

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen clinique

**BREXPIPRAZOLE (REXULTI)**

(Lundbeck Canada et Otsuka Canada  
Pharmaceutique)

Indication : le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (avec passages caviardés)
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	11 pages

**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 du 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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.

## Sommaire

### Introduction

Le brexpiprazole est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Selon la monographie, l'efficacité du médicament tient à son activité agoniste partielle aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub> et à son activité antagoniste aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. La posologie recommandée va de 2 à 4 mg une fois par jour. La monographie recommande une dose initiale de 1 mg par jour les jours 1 à 4, qui augmente à 2 mg par jour les jours 5 à 7 et passe ensuite à 4 mg le jour 8, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose quotidienne maximale recommandée est de 4 mg pour la plupart des patients. Le fabricant demande que le brexpiprazole soit remboursé conformément à l'indication autorisée par Santé Canada, à savoir le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sont conformes aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Ce sont trois essais cliniques de six semaines axés sur le traitement de l'exacerbation aiguë (VECTOR [N = 636], BEACON [N = 674] et LIGHTHOUSE [N = 468]) et un essai clinique de 52 semaines portant sur le traitement d'entretien (EQUATOR [N = 202]). Les trois essais cliniques examinant l'exacerbation aiguë sont des études de phase III à double insu dont les participants connaissent une rechute aiguë de la schizophrénie. Les essais cliniques VECTOR et BEACON comportent quatre groupes, sont comparatifs avec placebo et évaluent le brexpiprazole à trois doses fixes. Dans l'essai clinique VECTOR, les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du brexpiprazole à la dose de 4 mg/jour, du brexpiprazole à la dose de 2 mg/jour, du brexpiprazole à la dose de 0,25 mg/jour et du placebo. Dans l'essai clinique BEACON, les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du brexpiprazole à la dose de 4 mg/jour, du brexpiprazole à la dose de 2 mg/jour, du brexpiprazole à la dose de 1 mg/jour et du placebo. Dans l'essai clinique LIGHTHOUSE, les participants sont répartis dans les groupes du brexpiprazole (dose de 2 à 4 mg par jour), de la quétiapine (400 à 800 mg par jour) et du placebo. Dans ces trois études, les patients sont hospitalisés pendant toute la durée de l'étude, et la variation du score total à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dans la période allant du moment de référence à la semaine 6 représente le principal critère d'évaluation et la variation du score Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) dans cette même période, le principal critère d'évaluations secondaire.

L'essai clinique EQUATOR portant sur le traitement d'entretien comprend quatre phases : une phase de sélection allant jusqu'à 15 jours; une phase de passage du traitement antipsychotique en cours au brexpiprazole et d'élimination des médicaments non autorisés s'étendant sur 1 à 4 semaines; une phase de stabilisation à simple insu allant jusqu'à 24 semaines au cours de laquelle la dose de brexpiprazole est adaptée (1 mg à 4 mg); une phase de traitement d'entretien à répartition aléatoire de 52 semaines. Les patients qui satisfont les critères d'état stable sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du brexpiprazole à une dose allant de 1 mg à 4 mg et du placebo apparié.

Le principal critère d'évaluation est le temps écoulé de la randomisation à la rechute imminente (délai de rechute imminente), alors que le principal critère d'évaluation secondaire est la proportion de patients qui satisfont le critère de rechute imminente. Les essais cliniques s'attardent également à d'autres résultats secondaires, importants pour les groupes de défense des intérêts de patients, dont les symptômes positifs et les symptômes négatifs (mesurés à l'aide de sous-échelles PANSS) et la qualité de vie liée à la santé (mesurée à l'aide de l'échelle Schizophrenia Quality of Life [S-QoL]).

## Efficacité

### *Traitement de l'exacerbation aiguë*

Dans l'essai clinique VECTOR, le brexpiprazole aux deux doses, 2 mg et 4 mg, amène une amélioration statistiquement significative du score total PANSS comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : -8,72; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -13,1 à -4,37 pour la dose de 2 mg et de -7,64; IC à 95 % de -12,0 à -3,30 pour la dose de 4 mg). Dans l'essai clinique BEACON, le brexpiprazole à la dose de 4 mg amène une amélioration statistiquement significative du score PANSS comparativement au placebo (DMMC de -6,47; IC à 95 % de -10,6 à -2,35); toutefois, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour ce qui est de la dose de 2 mg (DMMC de -3,08; IC à 95 % de -7,23 à 1,07). Dans l'essai LIGHTHOUSE, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le brexpiprazole à dose modulable et le placebo (DMMC : -4,1; IC à 95 % de -8,2 à 0,1;  $P = 0,0560$ ); mais, il y a une différence statistiquement significative entre la quétiapine et le placebo, à l'avantage de la première (DMMC : -8,0; IC à 95 % de -12,2 à -3,9).

Dans l'essai clinique VECTOR, l'on observe une amélioration statistiquement significative des scores CGI-S avec le brexpiprazole aux doses de 2 mg et de 4 mg par jour comparativement au placebo (DMMC respective de -0,33 [IC à 95 % de -0,56 à -0,10] et de -0,38 [IC à 95 % de -0,61 à -0,15]). Le fait qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe du brexpiprazole à la dose de 2 mg et le groupe du placebo dans l'essai clinique BEACON a mis un terme à la séquence d'analyse statistique hiérarchique après le principal critère d'évaluation; par conséquent, les résultats des analyses des scores CGI-S sont de nature exploratoire. Du point de vue de l'effet thérapeutique, le brexpiprazole à la dose de 4 mg/jour l'emporte sur le placebo (DMMC de -0,38 [IC à 95 % de -0,62 à -0,15]). En revanche, il n'y a pas de différence entre le brexpiprazole à la dose de 2 mg par jour et le placebo (DMMC de -0,19 [IC à 95 % de -0,42 à 0,05]). Dans l'essai clinique LIGHTHOUSE, [REDACTED] le brexpiprazole [REDACTED] [REDACTED] amènent une amélioration statistiquement significative selon l'échelle CGI-S comparativement au placebo (DMMC respective de -0,3 [IC à 95 % de -0,5 à -0,1] et de -0,4 [REDACTED]).

Dans l'essai clinique VECTOR, le brexpiprazole aux deux doses, 2 mg et 4 mg, produit une amélioration statistiquement significative selon les sous-échelles PANSS des symptômes positifs et des symptômes négatifs, et la catégorie de l'excitation, comparativement au placebo. Dans l'essai clinique BEACON, l'on observe une différence statistiquement significative entre le brexpiprazole à la dose de 4 mg par jour et le placebo quant aux sous-échelles des symptômes positifs et des symptômes négatifs et à la catégorie de l'excitation; cependant, il n'y a pas d'amélioration statistiquement significative avec le brexpiprazole à la dose de 2 mg par jour comparativement au placebo. Dans l'essai clinique LIGHTHOUSE, le brexpiprazole amène une amélioration statistiquement significative à la sous-échelle PANSS des symptômes positifs comparativement au placebo; toutefois, il n'y a pas de

différence statistiquement significative entre les deux à la sous-échelle des symptômes négatifs et dans la catégorie de l'excitation. La quétiapine produit une amélioration statistiquement significative aux trois sous-échelles PANSS par comparaison avec le placebo.

Dans les essais cliniques VECTOR et BEACON, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le brexpiprazole à la dose de 2 mg et le placebo quant à la proportion de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'inefficacité (risque relatif [RR] respectif de 0,87 [IC à 95 % de 0,46 à 1,65] et de 1,00 [IC à 95 % de 0,55 à 1,85]). Il y a une différence statistiquement significative entre le groupe du brexpiprazole à la dose de 4 mg et le placebo, favorable au premier, dans l'essai clinique VECTOR (RR : 0,39 [IC à 95 % de 0,18 à 0,85]); cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le brexpiprazole à la dose de 4 mg et le placebo dans l'essai clinique BEACON (RR : 0,82 [IC à 95 % de 0,44 à 1,51]). Le temps écoulé avant l'abandon de traitement pour cause d'inefficacité est un critère d'évaluation secondaire dans l'essai clinique LIGHTHOUSE. Comparativement au placebo, le brexpiprazole comme la quétiapine sont associés à [REDACTED] du risque d'abandon de traitement pour cause d'inefficacité (rapports des risques instantanés [RRI] respectifs de 0,44 [REDACTED] [REDACTED] et de 0,45 [REDACTED]).

[REDACTED] brexpiprazole [REDACTED] associés à une amélioration statistiquement significative du score total S-QoL comparativement au placebo ([REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]).

#### *Traitement d'entretien*

Le délai de rechute imminente est statistiquement allongé dans le groupe du brexpiprazole comparativement au groupe du placebo tant dans l'analyse intermédiaire (RRI : 0,34 [IC à 95 % de 0,17 à 0,66]) que dans l'analyse finale (RRI : 0,29 [IC à 95 % de 0,16 à 0,55]). Le délai médian de rechute imminente dans l'analyse intermédiaire et l'analyse finale est respectivement de [REDACTED] et de 169,0 jours dans le groupe du brexpiprazole, et de [REDACTED] et de 111,0 jours dans le groupe du placebo. Dans l'analyse intermédiaire comme dans l'analyse finale, la proportion de patients correspondant au critère de rechute imminente est statistiquement plus faible dans le groupe du brexpiprazole que dans le groupe du placebo (respectivement [REDACTED] versus [REDACTED] et 13,5 % versus 38,5 % [P < 0,0001]).

#### *Effets néfastes*

Dans sa revue systématique, le PCEM examine des données au sujet de deux groupes de patients prévus au plan d'évaluation de l'innocuité du fabricant : les données regroupées sur les incidents indésirables des essais cliniques sur le traitement de l'exacerbation aiguë et les données du seul essai clinique sur le traitement d'entretien. L'ensemble de données regroupées englobe les données sur les incidents indésirables des essais cliniques VECTOR (N = 636), BEACON (N = 674) et LIGHTHOUSE (N = 468) et d'une étude de phase II (331-07-203; N = 459). Cette dernière étude compte six groupes d'intervention : placebo, aripiprazole à la dose de 15 mg par jour et brexpiprazole à quatre doses initiales (0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg et 5 mg par jour).

#### *Traitement de l'exacerbation aiguë*

La proportion de patients qui subissent à tout le moins un incident indésirable apparu au traitement est la même pour les groupes réunis du brexpiprazole (2 à 4 mg/jour) et du placebo [REDACTED]

La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins est [REDACTED] que dans le groupe de la quétiapine (1,3 %). La proportion de patients qui se retirent de l'étude en raison d'un ou de plusieurs incidents indésirables dans le groupe du brexpiprazole est plus faible que dans le groupe du placebo (7,8 % contre 12,2 %), mais plus grande que dans le groupe de la quétiapine (2,6 %). La schizophrénie est le motif le plus souvent à l'origine de l'arrêt de la participation dans les groupes (4,0 % avec le brexpiprazole, 7,4 % avec le placebo et 2,0 % avec la quétiapine).

#### *Traitement d'entretien*

À la phase de stabilisation, [REDACTED] des patients traités par le brexpiprazole ont subi un incident indésirable à tout le moins, 7,3 % ont subi un incident indésirable grave à tout le moins, 8,8 % ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables et 14,2 % ont subi un incident indésirable de la catégorie des symptômes extrapyramidaux. À la phase du traitement d'entretien, la proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins ou ayant abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables est plus grande dans le groupe du placebo que dans le groupe du brexpiprazole (respectivement 10,6 % contre 3,1 % et 11,5 % contre 5,2 %). La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable à tout le moins de la catégorie des symptômes extrapyramidaux est semblable dans le groupe du brexpiprazole (6,2 %) et dans le groupe du placebo (4,8 %). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le brexpiprazole et le placebo pour ce qui est des échelles Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Simpson-Angus Scale (SAS) et Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). À la phase de stabilisation de l'essai clinique EQUATOR, [REDACTED] des patients gagnent du poids dans une proportion minimale de 7 % après avoir commencé le traitement par le brexpiprazole. À la phase du traitement d'entretien, la proportion de patients dont le poids augmente minimalement de 7 % est de 5,2 % dans le groupe du brexpiprazole et de 1,0 % dans le groupe du placebo.

## Comparaisons de traitements indirectes

Le fabricant a présenté deux métaanalyses en réseau (MR) inédites examinant l'efficacité et l'innocuité relatives du brexpiprazole et d'autres antipsychotiques atypiques d'usage au Canada dans le traitement à court terme et à long terme de la schizophrénie.

### Traitement de l'exacerbation aiguë

Pour ce qui est des patients traversant un épisode d'exacerbation aiguë de la schizophrénie, la MR du fabricant indique que [REDACTED]

[REDACTED]. Il y a vraisemblablement une hétérogénéité considérable entre les études; toutefois, il est difficile d'évaluer précisément les similarités et les différences entre les études qui sont regroupées en raison de la présentation lacunaire des caractéristiques de ces études et de celles des patients. La MR du fabricant fait abstraction dans ses analyses de référence et ses analyses de sensibilité de tous les régimes à dose modulable et de certains schémas à dose fixe, sauf dans le réseau de traitement étendu. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS précise que les analyses couvrent les régimes les plus courants et que l'exclusion des autres schémas posologiques ne soulève pas de préoccupation importante. Toutefois, il convient de souligner que l'estimation de l'effet du brexpiprazole repose sur le schéma posologique le plus favorable pour ce qui est de la variation du score PANSS (c.-à-d., 4 mg par jour). L'analyse de l'innocuité se limite à un seul paramètre agrégatif (c.-à-d. les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables); cette analyse révèle que les abandons dans les essais cliniques à court terme sont du même ordre pour tous les antipsychotiques atypiques qui font l'objet des métaanalyses, après ajustement pour tenir compte des différences avec les groupes du placebo. On ne peut se fonder sur un tel résultat global pour déterminer le profil d'innocuité particulier de chacun des antipsychotiques atypiques sous les aspects importants pour les patients, comme le gain de poids et les symptômes extrapyramidaux.

### Traitement d'entretien

Les résultats de la métaanalyse en réseau du fabricant portant sur le traitement d'entretien indiquent que [REDACTED]

[REDACTED] De plus, [REDACTED] (ce qui est démontré dans l'estimation directe fondée sur les essais EQUATOR). Au vu de la grande hétérogénéité clinique et méthodologique de la métaanalyse en réseau, les résultats sont trop incertains pour en déduire quoi que ce soit de solide au sujet de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du brexpiprazole dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. À l'instar de l'analyse de l'innocuité pour ce qui est du traitement de l'exacerbation aiguë, l'analyse de l'innocuité dans la MR portant sur le traitement d'entretien se limite à un seul paramètre agrégatif, à savoir les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

## Autres considérations

Aux États-Unis, le brexpiprazole est également d'usage autorisé comme traitement d'appoint à un antidépresseur dans le traitement du trouble dépressif caractérisé, mais cet usage n'est pas encore autorisé au Canada.

## Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur quatre ECR à double insu examinant l'innocuité et l'efficacité du brexpiprazole dans le traitement de la schizophrénie. Une étude à double insu du traitement d'entretien (EQUATOR) démontre que les patients dont l'état est stable en traitement par le brexpiprazole, qui sont ensuite répartis de manière aléatoire dans le groupe du brexpiprazole, sont moins susceptibles de connaître une rechute que ceux qui sont répartis ensuite dans le groupe du placebo. Trois études à double insu du traitement de l'exacerbation aiguë démontrent que le brexpiprazole à la dose de 4 mg dans le traitement de l'exacerbation aiguë produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique sous l'angle du score total PANSS et de l'échelle CGI-S (VECTOR, BEACON et LIGHTHOUSE). À la dose plus basse de 2 mg par jour, le brexpiprazole n'amène pas d'amélioration constante statistiquement significative sous l'angle du principal critère d'évaluation ni du critère d'évaluation secondaire comparativement au placebo; toutefois, une différence significative est observée dans l'estimation globale provenant des MR du fabricant. Il n'y a pas d'amélioration statistiquement significative du score PANSS avec le brexpiprazole à dose modulable (2 à 4 mg par jour) comparativement au placebo, mais l'on constate une amélioration pour ce qui est de paramètres d'intérêt secondaire dont l'échelle CGI-S et la proportion de patients satisfaisant des critères de réponse déterminés au préalable. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que le médicament ne sera prescrit à une dose basse qu'à certains patients et que la dose sera de 4 mg par jour pour la majorité des patients.

En général, la métaanalyse en réseau et le clinicien expert appuient l'hypothèse du fabricant voulant que le brexpiprazole soit aussi efficace que les autres antipsychotiques atypiques utilisés au Canada pour ce qui est du traitement de l'exacerbation aiguë. Cependant, la thèse de l'efficacité similaire dans le traitement d'entretien demeure incertaine au vu des problèmes et des limites de la comparaison de traitements indirecte examinée.

Le traitement par le brexpiprazole est associé à un risque accru de gain de poids et d'akathisie comparativement au placebo. Selon les autorités réglementaires et le clinicien expert consulté par l'ACMTS, le profil d'incidents indésirables du brexpiprazole est comparable à celui d'autres antipsychotiques atypiques. L'analyse de l'innocuité dans les comparaisons de traitements indirectes présentées par le fabricant se limite au paramètre agrégatif des abandons de traitements pour cause d'effets indésirables; cette analyse révèle que les abandons dans les essais cliniques à court terme sont du même ordre pour tous les antipsychotiques atypiques qui font l'objet des métaanalyses, après ajustement pour tenir compte des différences avec les groupes du placebo.



**Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité des essais cliniques sur le traitement de l'exacerbation aiguë**

Étude	Comparaison	Score total PANSS DMMC (IC à 95 %)	Symptômes positifs PANSS DMMC (IC à 95 %)	Symptômes négatifs PANSS DMMC (IC à 95 %)	Réponse PANSS RR (IC à 95 %)	CGI-S DMMC (IC à 95 %)	CGI-I DMMC (IC à 95 %)
VECTOR	BREX 2 mg vs PLA	- 8,72 (-13,1 à -4,37)	-2,22 (-3,67 à -0,77)	-1,78 (-2,81 à -0,76)	1,51 (1,19 à 1,90)	-0,33 (-0,56 à -0,10)	-0,54 (-0,82 à -0,26)
	BREX 4 mg vs PLA	- 7,64 (-12,0 à -3,30)	-2,44 (-3,88 à -0,99)	-1,41 (-2,44 à -0,39)	1,51 (1,21 à 1,90)	-0,38 (-0,61 à -0,15)	-0,50 (-0,77 à -0,22)
BEACON	BREX 2 mg vs PLA	- 3,08 (-7,23 à 1,07)	-0,47 (-1,86 à 0,93)	-0,77 (-1,83 à 0,29)	1,14 (0,89 à 1,45)	-0,19 (-0,42 à 0,05)	-0,30 (-0,60 à -0,01)
	BREX 4 mg vs PLA	- 6,47 (-10,6 à -2,35)	-1,70 (-3,08 à -0,31)	-1,22 (-2,28 à -0,17)	1,33 (1,06 à 1,66)	-0,38 (-0,62 à -0,15)	-0,49 (-0,78 à -0,20)
LIGHTHOUSE	BREX 2 mg à 4 mg vs PLA	- 4,1 (-8,2 à 0,1)	-1,6	-0,6	s.o.	- 0,3 (-0,5 à -0,1)	-0,3 (-0,6 à -0,0)
	QUET vs PLA	- 8,0 (-12,2 à -3,9)	-2,7	-1,4	s.o.	- 0,4	-0,6

BREX = brexpiprazole; CGI-I = Clinical Global Impression - Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; mg = milligramme; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = placebo; QUET = quétiapine; RR = risque relatif; ; s.o. = sans objet; vs = versus.  
Sources : rapports d'étude clinique VECTOR<sup>1</sup>, BEACON<sup>2</sup> et LIGHTHOUSE<sup>3</sup>

**Tableau 2 : Résumé des résultats sur l'efficacité de l'essai clinique sur le traitement d'entretien**

Étude	Critère d'évaluation	BREX 2-4 mg versus PLA	
		Estimation de l'effet (IC à 95 %)	Valeur P
EQUATOR	Délai de rechute imminente	RRI : [ ]	< 0,0001
	Score total PANSS	DMMC : -6,31 (-18,1 à 5,46)	0,2800
	Symptômes positifs PANSS	DMMC : -2,71 (-5,20 à -0,22)	0,0339
	Symptômes négatifs PANSS	DMMC : 0,43 (-4,14 à 5,00)	0,8470
	CGI-S	DMMC : -0,51 (-1,09 à 0,06)	0,0002

BREX = brexpiprazole; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; mg = milligramme; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; PLA = placebo; RRI = rapport des risques instantanés.  
Source : rapport d'étude clinique EQUATOR<sup>4</sup>

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables

Évènements indésirables n (%)	Essais cliniques sur le traitement de l'exacerbation aiguë				Essai clinique sur le traitement d'entretien	
	BREX 2-4 mg (N = 972)	Placébo (N = 624)	ARI <sup>a</sup> (N = 50)	QUET (N = 153)	BREX (N = 97)	Placébo (N = 104)
Tous les EIAT	██████	██████	██████	██████	42 (43,3)	58 (55,8)
EIG	██████	██████	██████	██████	3 (3,1)	11 (10,6)
ACEI	██████	██████	██████	██████	5 (5,2)	12 (11,5)
Tous les EI liés à des SEP	██████	██████	██████	██████	6 (6,2)	5 (4,8)
Gain de poids ≥ 7 %	██████	██████	██████	██████	5 (5,21)	1 (0,96)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ARI = aripiprazole; BREX = brexpiprazole; EI = événement indésirable; EIAT = événement indésirable apparu au traitement; EIG = événement indésirable grave; mg = milligramme; n = nombre de patients ayant subi des incidents; N = nombre total de patients; PLA = placebo; QUET = quétiapine; SEP = symptômes extrapyramidaux.

<sup>a</sup>L'aripiprazole est un médicament à l'étude dans un essai clinique de phase II compris dans l'analyse de l'innocuité du fabricant.

Source : document technique commun, partie 2.7.4<sup>5</sup>

