

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cariprazine (Vraylar)

Indication : Dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Promoteur : Allergan, une société AbbVie

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

Remarque : La présente recommandation, d'abord publiée le 26 août 2022, a fait l'objet d'une révision le 2 février 2023; cette version révisée contient des renseignements supplémentaires sur les délibérations du comité d'expert et la demande de reconsidération présentée par le promoteur.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vraylar?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Vraylar dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Vraylar a été examiné à la réunion de mars 2022 du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS et a fait l'objet d'une reconsidération à la réunion de juillet 2022.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes tirées de cinq essais cliniques montrent que Vraylar atténue les symptômes de la schizophrénie ou retarde la survenue de rechutes de la maladie comparativement au placebo. Vraylar allège aussi les symptômes négatifs de la schizophrénie comparativement à la rispéridone. Bien que ces résultats soient statistiquement significatifs, il n'est pas certain qu'ils entraînent une amélioration d'importance clinique relativement aux besoins soulevés par les patients.
- On ne peut être certain que la cariprazine est plus avantageuse sur le plan clinique que les autres médicaments offerts dans le traitement de la schizophrénie, car il n'y a pas d'essais cliniques menés chez des patients atteints de schizophrénie aiguë qui comparent Vraylar à un autre traitement. Le Comité émet des réserves quant à la fiabilité des données probantes issues de comparaison indirecte, qui sont minées par un trop grand nombre de lacunes.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes solides qui montrent que Vraylar comblerait une lacune thérapeutique.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la schizophrénie?

La schizophrénie est une maladie psychiatrique grave et chronique dont le tableau clinique, l'évolution, la réponse aux traitements et les issues peuvent varier. Les symptômes sont notamment les hallucinations, les idées délirantes et la désorganisation de la pensée (symptômes dits positifs), de même que le retrait social et le manque de motivation (symptômes dits négatifs). La schizophrénie entraîne aussi des symptômes cognitifs altérant le plus souvent la concentration et la mémoire. En 2016, l'incidence de la schizophrénie au Canada a été estimée à environ 49 cas pour 100 000 personnes, dont 58 cas pour 100 000 hommes et 41 cas pour 100 000 femmes.

Besoins non comblés des patients atteints de schizophrénie

Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui atténuent les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, qui offrent une option additionnelle à ceux qui ne répondent pas aux traitements actuels, dont l'administration est moins fréquente et qui s'accompagnent de moins d'effets secondaires.

Combien coûte Vraylar?

Le traitement par Vraylar devrait coûter environ 1 789 \$ par patient annuellement.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Justification

Bien que les données probantes tirées de trois essais cliniques randomisés (ERC) à double insu d'une durée de six semaines (MD-16, MD-04 et MD-05) menés chez des adultes présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie montrent que la cariprazine est associée à une atténuation statistiquement significative des symptômes et de la gravité globale de la schizophrénie comparativement au placebo, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine. De plus, dans un ECR d'une durée de 26 semaines (188-05) mené auprès d'adultes atteints de schizophrénie à symptômes négatifs prédominants (SNP), le traitement par la cariprazine mène à une plus grande amélioration du score factoriel à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (ESPN) pour les symptômes négatifs et l'état fonctionnel que la rispéridone. Bien que cette différence soit statistiquement significative, la pertinence clinique des différences dans ces résultats n'est pas manifeste puisque la différence minimale importante (DMI) pour montrer un effet clinique est incertaine (pour les scores des symptômes négatifs) ou n'est pas dépassée (pour l'état fonctionnel). De plus, les nombreux critères de sélection et d'exclusion de l'étude 188-05 limitent la généralisabilité des résultats.

Malgré le nombre de traitements actuellement disponibles, il n'y a pas de données probantes directes comparant la cariprazine à d'autres antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie aiguë. Les données probantes indirectes tirées de deux méta-analyses en réseau (MAR) publiées et de deux MAR soumises par le promoteur sur le traitement de la schizophrénie aiguë ou la prévention des rechutes sont limitées par l'hétérogénéité des méthodologies des études et des populations de patients entre les études incluses, et par l'incertitude considérable dans les estimations indirectes de l'effet. À la lumière de ces limites, les résultats sont associés à une incertitude trop grande pour faire toute déduction concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives de la cariprazine.

Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui atténuent les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, qui offrent une option additionnelle de traitement pour ceux qui ne répondent pas adéquatement aux médicaments actuels, qui offrent une plus grande variété de forces et de posologies, dont la fréquence d'administration est moindre et qui ont peu d'effets indésirables. Le CCEM conclut que les données probantes sont insuffisantes pour montrer que ces besoins sont pleinement comblés par la cariprazine. De plus, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'effet de la cariprazine sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), l'état fonctionnel, les hospitalisations, ni la persistance thérapeutique en raison des limites des études et du manque de données probantes.

Points de discussion

- Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser la cariprazine (Vraylar) dans le traitement de la schizophrénie. Le CCEM s'est penché sur chacun des points soulevés par le promoteur dans sa demande. Les éléments ci-dessous portent sur les discussions tenues durant les deux réunions du Comité (premier examen et reconsidération).
- Le CCEM discute de la comparaison de la cariprazine avec le placebo et de l'ampleur des effets rapportée dans les essais portant sur la maladie aiguë. Durant les délibérations de l'examen initial et du réexamen, le CCEM souligne l'incertitude d'une définition de la différence minimale importante entre les groupes établie en fonction du score total à l'ESPN. Des enjeux sont soulevés dans la demande de réexamen quant à l'interprétation de la pertinence clinique de la variation au sein des groupes et entre les groupes du score total à l'ESPN et du score à l'échelle d'impression clinique globale de la gravité (CGI-S, pour Clinical Global Impressions-Severity). En tenant compte des nombreuses estimations de la DMI pour le score à l'ESPN, la variation au sein des groupes laisse croire que les groupes de la cariprazine et du placebo montrent tous deux une amélioration pertinente sur le plan clinique. Cependant, l'importance clinique des différences entre les groupes demeure incertaine puisqu'il n'y a pas de seuil prédéfini pour ce qui est de la différence pertinente sur le plan clinique par rapport au placebo. Quant au score au CGI-S, la différence au sein des groupes pour la cariprazine et le placebo dépasse le seuil de la DMI, mais pas la différence entre les groupes. De plus, les essais ne détectent pas de manière constante une différence entre la cariprazine et le placebo quant à la proportion de patients qui répondent au traitement; ces derniers doivent présenter une réponse d'importance clinique, qui est définie par une amélioration d'au moins 30 % au score total à l'ESPN. À la lumière de ce qui précède, le CCEM considère que la pertinence clinique des effets du traitement par la cariprazine est incertaine.
- Les résultats de l'étude MD-06 laissent croire que le traitement continu par la cariprazine entraîne un délai plus long avant la rechute que le passage au placebo; cependant, cette étude à retrait aléatoire porte sur une population enrichie et n'admet que les patients qui tolèrent la cariprazine et qui y répondent bien. De plus, une grande proportion de patients ont abandonné l'essai, ce qui nuit à la généralisabilité des résultats. Étant donné la nature enrichie de la population et les problèmes d'attrition, il se peut que les effets observés soient exagérés par rapport à ce qu'on observerait dans la population générale de patients présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie; il est aussi possible que les effets néfastes signalés par les personnes ayant poursuivi l'étude diffèrent de l'innocuité en contexte réel.
- Il n'y a pas de données probantes directes disponibles pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la cariprazine par rapport à d'autres antipsychotiques chez les patients présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie. La schizophrénie aiguë est presque toujours traitée par une pharmacothérapie, et divers médicaments sont disponibles. Ainsi, la comparaison de l'efficacité par rapport au placebo a une signification limitée dans la pratique clinique. Bien que l'aripiprazole ou la rispéridone soient inclus à titre de comparateurs actifs dans deux des études à double insu de six semaines afin d'établir la sensibilité de l'essai, aucune comparaison statistique n'est effectuée entre la cariprazine et un comparateur actif. Étant donné les limites des études, le comité ne peut pas tirer de conclusions concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives de la cariprazine par rapport à l'aripiprazole ou à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie aiguë.

- Le Comité se penche sur l'ensemble des données probantes sur l'innocuité et l'efficacité disponibles sur le médicament à l'étude, notamment des métaanalyses en réseau (MR) présentées par le promoteur. Ces données probantes sont limitées par l'absence de données de comparaison directe et le manque de clarté sur les effets thérapeutiques minimums d'importance clinique à la fois chez les patients atteints de schizophrénie aiguë et ceux ayant des symptômes négatifs prédominants. Les MR présentent un fort risque de biais en raison de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients et des essais, qui n'a pas pu être pleinement prise en compte dans les analyses statistiques. D'après son interprétation des données probantes, le Comité conclut que la pertinence clinique des effets thérapeutiques de la cariprazine est incertaine, et qu'il y a trop d'incertitude associée aux données probantes de comparaison indirecte pour permettre de tirer des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité comparatives de la cariprazine.
- Lors de ses deux réunions (premier examen et reconsidération), le CCEM aborde les observations et la rétroaction présentées par trois groupes de défense des intérêts des patients, trois groupes de cliniciens et deux cliniciens individuels. Les groupes décrivent les répercussions importantes que peut avoir la schizophrénie sur la vie des patients, la difficulté à obtenir des traitements, l'hétérogénéité de la réponse thérapeutique, les problèmes de tolérabilité et le besoin d'autres options thérapeutiques. La prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie est un besoin non comblé important dans le paradigme thérapeutique actuel, et cette lacune dans les traitements actuels est également notée par les patients. Selon le clinicien expert, les symptômes négatifs de la schizophrénie sont difficiles à traiter; ils prédominent typiquement après la résorption de la phase aiguë. Les défis particuliers que pose la schizophrénie en ce qui concerne l'observance thérapeutique, les répercussions d'une non-observance sur le système de santé et les facteurs socioéconomiques particuliers de cette population de patients rendent encore plus important de disposer de différentes options de traitement. Cependant, à la lumière de son examen des données probantes disponibles et de l'information fournie par le clinicien expert, le Comité conclut que les données ne démontrent pas que la cariprazine répondrait pleinement aux besoins exprimés par les patients.
- Parmi les patients ayant des SNP, on ne sait pas avec certitude quel est le changement nécessaire aux scores des symptômes pour qu'il soit considéré comme d'importance clinique. Le comité examine les analyses menées à posteriori de l'étude 188-05 fournies par le promoteur dans la demande de réexamen et considère qu'en raison des limites de ces données, les analyses menées à posteriori n'effacent pas l'incertitude dans la DMI au score factoriel à l'ESPN pour les symptômes négatifs. De plus, le comité et le clinicien expert discutent des limites de la rispéridone à titre de comparateur. Bien que des différences statistiquement significatives aient été détectées entre la cariprazine et la rispéridone quant aux symptômes négatifs ou à l'état fonctionnel, une incertitude substantielle demeure quant à la pertinence et à l'importance cliniques des effets observés.
- La tolérabilité du traitement est importante pour les patients atteints de schizophrénie et pourrait influencer sur l'observance thérapeutique. Dans les essais cliniques, les symptômes extrapyramidaux, les céphalées et l'insomnie sont les événements indésirables les plus courants chez les patients recevant la cariprazine, et certains patients déclarent un gain de poids d'importance clinique. Les données sur l'innocuité sont limitées par la courte durée des ECR sur la schizophrénie aiguë, la population enrichie de l'étude de retrait, et le nombre de retraits et l'absence de groupe témoin pour les données à long terme. Le comité ne peut pas tirer de conclusions concernant l'innocuité comparative de la cariprazine par

rapport aux autres antipsychotiques à partir des données probantes indirectes en raison des limites et de l'incertitude des résultats des MAR. Ainsi, on ne sait pas si la cariprazine répond aux attentes des patients en ce qui concerne la tolérabilité.

Contexte

La schizophrénie est une maladie mentale chronique qui affecte la façon dont une personne interagit avec son environnement et le comprend. Lorsqu'elle est active, la maladie se caractérise par des idées délirantes, des hallucinations, la désorganisation du discours et des comportements, et des habiletés cognitives réduites. Les symptômes associés à la schizophrénie sont catégorisés comme étant soit de nature positive ou négative. Les symptômes positifs reflètent une distorsion ou une abondance de fonctions normales, alors que les symptômes négatifs reflètent une perte ou une restriction des fonctions normales. La gravité, la durée et la fréquence de ces symptômes peuvent entraîner des difficultés sur le plan social et professionnel. Selon les données nationales (2016-2017), 1 personne sur 100 vivant au Canada âgée de 10 ans ou plus vit avec un diagnostic de schizophrénie. Les antipsychotiques, qui ciblent les symptômes typiques de la schizophrénie, sont la pierre angulaire du traitement. La cariprazine, un antipsychotique atypique, est approuvée par Santé Canada dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Elle est offerte en capsules à administration orale de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg; la posologie recommandée est de 1,5 mg à 6 mg une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique de cinq ECR à double insu menés auprès d'adultes atteints de schizophrénie;
- la perspective de patients recueillie par des groupes de défense des intérêts des patients : l'Institute for Advancements in Mental Health (IAM) et un document conjoint de la Société canadienne de schizophrénie (SCS) et la division albertaine de l'Association canadienne pour la santé mentale (ACSM);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la schizophrénie;
- les observations de deux groupes de cliniciens, dont le Consortium canadien d'intervention précoce pour la psychose (CCIPP) et un conseil consultatif national formé de psychiatres canadiens ayant de l'expérience dans la prise en charge de la schizophrénie;
- les données probantes indirectes de trois comparaisons de traitements indirectes (CTI);
- les données additionnelles de deux études de prolongation en mode ouvert;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- des renseignements fournis dans le cadre de la demande de reconsidération (décrits plus bas).

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux réponses à l'appel d'observations des patients de l'ACMTS aux fins de cet examen ont été envoyées : un document de l'IAM et un document conjoint de la SCS et de la division albertaine de l'ACSM. L'IAM, la SCS et l'ACSM sont des organismes au service des personnes vivant avec une maladie mentale, comme la schizophrénie, de leur famille et des membres de la communauté.

Les commentaires des patients sont tirés de deux sondages en ligne menés auprès de membres du réseau de clients de l'IAM en 2021 et en 2018. Parmi les 19 répondants au sondage de 2021, 26 % se sont identifiés comme vivant avec des symptômes de schizophrénie ou de psychose; 37 % sont un membre de la famille d'une personne ayant une expérience vécue; 5 % sont un ami d'une personne ayant une expérience vécue; et 32 % sont un aidant d'une personne ayant une expérience vécue. Parmi les répondants au sondage de 2018, 12 % disent avoir un diagnostic, 50 % sont des aidants, 63 % sont un membre de la famille ou un ami d'une personne ayant un diagnostic, et 18 % sont des travailleurs des services sociaux. La SCS tire de l'information de ses sondages nationaux en ligne, de groupes de discussion et d'entrevues, menés principalement au Canada en 2021. Parmi les 239 répondants au sondage, 118 sont des patients ayant une expérience vécue de psychose précoce et de schizophrénie et 121 sont des membres de la famille de patients ayant une expérience vécue.

Les patients indiquent que les symptômes de la psychose, comme les troubles cognitifs, les idées délirantes et les hallucinations, ont des conséquences importantes sur leur fonctionnement quotidien. Les symptômes négatifs, comme le retrait social et le manque de motivation ou l'apathie, diminuent leur qualité de vie et leurs interactions sociales, ce qui pose problème dans leur réintégration. Les patients présentent aussi une méconnaissance de leur maladie, ce qui nuit à leur capacité à obtenir un traitement et du soutien. Cela peut causer des tensions importantes dans leurs relations avec leur réseau de soutien, menant ultimement à l'isolement social.

Les répondants indiquent que l'avantage de la prise d'antipsychotiques est la réduction des épisodes de maladie mentale, alors que le désavantage est la nécessité de prendre un médicament quotidiennement. Selon les répondants, les effets indésirables les plus courants des antipsychotiques sont la somnolence, l'agitation et le gain de poids. Deux répondants ayant reçu la cariprazine affirment que le traitement permet de gérer leurs symptômes négatifs et améliore leurs relations avec leurs pairs.

Les répondants indiquent que les antipsychotiques peuvent être améliorés pour procurer moins d'effets indésirables et être moins coûteux, le coût ayant été ciblé comme un obstacle important à l'accès. De plus, les répondants croient que la thérapie psychosociale est plus efficace lorsqu'elle est jumelée à un traitement pharmacologique. Le traitement et le rétablissement sont des processus individuels non linéaires. Le processus permettant de trouver le bon médicament qui permet le plus haut degré de fonctionnement tout en gérant les effets secondaires en est souvent un d'essais-erreurs. Les patients vivant avec la schizophrénie ont des besoins uniques, et souhaitent avoir un accès rapide, simple et abordable à une vaste gamme d'options thérapeutiques pour améliorer leur expérience du traitement.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Les médicaments actuels traitent seulement les symptômes positifs de la schizophrénie, mais pas les symptômes négatifs ni cognitifs, et n'améliorent pas de manière fiable le fonctionnement psychosocial. De plus, les traitements actuels ont des effets indésirables lourds qui, dans certains cas, mettent la vie en danger (diabète, syndrome malin des neuroleptiques) ou sont irréversibles (dyskinésie tardive).

Selon le clinicien expert, la cariprazine pourrait être appropriée pour la plupart des patients adultes atteints de schizophrénie, mais elle pourrait également être réservée au traitement de deuxième intention. La cariprazine sera relativement coûteuse et, pour de nombreux patients, les médicaments dont l'efficacité et le profil de risques sont bien établis seront appropriés en traitement de première intention. La cariprazine pourrait être pertinente lorsque des enjeux de tolérabilité ou d'efficacité surviennent avec les traitements actuels et moins coûteux. La cariprazine pourrait être une option pour les patients chez qui les effets métaboliques, le gain de poids ou la dysfonction sexuelle sont très préoccupants, ainsi que pour les patients qui ont des symptômes négatifs chroniques entraînant une déficience fonctionnelle.

Dans la pratique clinique, une réponse au traitement se définirait par une amélioration étayée, sur une durée de traitement de 8 semaines, à un examen de l'état mental qui évalue rigoureusement les hallucinations, les idées délirantes et les comportements et les pensées désorganisés, de pair avec les commentaires complémentaires des aidants, lorsque possible, indiquant une réduction des signes comportementaux de psychose. L'évaluation des symptômes négatifs n'est pas bien établie dans de nombreux programmes cliniques et ces derniers pourraient être mal consignés. Puisque les symptômes négatifs ne sont pas la cible principale des traitements antipsychotiques, ils peuvent passer inaperçus jusqu'à la maîtrise des symptômes positifs. L'observance thérapeutique et l'usage concomitant de substances doivent aussi être évalués, particulièrement lorsque la réponse au traitement est mauvaise. Le traitement continu doit souvent être pris pendant deux ans ou plus, et un changement de traitement peut être nécessaire si le patient présente des effets indésirables importants.

L'expert affirme que les psychiatres participent le plus souvent au diagnostic de la schizophrénie et à l'amorce du traitement, qui peuvent se faire dans un milieu hospitalier. Lorsqu'un patient est stable durant la prise d'un schéma thérapeutique régulier et qu'il présente peu ou pas de maladies comorbides psychiatriques, comme l'usage de substances ou un trouble de l'humeur, son état peut être pris en charge par un médecin de famille tout en ayant un soutien consultatif d'un psychiatre.

Groupe de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires aux fins de la demande : le CCIPP et un conseil consultatif national formé de psychiatres canadiens ayant de l'expérience dans la prise en charge de la schizophrénie. Trois cliniciens du CCIPP et 8 cliniciens du conseil consultatif national ont contribué à ces documents. Le CCIPP note le besoin non comblé chez les jeunes adultes en phase précoce de psychose, chez qui les traitements actuels ne permettent pas nécessairement d'optimiser les résultats à long terme. Les deux groupes conviennent qu'il est nécessaire d'avoir des traitements qui atténuent les symptômes négatifs et qui conviennent aux patients qui ne répondent pas aux médicaments actuels. Les deux groupes militent pour l'adoption de la cariprazine en traitement antipsychotique de première

intention chez les patients atteints de schizophrénie, y compris chez ceux en phase précoce de psychose ou présentant des symptômes négatifs.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour la cariprazine :

- amorçage du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription;
- généralisabilité des populations de l'essai aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- aspects systémiques et économiques.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Cinq ECR à double insu répondent aux critères d'inclusion de la revue systématique, dont trois études à court terme (MD-16, MD-04 et MD-05), une étude à retrait aléatoire (MD-06) et une étude menée auprès de patients présentant des SNP (188-05).

Les études à double insu de six semaines (MD-16, MD-04 et MD-05) évaluent l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la cariprazine comparativement à celles du placebo chez les adultes présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Les patients sont répartis aléatoirement dans différents groupes recevant le placebo ou une dose fixe ou flexible de la cariprazine (1,5 mg à 9 mg par jour). Deux études incluent également un groupe témoin actif pour établir la sensibilité de l'essai (la rispéridone à 4 mg par jour ou l'aripiprazole à 10 mg par jour). La taille de l'échantillon varie de 446 à 732 patients, et le critère d'évaluation principal de tous les essais est la variation du score total à l'ESPN entre le début de l'étude et la semaine 6. L'ESPN est une échelle de notation en 30 points qui évalue la présence et la gravité de la psychopathologie. Le score peut varier de 30 à 210, un score plus élevé indiquant des symptômes et une psychopathologie plus graves.

L'âge moyen des patients admis aux essais sur la schizophrénie aiguë varie de 35,5 ans (écart type [ÉT] = 9,3) à 39,3 ans (ÉT = 10,8), et la proportion d'hommes varie de 62 % à 78 % par groupe de traitement. Le score total moyen à l'ESPN de départ est d'environ 96 points dans les études, et la majorité des patients sont catégorisés comme étant visiblement malades selon le score au CGI-S.

L'objectif de l'étude MD-06 est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine comparativement au placebo dans la prévention de la rechute des symptômes de schizophrénie. Les adultes atteints de schizophrénie aiguë reçoivent la cariprazine en mode ouvert (de 3 mg à 9 mg par jour) pour une durée maximale de 20 semaines. Ceux qui tolèrent la cariprazine et satisfont aux critères de réponse au traitement sont répartis aléatoirement à double insu dans deux groupes, l'un recevant la cariprazine et l'autre le placebo pendant une période de 26 à 72 semaines (N = 200). L'étude a pris fin lorsque le dernier patient a terminé 26 semaines de traitement dans la période à double insu. Le délai avant la rechute est le critère d'évaluation principal de cette étude.

Dans l'étude MD-06, l'âge moyen des patients qui commencent la période de rodage est de 38,4 ans (ÉT = 10,4) et 71 % sont des hommes. Le score total moyen à l'ESPN est de 91,3 points (ÉT = 10,1) et 54 % des patients sont visiblement malades. Les patients répondant au traitement qui terminent la période de rodage par la cariprazine en mode ouvert et qui sont assignés à un groupe de traitement sont âgés en moyenne de 37,7 ans (ÉT = 10,1) dans le groupe du placebo et de 39,2 ans (ÉT = 10,9) dans le groupe de la cariprazine, et respectivement 71 % et 61 % des patients sont des hommes dans ces groupes. Au moment de la répartition aléatoire, le score total à l'ESPN est de 50,9 points (ÉT = 6,7) et la plupart des patients sont légèrement malades, d'après le score au CGI-S.

L'objectif de l'étude 188-05 est d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité de la cariprazine comparativement à la rispéridone chez les patients présentant des SNP de schizophrénie depuis au moins 6 mois (c.-à-d. un score factoriel à l'ESPN pour les symptômes négatifs \geq 24 et une note de \geq 4 modérée pour 2 des 3 points de l'ESPN pour l'affect abrasé, l'aboulie et la pauvreté du discours). Un total de 461 adultes sont répartis aléatoirement à double insu dans deux groupes, l'un recevant la cariprazine (de 3 mg à 6 mg par jour) et l'autre recevant la rispéridone (de 3 mg à 6 mg par jour). Le critère d'évaluation principal est la variation du score factoriel à l'ESPN pour les symptômes négatifs entre le début de l'étude et la semaine 26.

L'âge moyen des patients de l'étude 188-05 est de 40,4 ans (ÉT = 10,8) et 57 % sont des hommes. Le score de départ moyen à l'ESPN est d'environ 76 points, ■ % des patients étant classifiés comme modérément malades et ■ % étant classifiés comme visiblement malades selon le score au CGI-S.

Efficacité

Essais sur la schizophrénie aiguë

Le principal objectif d'efficacité est atteint dans les trois études sur la schizophrénie aiguë; tous les groupes recevant la cariprazine (de 1,5 mg à 9 mg par jour) montrent des différences moyennes statistiquement significatives comparativement au placebo dans la variation du score total à l'ESPN entre le début de l'étude et la semaine 6. Les différences moyennes des moindres carrés (MC) comparativement au placebo varient de -6,8 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -11,3 à -2,4; P = 0,003) dans le groupe recevant la cariprazine (de 3 mg à 6 mg) de l'étude MD-05 à -10,4 (IC à 95 % de -14,6 à -6,2; P < 0,0001) dans le groupe recevant la cariprazine (4,5 mg) dans l'étude MD-16. Aucun test statistique n'est effectué pour comparer la cariprazine à la rispéridone ou à l'aripiprazole.

La variation du score au CGI-S entre le début de l'étude et la semaine 6 est le critère d'évaluation secondaire dans les essais sur la schizophrénie aiguë. Le CGI-S évalue la gravité globale des troubles mentaux sur une échelle de 7 points, où 1 désigne un état « normal » et 7 désigne un état « extrêmement malade ». Les différences moyennes des MC sont à

l'avantage de tous les groupes recevant la cariprazine par rapport au placebo; les effets du traitement variant de 0,3 (IC à 95 % de -0,6 à -0,1; P = 0,0115) à -0,6 (IC à 95 % de -0,9 à -0,4; P < 0,0001).

La proportion de patients qui répondent au traitement (amélioration \geq 30 % au score total à l'ESPN) est à l'avantage des groupes recevant la cariprazine à 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg (31,4 %, 35,7 % et 35,9 %) et du groupe recevant la rispéridone (43,5 %) comparativement au groupe recevant le placebo (18,9 %) dans l'étude MD-16 (tous P < 0,05). Dans l'étude MD-04, la proportion de patients répondant au traitement est plus élevée pour la cariprazine à 6 mg (31,8 %) que pour le placebo (19,5 %; P = 0,013), mais il n'y a pas de différence entre le groupe recevant la cariprazine à 3 mg et le groupe du placebo (24,5 %, P = 0,28). Il n'y a pas de différence dans la proportion de patients répondant au traitement entre le groupe recevant de 3 mg à 6 mg de cariprazine (28,6 %) ou de 6 mg à 9 mg (34,7 %) de cariprazine et le groupe du placebo (24,8 %) dans l'étude MD-05 (tous deux P > 0,05). Comme le taux d'erreur de type I n'est pas pris en compte dans les analyses portant sur les patients répondant au traitement, tout résultat montrant une valeur de P < 0,05 devrait être interprété comme étant des données probantes complémentaires seulement.

Deux études présentent des données sur la QVLS mesurée au moyen de l'échelle de la qualité de vie de la schizophrénie, version révisée 4. Les différences entre les groupes sont à l'avantage des groupes recevant de 3 mg à 6 mg de cariprazine comparativement au placebo dans les études MD-04 et MD-05, mais aucune différence n'est détectée entre le groupe recevant de 6 mg à 9 mg de cariprazine et le groupe du placebo dans l'étude MD-05. Pour ce critère d'évaluation, le taux d'erreur de type I n'est pas pris en compte, et la pertinence clinique des différences est incertaine puisque la DMI est inconnue.

Essai à méthodologie de retrait

Le délai avant la rechute est le critère d'évaluation principal de l'étude MD-06. La rechute est définie comme un critère d'évaluation composite qui comprend des résultats cliniques (hospitalisation, automutilation ou comportement violent, idéation de suicide ou d'homicide) ainsi que des critères fondés sur des échelles de notation de la gravité de la maladie et des symptômes normalisés (p. ex. augmentation \geq 30 % au score total de l'ESPN; augmentation \geq 2 points au score du CGI-S, ou score > 4 à l'un des sept domaines de l'ESPN).

Parmi les patients qui répondent au traitement par la cariprazine durant la phase ouverte de 20 semaines, 47,5 % subissent une rechute après être passés au placebo comparativement à 24,8 % des patients qui poursuivent le traitement par la cariprazine. Les différences entre les groupes sont à l'avantage de la cariprazine comparativement au placebo, le rapport des risques instantanés étant de 0,45 (IC à 95 % de 0,28 à 0,73; P = 0,001).

Étude portant sur les symptômes négatifs prédominants

Dans l'étude 188-05, le critère d'évaluation principal est la variation du score factoriel à l'ESPN pour les symptômes négatifs (score de 7 à 49, un score plus faible indiquant des symptômes moindres) entre le début de l'étude et la semaine 26. Les deux groupes de traitement montrent une amélioration au fil du temps, avec une variation moyenne des MC du score de -8,9 (erreur type [ET] = 0,3) pour la cariprazine et de -7,4 (ET = 0,4) pour la rispéridone. La différence moyenne des MC est de -1,5 (IC à 95 % de -2,4 à -0,5), à l'avantage de la cariprazine comparativement à la rispéridone (P = 0,002). La DMI de la différence moyenne est incertaine. La proportion de patients présentant une réduction d'au moins 20 % au score factoriel à l'ESPN pour les symptômes négatifs à la semaine 26 est de 69,2 % dans le groupe

de la cariprazine et de 58,1 % dans le groupe de la rispéridone, le rapport de cotes étant de 2,1 (IC à 95 % de 1,3 à 3,3; P = 0,002). Comme le taux d'erreur de type I n'est pas pris en compte dans les analyses portant sur les patients répondant au traitement, ces données doivent être interprétées comme étant des données probantes complémentaires seulement.

La variation au score de l'échelle de fonctionnement personnel et social (FPS), aussi appelée « échelle PSP », de l'anglais Personal and Social Performance Scale, entre le début de l'étude et la semaine 26 est le critère d'évaluation secondaire de l'étude 188-05. Le FPS évalué par le clinicien est noté de 0 à 100, un score plus élevé indiquant un meilleur fonctionnement psychosocial. Dans l'étude 188-05, les groupes de la cariprazine et de la rispéridone déclarent tous deux une amélioration aux scores moyens du FPS à la semaine 26, les augmentations étant respectivement de 14,3 points (ET = 0,6) et de 9,7 points (ET = 0,8). La différence moyenne des MC est de 4,6 points (IC à 95 % de 2,7 à 6,6), à l'avantage de la cariprazine comparativement à la rispéridone (P < 0,001). Les différences entre les groupes ne dépassent pas la DMI de 7 à 10 points présentée dans la documentation.

Effets néfastes (innocuité)

La plupart des patients dans les études à court terme (de 61 % à ■ %) et les études à plus long terme (de 54 % à 80 %) déclarent au moins un évènement indésirable, la fréquence étant généralement semblable entre les groupes au sein des essais. L'insomnie, l'akathisie et les céphalées sont les évènements indésirables les plus fréquents dans les groupes recevant la cariprazine.

La fréquence des évènements indésirables graves varie, ces derniers survenant chez de 1 % à 9 % des patients dans les groupes du placebo, chez de 3 % à 6 % des patients dans les groupes de la cariprazine, et chez de 3 % à ■ % des patients dans les groupes recevant un comparateur actif dans les essais sur la schizophrénie aiguë. Dans les études à long terme, des évènements indésirables graves sont signalés chez 7 % et 14 % des patients dans la phase ouverte et la phase à double insu de l'étude MD-06 et chez 3 % des patients dans chacun des groupes de l'étude 188-05. Dans toutes les études, la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables varie de ■ % à 15 % dans les groupes du placebo, de ■ % à 14 % dans les groupes de la cariprazine, et de 9 % à 12 % dans les groupes témoins actifs. La schizophrénie et les troubles psychotiques sont les évènements indésirables graves ou les évènements indésirables menant à l'arrêt du traitement les plus courants.

Deux patients sont décédés dans le groupe recevant la dose de 6 mg de cariprazine dans l'étude MD-04 (suicide; accident vasculaire cérébral ischémique et infarctus du myocarde), et un patient est décédé dans le groupe recevant la rispéridone dans l'étude 188-05 (cancer). Aucun décès n'est survenu dans les autres groupes de traitement.

Dans les études de six semaines, des symptômes extrapyramidaux apparus au traitement sont déclarés par de ■ % à ■ % des patients des groupes du placebo, de ■ % à ■ % des patients des groupes de la cariprazine, et par respectivement ■ % et ■ % des patients des groupes de l'aripiprazole et de la rispéridone. La fréquence des symptômes extrapyramidaux est semblable dans les groupes de la cariprazine et de la rispéridone dans l'étude 188-05 (14 % contre 13 %). Dans l'étude MD-06, des symptômes extrapyramidaux sont signalés chez 40 % des patients recevant la cariprazine en mode ouvert, chez 21 % des patients poursuivant le traitement par la cariprazine, et chez 7 % des patients qui passent au placebo durant la phase à double insu. La fréquence de l'arrêt du traitement en raison d'évènements

indésirables liés à des symptômes extrapyramidaux est faible, variant de ■% à ■% par groupe de traitement dans les études à court et à long terme.

L'idéation ou le comportement suicidaire est rare dans les études sur la maladie aiguë et à long terme. D'après l'échelle d'évaluation de Columbia sur la gravité du risque suicidaire, de ■% à ■% des patients signalent des idéations suicidaires et de ■% à ■% signalent un comportement suicidaire dans les groupes de traitement. Un décès par suicide et une tentative de suicide sont signalés chez les patients recevant la cariprazine, ainsi que ■ tentative ou tentatives de suicide chez un patient recevant la rispéridone.

Dans les études de six semaines, de ■ à ■% des patients qui reçoivent la cariprazine déclarent un gain de poids d'importance clinique (défini par un gain $\geq 7\%$), contre de ■% à ■% des patients dans le groupe du placebo, ■% dans le groupe de l'aripiprazole et ■% dans le groupe de la rispéridone. Dans l'étude MD-06, un gain de poids corporel d'au moins 7 % est signalé par ■% des patients durant la phase ouverte de traitement par la cariprazine, et par de ■% à ■% des patients des groupes de la cariprazine et du placebo durant la phase à double insu. Dans l'étude 188-05, respectivement 6 % et 7 % des patients des groupes de la cariprazine et de la rispéridone déclarent un gain de poids d'au moins 7 %.

Évaluation critique

La méthodologie des essais concorde avec les lignes directrices de l'Agence européenne des médicaments pour ce qui est des études sur les médicaments visant la schizophrénie. Toutes les études sont menées à double insu, et les méthodes utilisées pour répartir aléatoirement les patients et dissimuler le traitement attribué semblent appropriées. Les caractéristiques de départ des patients sont semblables entre les groupes au sein des études, mais tous les essais signalent une proportion élevée de retrait précoce (de 23 % à 57 % par groupe de traitement) et on observe un certain déséquilibre dans les retraits entre les groupes de traitement au sein des essais. Il est possible que la forte proportion d'arrêts du traitement ait compromis la répartition aléatoire, et les caractéristiques mesurées et non mesurées des groupes de traitement peuvent avoir changé au fil du temps. De plus, plusieurs des mesures des critères d'évaluation déclarées dans ces essais ont dû être estimées par imputation, ce qui peut être une source de biais. Cependant, certaines analyses de sensibilité effectuées explorent différentes hypothèses relatives aux données manquantes, et ces analyses appuient les résultats de l'analyse primaire des études. L'interprétation de la variation des scores à l'ESPN et des données sur la QVLS est limitée par l'absence de DMI. De plus, le taux d'erreur de type I n'est pas pris en compte dans plusieurs résultats d'intérêt, comme les analyses portant sur les patients répondant au traitement et la variation des scores sur la QVLS.

Dans l'étude qui admet les patients présentant des SNP, l'utilisation de la rispéridone à titre de comparateur pourrait être une limite puisque son efficacité relativement aux symptômes négatifs n'est pas démontrée. L'importance et la pertinence cliniques des différences observées dans les résultats de cet essai sont incertaines en raison du manque de données probantes à l'égard de ce qui est considéré comme une différence importante dans les essais menés auprès de patients ayant des symptômes négatifs.

Concernant la validité externe, tous les essais excluent les patients présentant un état de comorbidité psychiatrique ou médicale, y compris ceux ayant des troubles de consommation ou qui sont susceptibles de se blesser ou de blesser autrui. Selon le clinicien expert, les nombreux critères d'exclusion risquent de nuire à la validité externe puisque la plupart des

patients qui obtiennent des soins psychiatriques au Canada ont des conditions médicales et psychiatriques complexes. Comme les adultes âgés (> 60 ans) et ceux ayant des troubles schizoaffectifs ou une schizophrénie résistante au traitement sont également exclus, l'efficacité et l'innocuité chez ces populations sont inconnues. Étant donné sa méthodologie, l'étude de retrait répartit aléatoirement une population enrichie présentant une réponse au traitement. Ainsi, les effets du traitement observés peuvent être exagérés et la fréquence des effets indésirables peut être sous-déclarée par rapport à la population plus vaste de patients présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie.

Les données probantes disponibles sont tirées de quatre études contrôlées par placebo et d'un essai à comparateur actif dans une population de patients restreinte (PPR). Bien que deux des études de six semaines incluent un groupe témoin actif, il n'y a pas d'hypothèse a priori évaluant la rispéridone ou l'aripiprazole comparativement à la cariprazine. Ainsi, il n'y a pas de données comparatives directes sur l'efficacité et l'innocuité dans le traitement de la schizophrénie aiguë. Aucune des études ne permet de tester les différences dans les hospitalisations ou la persistance thérapeutique. L'effet du traitement sur la QVLS est évalué dans deux études, mais le taux d'erreur de type I n'est pas pris en compte dans ces analyses. Seule l'étude menée auprès de patients présentant des SNP évalue les résultats fonctionnels. Ainsi, les effets thérapeutiques de la cariprazine sur ces résultats d'importance pour les patients sont incertains. La taille des échantillons et la durée des ECR pourraient être insuffisantes pour détecter les événements indésirables rares.

Comparaisons indirectes

Description des études

Une CTI non publiée qui a été utilisée pour orienter l'analyse pharmacoéconomique et deux CTI publiées soumises par le promoteur sont incluses dans ce rapport.

La CTI non publiée évalue l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques oraux utilisés au Canada dans le traitement de la schizophrénie aiguë et la prévention des rechutes. Les données de 70 ECR sur le traitement de la schizophrénie aiguë et de 12 ECR sur la prévention des rechutes sont utilisées pour orienter la MAR bayésienne à effets fixes ou aléatoires. Le critère d'évaluation principal dans le modèle sur la schizophrénie aiguë est la proportion de patients obtenant une amélioration d'au moins 30 % au score total à l'ESPN (ou à un autre critère d'évaluation de la réponse) entre la semaine 4 et la semaine 8. Pour le modèle sur le traitement d'entretien, le critère d'évaluation principal est la proportion de patients qui subissent une rechute entre la semaine 26 et la semaine 72.

Les CTI publiées sont axées sur l'efficacité et l'innocuité à court terme (Huhn et coll. [2019]) ou sur les effets métaboliques (Pillinger et coll. [2020]) des antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie aiguë.

Résultats

Pour le traitement de la schizophrénie aiguë, les résultats de la MAR non publiée [redacted] pour la proportion de patients répondant au traitement, mais [redacted]. Les données probantes indirectes laissent croire que [redacted].

Les résultats des deux CTI publiées [REDACTED] et ne montrent aucune différence dans la gravité des symptômes à court terme, et des différences possibles dans certains effets indésirables de la cariprazine par rapport à d'autres antipsychotiques. Selon les auteurs des deux CTI, la fiabilité des données probantes sur la cariprazine est faible ou très faible.

Évaluation critique

De nombreuses sources d'hétérogénéité sont notées entre les essais de la CTI non publiée, notamment des différences dans le score à l'ESPN de départ, la durée de la maladie, l'année de publication de l'étude, le moment de l'évaluation des résultats, les définitions des critères d'évaluation et le taux de réponse avec le placebo. Comme les méthodes statistiques ne prennent pas pleinement en considération l'hétérogénéité, le risque de biais est élevé et devrait être pris en compte au moment d'interpréter les résultats de la MAR sur la schizophrénie aiguë.

Le réseau sur la prévention des rechutes comporte de nombreuses limites qui nuisent à la capacité à tirer des conclusions de ces analyses. En raison des différences de méthodologie entre les essais, on observe des différences importantes dans les populations de patients admis, ainsi qu'une hétérogénéité dans le moment d'évaluation des résultats et la définition des rechutes. De plus, le réseau est épars, et de nombreuses comparaisons montrent des intervalles de crédibilité larges et une incertitude élevée. À la lumière de ces limites, les résultats de cette CTI pourraient ne pas être représentatifs de l'effet réel de la cariprazine comparativement au placebo ou à d'autres comparateurs.

Il n'y a pas de données probantes comparatives sur la QVLS ou l'état fonctionnel, qui sont tous deux des résultats importants pour les patients, puisque la CTI ne les analyse pas.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Deux études de prolongation en mode ouvert (MD-17 et MD-11) fournissent des données sur l'innocuité et la tolérabilité à long terme chez les patients atteints de schizophrénie ayant participé à l'une des études pivots de six semaines et ayant répondu au traitement (score au CGI-S \leq 3). Les nouveaux patients qui répondent aux critères d'inclusion sont aussi admissibles à l'étude MD-11.

Dans l'étude MD-17, 93 patients reçoivent la cariprazine (de 1,5 mg à 4,5 mg quotidiennement) et 49 % des patients terminent les 48 semaines de traitement. Des 586 patients ayant reçu la cariprazine (de 3 mg à 9 mg quotidiennement) dans l'étude MD-11, 39 % terminent les 48 semaines de traitement.

Efficacité

Le score total moyen à l'ESPN diminue par rapport au départ de 5,0 points (ÉT = 14,0) dans l'étude MD-11 et de 6,8 points (ET = 1,3) dans l'étude MD-17 (la méthode de la dernière observation rapportée a été utilisée pour les données manquantes). Des variations minimales aux scores au CGI-S sont observées dans les deux études.

Effets néfastes (innocuité)

Aucune nouvelle alerte d'innocuité n'est signalée d'après les données sur l'innocuité à 48 semaines des études MD-17 et MD-11. De 81 % à 83 % des patients signalent des

événements indésirables, dont l'akathisie (de 14 % à 16 %), les troubles extrapyramidaux (7 %) et les céphalées ou l'insomnie (de 9 % à 14 %). Un gain de poids de 7 % ou plus est signalé par 26 % des patients de l'étude MD-11 et 33 % des patients de l'étude MD-17. Dans les deux études, de 10 % à 13 % des patients arrêtent le traitement en raison d'événements indésirables ou présentent un événement indésirable grave. Un décès par suicide est signalé dans les études de prolongation.

Évaluation critique

Les limites des études de prolongation comprennent le biais de sélection et l'absence de groupe témoin et d'insu. La déclaration des effets néfastes et des mesures subjectives (p. ex. de symptômes) pourrait être faussée par la connaissance du traitement reçu. Puisque seules des statistiques descriptives sont publiées, et sans groupes comparateurs, l'interprétation des résultats est limitée. Qui plus est, il y a un risque de biais de sélection puisque les patients ayant abandonné les ECR parents en raison d'événements indésirables, d'inefficacité ou d'autres motifs sont exclus. De plus, certains patients de l'étude MD-11 reçoivent une dose quotidienne plus élevée de cariprazine que la recommandation de Santé Canada.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Populations cibles	<ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints de schizophrénie présentant des SNP; • Patients atteints de schizophrénie ayant besoin à la fois d'un traitement de la maladie aiguë et d'un traitement d'entretien par des antipsychotiques atypiques oraux.
Traitements	Cariprazine
Prix indiqué	Cariprazine : 4,90 \$ la capsule, sans égard à la force
Cout du traitement	Le cout de la cariprazine est de 1 789 \$ annuellement.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Patients présentant des SNP : rispéridone • Patients présentant une maladie aiguë : aripiprazole, asénapine, brexpiprazole, lurasidone, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone et ziprasidone
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	2 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Modèle portant sur les SNP : les données sur l'efficacité sont tirées de l'essai comparatif direct RGH-188-005 • Modèle portant sur la maladie aiguë : les données sur l'efficacité sont tirées d'une méta-analyse en réseau, laquelle comprend trois essais à court terme sur la cariprazine (RGH-MD-16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05).

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D'après l'examen clinique de l'ACMTS : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pour la population présentant des SNP : d'après l'essai pivot et les commentaires du clinicien expert, on ne sait pas si la différence au score moyen à l'ESPN entre la cariprazine et la rispéridone est pertinente sur le plan clinique puisque la différence minimale importante pour les scores des symptômes négatifs est inconnue. Le modèle du promoteur se fonde sur les améliorations au score à l'ESPN pour orienter l'efficacité du traitement, et ses estimations du rapport cout/efficacité sont donc hautement incertaines. ◦ Pour la population atteinte d'une maladie aigüe : d'après la méta-analyse en réseau soumise par le promoteur, [REDACTED] est également fortement limité par l'hétérogénéité. Toute conclusion au sujet du rapport cout/efficacité différentiel est hautement incertaine. • Dans le modèle portant sur les SNP, le promoteur ne modélise pas adéquatement tous les comparateurs pertinents lorsqu'il exclut l'olanzapine et la clozapine. De plus, selon le clinicien expert, la rispéridone pourrait avoir des effets limités sur les SNP et n'est peut-être pas le choix de comparateur le plus pertinent. Par conséquent, l'efficacité clinique et le rapport cout/efficacité de la cariprazine comparativement aux autres comparateurs pour ce qui est des SNP sont inconnus. • On observe une incertitude structurelle importante dans le modèle portant sur les SNP. Le modèle du promoteur ne reflète pas le traitement des SNP en raison de la pertinence limitée du comparateur choisi, de la modélisation inadéquate des patients résistants au traitement, et de la modélisation incomplète de la séquence thérapeutique qui exclut le traitement de troisième intention. • Les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle du promoteur ne sont pas appropriées et devraient plutôt être dérivées au moyen de méthodes de mesure indirectes. Les valeurs d'utilité des états de santé particuliers n'ont pas de validité apparente et jouent un rôle déterminant dans le modèle du promoteur, ce qui entraîne un biais potentiel dans le rapport cout/efficacité, à l'avantage de la cariprazine. • Les probabilités de transition dans le modèle portant sur les SNP sont dérivées partiellement d'information sollicitée au clinicien expert en raison du manque de données cliniques. La transition de certains états de santé « moins bon » à des états de santé « mieux » n'a pas de validité apparente et est dérivée d'un échantillon de taille inadéquate. Cela risque de fausser le rapport cout/efficacité à l'avantage de la cariprazine.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Puisque l'ACMTS n'a pas pu aborder les limites observées dans les modèles soumis, et en raison de l'incertitude globale des données cliniques, l'ACMTS ne peut pas dériver de scénario de référence dans les modèles portant sur la maladie aigüe ou les SNP. Un degré d'incertitude élevé persiste concernant les effets cliniques comparatifs (et l'importance des changements observés) de la cariprazine et des comparateurs pertinents. L'utilisation des modèles du promoteur pour examiner les effets de l'incertitude est peu pertinente en raison des enjeux entourant la structure du modèle. Par conséquent, l'ACMTS effectue une comparaison des couts entre la cariprazine et ses comparateurs pour mettre en lumière les différences dans les couts des médicaments. • Le cout quotidien de la cariprazine (4,90 \$) est plus élevé que celui de tous les antipsychotiques atypiques oraux génériques offerts au Canada, qui varie de 0,35 \$ à 3,16 \$ par jour. Il n'y a pas de données cliniques pour justifier le prix plus élevé de la cariprazine. • Une réduction de 71 % à 93 % du prix soumis pour la cariprazine est nécessaire afin qu'il soit équivalent à celui de l'antipsychotique atypique générique le moins cher, l'olanzapine, aux doses supérieures et inférieures recommandées.

ESPN = Échelle de symptômes négatifs et positifs; SNP = symptômes négatifs prédominants

Impact budgétaire

L'ACMTS relève les principales limites de l'analyse du promoteur associées à la sous-estimation des parts du marché de la cariprazine, à l'exclusion inappropriée de comparateurs pertinents dans le traitement des SNP dans l'estimation des taux de saisie, et à l'incertitude d'une approche fondée sur les réclamations pour évaluer l'impact budgétaire. Dans sa réanalyse, l'ACMTS augmente les parts de marché de la cariprazine. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est de 1 535 742 \$ la première année; de 5 437 489 \$ la deuxième année; et de 11 695 629 \$ la troisième année; pour un impact budgétaire triennal total de 18 668 860 \$. Une incertitude persiste dans cette estimation en raison d'un manque d'information technique concernant l'approche fondée sur les réclamations et les sources de données utilisées, ainsi que des limites de l'estimation du promoteur des taux de saisie des comparateurs.

Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Dans sa demande, il soulève les points ci-dessous :

- La recommandation et les motifs cités concernant la « pertinence clinique incertaine » ne reflètent pas les données probantes présentées. Le promoteur soutient que les données probantes sont suffisantes pour conclure que la cariprazine aura des effets thérapeutiques d'importance clinique.
- Le promoteur estime que la recommandation du CCEM sur la cariprazine n'est pas cohérente avec les recommandations émises antérieurement sur des antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie, plus particulièrement les recommandations favorables.
 - Le CCEM aborde le point soulevé dans la demande de reconsidération quant à la cohérence entre les recommandations sur les médicaments contre la schizophrénie. Chaque demande d'examen ou de reconsidération présentée dans le cadre du processus d'examen en vue du remboursement est évaluée de façon indépendante des demandes antérieures et selon les procédures et processus en vigueur au moment de l'examen.
- La recommandation ne reconnaît pas le fait que les données probantes cliniques présentées répondent à des lacunes thérapeutiques particulières soulevées par les groupes de défense des intérêts des patients et les groupes de cliniciens lors du processus de collecte d'observations.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- l'information contenue dans le dossier de demande initial concernant les points soulevés par le promoteur;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la schizophrénie;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;

- la rétroaction présentée par trois groupes de cliniciens – le CCIPP, le groupe de psychiatres de l'Atlantique et le conseil consultatif national –, ainsi que par deux cliniciens individuels;
- la rétroaction présentée par trois groupes de défense des intérêts des patients : l'Institute for Advancements in Mental Health, la SCS et la division albertaine de l'ACSM.

La rétroaction de tous les différents intervenants (groupes de défense des intérêts des patients, groupes de cliniciens et régimes d'assurance médicaments publics) reçue en réponse à la recommandation provisoire est accessible sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 23 mars 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 27 juillet 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.