimés ou de capsules consommés par jour a été calculé pour l'aripiprazole (1,06), pour la lurasidone (1,19) et pour la ziprasidone (1,68). En ce qui concerne la cariprazine, une quantité quotidienne de 1,00 est présumée.

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).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant la cariprazine aux antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible pour le traitement de la schizophrénie (INESSS)

Médicament	Coût de traitement quotidien ^a	Parts de marché des médicaments ^b
Cariprazine	5,53 \$	s. o.
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen pondéré	1,83 \$	
Aripiprazole	1,56 \$	65 %
Lurasidone	2,06 \$	25 %
Ziprasidone	3,03 \$	10 %
SCÉNARIO INFÉRIEUR ^c		
Coût moyen pondéré	1,97 \$	
Aripiprazole	1,66 \$	65 %
Lurasidone	2,06 \$	25 %
Ziprasidone	3,75 \$	10 %
SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^d		
Coût moyen pondéré	1,76 \$	
Aripiprazole	1,48 \$	65 %
Lurasidone	1,78 \$	25 %
Ziprasidone	3,55 \$	10 %

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2021 au 31 mars 2022, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 14 jours.
- c Scénario selon lequel le coût de traitement quotidien est ajusté afin de couvrir l'ensemble des possibilités de posologies quotidiennes (basées sur les données réelles), en considérant les plus faibles teneurs de médicaments prises en concomitance.
- d Scénario selon lequel le coût de traitement quotidien est ajusté avec un nombre moyen quotidien d'unités théorique, soit 1,00 pour l'aripiprazole et la lurasidone ainsi que 2,00 pour la ziprasidone.

Il en ressort que le traitement d'un patient avec la cariprazine plutôt qu'avec l'aripiprazole, la lurasidone ou encore la ziprasidone s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option qui comporte un coût 3 fois plus important.

Il faut toutefois noter comme limites que l'analyse ne considère pas la prise concomitante de 2 antipsychotiques et suppose que les doses utilisées sont celles recommandées par les monographies officielles. Ces limites pourraient avoir comme effet de sous-estimer le coût moyen pondéré calculé.

Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré, un prix de vente garanti inférieur pour la cariprazine d'environ 70,9 % doit être obtenu, selon le scénario de base. À noter que les comparateurs ont fait l'objet d'ententes d'inscription (RAMQ 2021).

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les maladies psychotiques et affectives sont marquées par des épisodes d'exacerbation des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Les rechutes ont des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Elles sont associées à un pronostic défavorable à long terme, à une détérioration clinique et cognitive graduelle ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Ces maladies sont aussi associées à une perte de productivité significative ainsi qu'à une consommation importante de soins de santé.

L'observance est un enjeu majeur chez les personnes souffrant de maladies psychotiques. Dans l'étude CATIE, 74 % des patients ont cessé leur médication après 18 mois (Lieberman 2005). La variation du taux d'observance dans la documentation scientifique s'explique par des différences quant aux populations sélectionnées, aux définitions, aux méthodes de mesure variables et aux durées du suivi. L'amélioration de l'observance permet, entre autres, de réduire le taux de rechutes et d'hospitalisations. La longue demi-vie de la cariprazine lui confère un avantage théorique comparativement aux autres antipsychotiques atypiques oraux.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de la cariprazine pour le traitement de la schizophrénie. Elle repose notamment sur des données de facturation de la base de données Pharmastat d'IQVIA^{MC}, d'écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel d'ordonnances standardisées à 14 jours (sur 3 ans)	■, ■ et ■	621 345, 608 047 et 594 236
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marchés actuelles		
Aripiprazole	■ %	15 %
Lurasidone	■ %	7 %
Olanzapine	■ %	30 %
Quétiapine	■ %	26 %
Risperidone	■ %	20 %
Ziprasidone	■ %	2 %
Autres ^a	■ %	s. o.
Parts de marché de la cariprazine (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	1,1, 2,5, 3,5 % (±25 %)
Principale provenance de ces parts de marché		
Aripiprazole	■ %	44 %
Lurasidone	■ %	50 %
Olanzapine	■ %	0 %
Quétiapine	■ %	0 %
Risperidone	■ %	0 %
Ziprasidone	■ %	6 %
Autres ^a	■ %	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par ordonnance standardisée à 14 jours		
Cariprazine	■ \$	77 \$
Aripiprazole	■ \$	22 \$
Lurasidone	■ \$	29 \$
Olanzapine	■ \$	s.o.
Quétiapine	■ \$	s.o.
Risperidone	■ \$	s.o.
Ziprasidone	■ \$	42 \$

s. o. : Sans objet.

a Comprend les antipsychotiques oraux suivants : asénapine, brexpiprazole et palipéridone.

Selon le fabricant, un volume de ■ d'ordonnances standardisées à 14 jours engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse d'impact budgétaire est estimée acceptable. Toutefois, la structure du modèle soumis est rigide et ne permet pas d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. L'Institut ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, notamment aux principaux comparateurs utilisés ainsi qu'à la provenance des parts de marché de la cariprazine. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-

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).

administratives auxquelles il a accès et réaliser son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous.

- Nombre annuel d'ordonnances : Dans l'analyse de l'INESSS, le nombre annuel d'ordonnances est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ entre 2014 et 2022 des antipsychotiques atypiques oraux remboursés chez les patients qui ont un diagnostic de schizophrénie. Les faibles teneurs des comparateurs ont également été exclues de ces statistiques. Cette modification pourrait mener à une sous-estimation de l'impact budgétaire, car elle exclut les patients en titration de dose ou ceux qui nécessitent plusieurs unités par jour pour compléter leur dose. Toutefois, cette approche permet une meilleure approximation en évitant de comptabiliser les antipsychotiques prescrits pour d'autres indications que la schizophrénie. L'utilisation de ces données a fait diminuer à la baisse les volumes d'ordonnances comparativement à l'analyse du fabricant.
- Parts de marché de la cariprazine : Celles du fabricant ont été jugées surestimées par l'INESSS. Il anticipe plutôt que la cariprazine pourrait représenter d'au plus 3,5 % du marché d'ici 3 ans. Cette hypothèse repose sur les parts de marché de la lurasidone documentées suivant son introduction, appuyée par l'avis des experts cliniciens consultés.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant a inclus des comparateurs dont la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS, notamment l'asénapine, le brexpiprazole et la palipéridone. De plus, la principale provenance des parts de la cariprazine a été jugée inadéquate par l'INESSS. La cariprazine a plutôt été jugée comme une solution de remplacement aux antipsychotiques oraux ayant un risque métabolique plus faible. L'INESSS anticipe que les parts de marché de la cariprazine proviendrait de la lurasidone dans un premier temps (50 %), de l'aripiprazole dans un deuxième temps et accessoirement, de la ziprasidone.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vraylar^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la schizophrénie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	464 034 \$	1 028 545 \$	1 435 403 \$	2 927 982 \$
Nombre d'ordonnances standardisées à 14 jours	6 764	14 993	20 924	42 681
IMPACT NET^c				
RAMQ ^a	343 069 \$	761 431 \$	1 063 973 \$	2 168 473 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			1 626 356 \$
	Scénario supérieur ^e			2 710 591 \$

- a À des fins de simplification, il est présumé que ces coûts sont entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en prennent une partie en charge par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés 25 % plus faibles sur 3 ans (0,8, 1,8 et 2,5 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés 25 % plus élevées sur 3 ans (1,4, 3,0 et 4,2 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 2,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de la cariprazine pour le traitement de la schizophrénie. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 42 681 ordonnances standardisées à 14 jours seraient remboursées pendant la même période.

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).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation, l'intensité des symptômes et la réponse aux traitements varient d'une personne à l'autre.
- Un besoin est présent afin d'avoir des traitements efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.
- Dans les études à court terme, la cariprazine est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes, selon le PANSS et le CGI-S. Ces différences sont cliniquement significatives selon les seuils établis dans la littérature scientifique.
- La cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs, selon le PANSS-FSNS et le PSP. Ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives par les cliniciens. Dans cette étude, il est impossible de savoir si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires. Pour les cliniciens, la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque le traitement dépendra de la cause ciblée. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait, mais la cariprazine ne semble pas y répondre.
- Les comparaisons indirectes montrent que la cariprazine est plus efficace que le placebo et son efficacité, similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité.
- L'akathisie est l'effet indésirable prépondérant de la cariprazine et peut être gérée. La cariprazine est un choix intéressant pour limiter les effets métaboliques, notamment la prise de poids. Son effet neutre sur la PRL laisse présager une réduction des troubles sexuels et des risques de cancer du sein associés. L'absence d'effets significatifs sur les paramètres cardiaques est intéressante dans cette population à haut risque de complications cardiovasculaires. Globalement, les effets indésirables de la cariprazine ne semblent pas différer de ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible.
- Le fonctionnement et la contribution à la société sont des éléments centraux de la prise en charge des patients. L'absence de données pour ces aspects de la maladie est grandement déplorée.

Effets sur la santé de la population

- Un traitement engendrant une meilleure observance pourrait diminuer l'utilisation des ressources en santé, notamment en limitant le nombre de rechutes et d'hospitalisations associées. Cependant, il n'existe pas à ce jour de données publiées et fiables prouvant que le profil d'innocuité de la cariprazine se traduit par une meilleure observance. Il en va de même pour les bénéfices qui pourraient être associés à son long temps de demi-vie.

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).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du traitement de la cariprazine est plus élevé que celui de tous les autres antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes.
- Pour évaluer l'efficacité de la cariprazine, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée par l'INESSS. Sous l'hypothèse d'un profil d'efficacité et d'innocuité similaire, la cariprazine est une option comportant un coût environ 3 fois plus élevé que celui du coût moyen pondéré de ses principaux comparateurs, les antipsychotiques atypiques oraux ayant un risque métabolique plus faible.
- Une baisse du prix de vente garanti d'environ 71 % doit être présumée afin d'éviter les coûts additionnels relativement aux comparateurs pertinents.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels de 2,2 M\$ sont attendus sur le budget de la RAMQ aux cours des 3 prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Vraylar^{MC} sur les listes des médicaments 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

- La cariprazine permet d'induire une rémission des symptômes psychotiques et de la maintenir.
- La cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques atypiques. Son profil d'innocuité s'apparente à ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible.
- En l'absence de données relatives à la qualité de vie, l'incidence de la cariprazine sur le rétablissement fonctionnel des patients ne peut être établie. Les membres adhèrent à cette conclusion.
- Les membres jugent que le besoin ciblé pour le traitement des symptômes négatifs n'est pas comblé par la cariprazine.
- La cariprazine est donc une alternative de traitement qui répond à un besoin de santé chez les patients dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée avec les options actuellement disponibles.
- L'INESSS évalue actuellement la cariprazine pour le traitement du trouble bipolaire. En attendant l'issue de cette évaluation, les membres considèrent raisonnable d'encadrer l'utilisation de la cariprazine par une indication de paiement, plutôt que de l'inscrire à la section régulière des listes.
- Selon les membres, comparativement aux antipsychotiques atypiques oraux ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone, le coût de la cariprazine est jugé trop élevé, ce qui en fait une option non efficiente.

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).

- Son usage engendrerait des coûts sur le budget de la RAMQ, ce qui n'est pas acceptable pour une option de traitement d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques atypiques et présentant un profil d'innocuité qui s'apparente à ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Son remboursement devrait se faire à coût nul.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Vraylar^{MC} pour le traitement de la schizophrénie constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Czobor P, Sebe B, Acsai K, et coll.** What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post-hoc analyses of a phase III clinical trial. *Front Psychiatry* 2022;13:816339.
- **Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et coll.** Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr* 2018;23(1):39-50.
- **Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et coll.** Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76(12):e1574-82.
- **Durgam S, Earley W, Li R, et coll.** Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176(2-3):264-71.
- **Durgam S, Greenberg WM, Li D, et coll.** Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology* 2017;234(2):199-209.
- **Durgam S, Starace A, Li D, et coll.** An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014;152(2-3):450-7.
- **Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D, et coll.** Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. *Psychiatry Res* 2014;218(1-2):219-24.
- **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparation in the treatment of schizophrenia. 20 September 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf
- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **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, Zukin S, Wang Y, et coll.** Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(4):367-73.
- **Laughren T, Levin R.** Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull* 2011;37(2):255-6.
- **Lee SC, Tang SF, Lu WS, et coll.** Minimal detectable change of the Personal and Social Performance scale in individuals with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2016;246:725-9.

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).

- **Leucht S, Barabásky Á, Laszlovsky I, et coll.** Linking PANSS negative symptom scores with the Clinical Global Impressions Scale: understanding negative symptom scores in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(9):1589-96.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et coll.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
- **Marder SR, Daniel DG, Alphas L, et coll.** Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull* 2011;37(2):250-4.
- **Mohr PE, Cheng CM, Claxton K, et coll.** The heterogeneity of schizophrenia in disease states. *Schizophrenia Research* 2004;71(1):83-95.
- **Munday J, Greene M, Chang E, et coll.** Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. *Curr Med Res Opin* 2019;35(7):1231-9.
- **Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD.** Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;161(2):213-24.
- **Nemeth G, Laszlovsky I, Czobor P, et coll.** Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389(10074):1103-13.
- **Rabinowitz J, Mehnert A, Eerdeken M.** To what extent do the PANSS and CGI-S overlap? *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(3):303-7.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2020-2021. Gouvernement du Québec 2021 :139p. Disponible : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf>
- **Remington G, Addington D, Honer W, et coll.** Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-16.
- **Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;399(10327):824-36.
- **Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC).** Août 2019. Schizophrénie. [En ligne. Page consultée le 5 juillet 2022]. Disponible à : <https://sante-infobase.canada.ca/labo-de-donnees/blogue-schizophrénie.html>

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).