

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE					
Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023					
Noms générique et commercial	Cariprazine (Vraylar ^{MD})				
Indication(s) approuvée(s) par Santé Canada	#DIN : 02526794, 02526808, 02526808, 02526808 Indications approuvées par Santé Canada : Maladie affective bipolaire (épisode maniaque et dépressif) et schizophrénie				
Liste de médicaments – Établissements	<p>Recommandation de l'INESSS : Inscription – Avec conditions :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Médicament d'exception; ● Atténuation du fardeau économique; ● Indication reconnue pour le paiement : pour le traitement de la schizophrénie; <ul style="list-style-type: none"> ○ Décision du Ministre: Surseoir à la décision (2022-11-09); ● Refus d'inscription pour le traitement de la manie bipolaire et de la dépression bipolaire; <ul style="list-style-type: none"> ○ Décision du Ministre: Ne pas inscrire aux listes des médicaments. <p>Recommandation de l'ACMTS : Ne pas inscrire. Incertains que la cariprazine soit plus avantageuse sur le plan clinique que les autres médicaments offerts. Pas suffisamment de données qui montrent que comblerait une lacune thérapeutique.</p>				
Indication(s) de remboursement RAMQ					
Comparateurs	Aripiprazole, Brexpiprazole, Risperidone				
Posologie	1.5 à 6 mg DIE				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #D9D9D9;">Posologie comparatif #1</th> <th style="background-color: #D9D9D9;">Posologie comparatif #2 (si pertinent)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>risperidone (3 mg, 4 mg/jr [dose cible] (étude RGH-188-05, Lancet 2017)</td> <td>aripiprazole 10 à 30 mg/jour (selon INESSS)</td> </tr> </tbody> </table>	Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2 (si pertinent)	risperidone (3 mg, 4 mg/jr [dose cible] (étude RGH-188-05, Lancet 2017)	aripiprazole 10 à 30 mg/jour (selon INESSS)
Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2 (si pertinent)				
risperidone (3 mg, 4 mg/jr [dose cible] (étude RGH-188-05, Lancet 2017)	aripiprazole 10 à 30 mg/jour (selon INESSS)				
Appréciation des données d'efficacité (Résultats principaux)	<p>PRÉSENTATION BRÈVE DE LA MOLÉCULE</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Antipsychotique atypique 3^{ème} génération. Liaison à plusieurs récepteurs, entre autres : <ul style="list-style-type: none"> ○ Agoniste partiel au niveau des récepteurs de la dopamine D2, D3 (Comme Aripiprazole et Brexpiprazole); ○ Agoniste partiel 5-HT1A: bénéfice potentiel au niveau des dysfonctions cognitives, symptômes négatifs, symptômes dépressifs et REP; 				

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE

Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023

- Antagoniste 5-HT2A (comme les autres antipsychotiques atypiques);
- Demi-vie très longue (48-92h) et métabolites actifs avec également très longue demi-vie (DCAR: 3-7 jours, DDCAR : 1-3 semaines);
- L'effet agoniste partiel dopaminergique serait un avantage en dépression bipolaire selon les experts consultés. Se distingue du profil d'effets indésirables plus sédatif des antipsychotiques actuellement utilisés en dépression bipolaire (quétiapine, olanzapine).

SCHIZOPHRÉNIE

a) Données à court terme (exacerbation aiguë)

3 essais multicentriques à répartition aléatoire à double insu: RGH-MD-04 (n=617), RGH-MD-05 (n=446), RGH-MD-16 (n=732).

Objectif : Comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine vs placebo.

Issue primaire : Variation du score PANSS. Issue secondaire : Variation CGI-S.

Ne permettent pas d'évaluer l'effet sur les symptômes négatifs prédominants, car absence de contrôle pour facteurs confondants, notamment sx positifs résiduels, sx dépressifs, sx anxieux, SEP et manque de stimulation.

- Les 3 essais : Amélioration statistiquement significative pour score PANSS et CGI-S pour cariprazine;
- Après 6 semaines, la cariprazine améliore les scores PANSS et CGI-S de façon plus importante que le placebo chez les patients atteints de schizophrénie.

b) Données à long terme

Prévention des rechutes : RGH-MD-06 : Multicentrique à répartition aléatoire (n=765)

Phase préliminaire de 8 semaines en devis ouvert → Phase de stabilisation de 12 semaines en devis ouvert → phase à double insu de 26-72 semaines. ==> Temps entre la 1re rechute et le début de la phase à double insu :

- 34.5% des patients ont terminé les phases en devis ouvert, 17% la phase à double insu;
- 24,8% de rechute dans le groupe cariprazine vs 47,5% de rechute dans le groupe placebo;
- Influence possible de l'effet résiduel de la cariprazine reçue durant phases à devis ouvert;
- Efficacité à long terme ne peut être réellement démontrée avec cette étude.

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE

Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023

Symptômes négatifs prédominants : RGH-188-05 : Multicentrique à répartition aléatoire, en double insu, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine comparativement à la rispéridone pour les patients avec SCZ avec prédominance de symptômes négatifs.

Évaluation de la variation du score PANSS-FSNS et PSP entre la répartition et la semaine 26 :

- À 26 semaines, cariprazine plus efficace que rispéridone pour réduire les sx négatifs, mais différence jugée **non cliniquement significative** (Δ moy. MC -1,46; IC95 % -2,39 à -0,53; $p = 0.0022$);
- Diminution du *Personal and Social Performance* (PSP) plus grande avec cariprazine que rispéridone, mais **pas jugé cliniquement significatif**;
- Rispéridone pas jugé comme un comparateur acceptable, car peut induire sx négatifs secondaires.

c) Comparaison indirecte (Pas de données probantes directes)

Huhn 2019: Méta-analyse en réseau pour comparer efficacité et innocuité de cariprazine avec autres antipsychotiques oraux au Canada pour le **traitement aigu** chez les patients atteints de schizophrénie.

402 études à répartition aléatoire pour comparaison de 32 antipsychotiques oraux en monothérapie pour la SCZ :

- Méthodologie jugée adéquate par l'INESSS;
- Cariprazine est **plus efficace que le placebo, mais moins efficace que la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone**;
- **Moins de gains de poids** à court terme que quétiapine, la chlorpromazine et l'olanzapine;
- Plus d'akathisie que la clozapine, l'olanzapine, le placebo et la quétiapine, mais moins que le zuclopenthixol.

Schneider-Thoma 2022: Méta-analyse en réseau pour comparer taux de rechute, sx globaux, hospitalisations, rémissions, fonctionnement et innocuité.

115 études à répartition aléatoire pour comparer 32 antipsychotiques oraux ou injectables LA pour le traitement de **maintien** de la SCZ :

- Méthodologie jugée adéquate par l'INESSS;
- **Réduit les rechutes comparativement au placebo** et permet d'induire une rémission.

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE

Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023

MALADIE AFFECTIVE BIPOLAIRE

Données à court terme

a) *Épisode manie et mixte :*

3 essais multicentriques à répartition aléatoire à double insu: RGH-MD-32 (n=312), RGH-MD-33 (n=497), RGH-MD31 (n=238)

Objectif : comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes ayant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. Durée de 3 semaines :

- Les 3 essais démontrent une différence (Δ moy.MC du YMRS) statistiquement significative.

Méta-analyse des 3 essais randomisés contrôlés (1045 patients) par Pinto et al. en 2019 :

- Doses 3-6mg/jour associées à une réduction du score YMRS -0.52 (95% CI: -0.82 to -0.21 ; $P = .018$);
- Doses 6-12mg/jour associées à une réduction du score YMRS -0.51 (95% CI: -0.81 to -0.22 ; $P = .017$). [6mg/j est la dose max recommandée dans la monographie];
- NNT 5 pour réponse et NNT 6 pour rémission;
- Pas associé à une amélioration des symptômes dépressifs ou psychotiques associés aux épisodes maniaques ou mixtes mais études de courtes durées;

→ **Amélioration modeste, mais statistiquement significative** du score YMRS après 3 semaines chez les patients avec épisode maniaque ou mixte.

b) *Épisode dépressif :*

3 essais multicentriques à répartition aléatoire en double insu pris en compte dans l'analyse de l'INESSS.

Objectif: Comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes présentant un épisode dépressif associé au trouble bipolaire de type I. Durée de 6 semaines :

- RGH-MD-53 (n=493): Δ moy. MC du MADRS significative pour la dose de 1,5 mg, mais pas de 3 mg. Puissance de l'études affectée par taux d'abandon plus élevé que prévu;
- RGH-MD-54 (n=488): Δ moy. MC du MADRS significative pour la dose de 1,5 mg et de 3 mg;
- RGH-MD-56 (n=584): Δ moy. MC du MADRS significative pour la dose de 1,5 mg, mais pas de 3 mg ni 0.75 mg. Puissance des études affectée par taux d'abandon plus élevé que prévu.

Méta-analyse de 4 essais randomisés contrôlés (1772 patients) par Pinto et al. en 2019 :

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023	
	<ul style="list-style-type: none"> ● Mêmes études que l'INESSS + l'étude RGH-MD-52 qui recrutait des patients avec MAB I et MAB II et qui était d'une durée de 8 semaines; ● Dose de 0.75mg/jour inefficace; ● Dose de 1.5mg/jour efficace selon l'effet global observé : <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse de changements des sx (Score MADRS) -0.26 (95% CI: -0.49 to -0.02; P = .040); ○ NNT à 10 pour la réponse et pour rémission; ○ Taux de réponse non significatif (Score MADRS) 1.53 (95% CI: 0.78-2.99; P = .113); ● Dose de 3mg/jour efficace selon l'effet global observé : <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse de changements des sx (Score MADRS) -0.21 (95% CI: -0.41 to -0.01; P = .045); ○ NNT à 10 pour réponse et à 14 pour rémission. <p>→ Amélioration modeste, mais significative du score MADRS aux doses de 1.5mg et 3mg chez les patients avec épisode dépressif à court terme.</p>
Données d'innocuité - effets indésirables	<p>Innocuité à long terme en schizophrénie : 2 essais de phase II-III multicentriques, non comparatifs et sans issu. 48 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RGH-MD-11 (n=586) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Akathisie (15,7%), céphalées (13.3%), insomnie (13,0%), gain de poids (10.2%, médiane 1.2kg). Neutre sur PRL : ○ Seulement 39% des patients ont terminé l'étude [Retrait du consentement (26,3 %), Els (12,5 %)]; ● RGH-MD-17 (n= 97) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Akathisie (14%), insomnie (14%), gain de poids (11.8%, 1.87 kg); ○ Neutre sur PRL et QTc ; ○ Seulement 50% des patients ont terminé l'étude [Retrait du consentement (17,2 %) et Els (10,8 %)]. <p>Innocuité à long terme dans la maladie affective bipolaire en épisode maniaque ou mixte : 1 essai de phase III, non comparatif. 16 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RGH-MD-36 (n=402) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Akathisie (32,6 %), céphalées (16,7%), constipation (10,7 %), nausées (10,4 %);

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gain de poids moyen 0.9kg; ○ Neutre sur QTc et PRL. <p>Seulement 33% des patients ont terminé l'étude [Retrait du consentement (19.7%), EIs (16.4%), violation du protocole (13.7%) et réponse insuffisante (6.5%)].</p>
Estimation du nombre de patients	NA
Estimation des coûts	Coût d'acquisition du traitement mensuel (en négociation par le MSSS). 4,90 \$/Caps.de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg. Soit environ 147\$ mensuellement.
Impact CIUSSCN	Démarches possibles pour s'assurer de la capacité de paiement à la sortie de l'hospitalisation.
Références consultées	<i>Liste et résumé</i>
Conclusion	<p>La cariprazine démontre un effet à court et moyen terme pour diminuer les symptômes de la schizophrénie et éviter une rechute (bien que les abandons soient nombreux dans l'étude à long terme). L'INESSS a d'ailleurs recommandé l'inscription aux Listes pour cette indication. Les études dans le trouble bipolaire démontrent également une amélioration. Celle-ci est jugée modeste, tant dans la phase manie que dans la phase dépressive. L'absence de données en maintien de la maladie affective bipolaire (de plus de 8 semaines) représente une lacune dans la démonstration de la valeur thérapeutique, ce qui a contribué au refus de l'inscription pour la MAB par l'INESSS.</p> <p>Considérant que l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, un centre surspécialisé de psychiatrie, fait partie intégrante du CIUSSS de la Capitale-Nationale, l'ajout au formulaire de la cariprazine, est recommandée. La disponibilité d'un anti-psychotique supplémentaire pour les personnes atteintes apparaît justifiée puisqu'il s'agit de conditions psychiatriques pour lesquelles la réponse aux traitements actuellement disponibles peut être variable d'un patient à l'autre. La cariprazine pourrait donc répondre à un besoin pour les patients avec schizophrénie ou MAB dont la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée avec les options actuellement disponibles ou pour qui les traitements</p>

DEMANDE D'AJOUT AU FORMULAIRE Par : Félix Audet, résident en pharmacie - 22 mars 2023	
	<p>pharmacologiques actuels sont associés à des effets indésirables. La cariprazine ne comble pas malheureusement pas pour l'instant le besoin d'un traitement pour les SCZ à prédominance de symptômes négatifs.</p> <p>Nous recommandons donc l'ajout de la cariprazine au formulaire du CIUSSSCN dans l'indication de la schizophrénie et de la maladie affective bipolaire.</p>

Références :

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Avis au ministre sur Vraylar (Schizophrénie). Québec: Gouvernement du Québec; 2022.
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Avis au ministre sur Vraylar (Trouble bipolaire). Québec: Gouvernement du Québec; 2022.
3. Pinto JV, Saraf G, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2020;22(4):360-71.
4. Saraf G, Pinto JV, Yatham LN. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(17):2063-72.
5. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS : Cariprazine (Vraylar). *Revue canadienne des technologies de la santé.* 2022;2(8).
6. Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. *Ment Health Clin.* 2017;7(5):221-9.
7. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, et coll. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389(10074):1103-13.