



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cariprazine (Vraylar)

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

Promoteur : AbbVie

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Vraylar?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Vraylar dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Vraylar ne doit être remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments que selon des modalités comparables à celles définies pour d'autres antipsychotiques atypiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Vraylar ne doit pas être remboursé s'il est utilisé en combinaison avec d'autres antipsychotiques atypiques. En outre, Vraylar ne doit pas être remboursé dans le traitement de la schizophrénie réfractaire ou en traitement d'appoint à la clozapine. Vraylar ne doit être remboursé que si son coût total pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par l'antipsychotique atypique le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Selon les données probantes de trois essais cliniques, le traitement par Vraylar pendant six semaines entraîne une atténuation globale des symptômes psychotiques par rapport au placebo.
- Selon un essai clinique complémentaire de 26 semaines mené chez des adultes atteints de schizophrénie et présentant principalement des symptômes négatifs, le traitement par Vraylar entraîne une amélioration plus importante du score factoriel à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (ESPN) pour les symptômes négatifs que la rispéridone.
- Malgré l'existence de nombreux traitements de la schizophrénie, une morbidité importante subsiste. Vraylar pourrait répondre à certains des besoins importants des patients en leur offrant une nouvelle option thérapeutique pouvant atténuer les symptômes psychotiques, même s'il n'est pas certain qu'il réduise les symptômes négatifs davantage que les autres traitements accessibles.
- À la lumière de notre évaluation sur les données d'économie de la santé, Vraylar ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime qu'il n'y a pas de données probantes suffisantes pour justifier un surcoût de Vraylar par



Résumé

rapport aux autres antipsychotiques atypiques actuellement remboursés, de sorte que le coût de Vraylar ne doit pas être supérieur à celui de l'antipsychotique atypique le moins cher remboursé.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Vraylar devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 26 000 000 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la schizophrénie?

La schizophrénie est un trouble 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, les troubles cognitifs et la désorganisation de la pensée (symptômes dits positifs), de même que le retrait social et le manque de motivation (symptômes dits négatifs). 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

Bien que plusieurs médicaments antipsychotiques soient offerts dans le traitement de la schizophrénie, il persiste un besoin de traitements qui atténuent les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie, qui offrent une option additionnelle aux personnes 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 1 790 \$ par patient annuellement.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

La présente recommandation remplace la recommandation du CCEM au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 26 août 2022.

Justification

La schizophrénie est un trouble incurable, chronique, hétérogène et invalidant. Même si plusieurs traitements de la schizophrénie sont accessibles, la plupart d'entre eux ne sont efficaces que dans le traitement des symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes, troubles cognitifs et désorganisation de la pensée, notamment). Le CCEM reconnaît qu'il subsiste d'importants besoins de traitement des symptômes négatifs (retrait social et manque de motivation, notamment), qui ont des répercussions importantes sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et le fonctionnement sur la durée. Malgré les données probantes appuyant le bénéfice du traitement, sur la base du score total à l'ESPN, par rapport au placebo et les quelques données probantes indicatrices d'une atténuation des symptômes négatifs par rapport à la rispéridone, il n'est pas certain que la cariprazine apporte un bénéfice thérapeutique par rapport aux autres traitements de la schizophrénie remboursés. Cependant, la cariprazine pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique au profil d'innocuité acceptable.

Comme le souligne la recommandation finale du CCEM émise en 2022 au terme du premier examen de la cariprazine, trois essais cliniques randomisés (ECR) 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 de psychose comparativement au placebo. 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. Même si les différences entre les groupes sont statistiquement significatives, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine puisqu'on ne connaît pas la différence minimale d'importance établissant l'existence d'un bénéfice clinique selon le score relatif aux symptômes négatifs, et la différence d'état fonctionnel entre les groupes selon l'échelle de la performance personnelle et sociale (PSP, *Personal and Social Performance*) n'a pas dépassé la différence minimale d'importance déterminée. Les comparaisons aux autres traitements accessibles n'ont été possibles que grâce à des données probantes indirectes, mais le CCEM n'a pas été en mesure de déterminer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine par rapport à d'autres produits en raison des limites des données probantes indirectes soumises lors de la demande d'origine et de la demande de reconsidération.

Les données probantes appuyant la demande de reconsidération devaient combler les lacunes relevées lors du premier examen. Elles comprennent une analyse à postériori des résultats des essais MD-16, MD-04 et MD-05, une mise à jour de la métaanalyse en réseau soumise par le promoteur et deux études sur des preuves du contexte réel (RWE, de l'anglais *real-world evidence*). L'analyse à postériori évaluant la proportion de patients présentant une atténuation d'au moins 20 % du score total à l'ESPN montre de meilleurs résultats avec la cariprazine qu'avec le placebo. La mise à jour de la métaanalyse en réseau ne montre aucune différence entre la cariprazine et les autres antipsychotiques pour ce qui est de l'amélioration du score total à l'ESPN par rapport au départ, de la proportion de patients présentant une réponse de 30 % ou du taux de rechute. Selon les études sur des RWE, les symptômes des patients traités par la cariprazine se sont atténués, même si la pertinence clinique de ces résultats est incertaine. Dans l'ensemble, les données probantes soumises dans la demande de reconsidération concordent avec celles de la première évaluation de la cariprazine; cependant, elles présentent des limites importantes et un haut degré d'incertitude en raison de la nature exploratoire des données probantes, de l'hétérogénéité de la métaanalyse en réseau et de la qualité des données probantes des études de RWE. C'est pourquoi on a considéré que ces données probantes ne faisaient qu'appuyer les effets du traitement observés à la première évaluation. Les groupes de défense des intérêts des patients comme les groupes de cliniciens font valoir le besoin de traitements efficaces pour atténuer les symptômes négatifs de la schizophrénie en raison de leur nature invalidante et de leurs répercussions sur l'engagement et l'intégration au sein de la société ainsi que sur la qualité de vie. Ces groupes évoquent également le besoin de nouveaux traitements en raison de l'hétérogénéité du tableau clinique de la schizophrénie, mais aussi pour les personnes qui présentent une réponse insuffisante aux traitements accessibles actuellement. Ils souhaitent aussi avoir des traitements qui améliorent le fonctionnement, qui soient mieux tolérés et qui entraînent peu d'effets secondaires. Comme il est indiqué précédemment, l'ensemble des données probantes examinées portent à croire que la cariprazine a un effet généralement positif sur les symptômes des patients atteints de schizophrénie par rapport au placebo; cependant, le CCEM n'est pas en mesure de conclure avec certitude que ce médicament en atténue les symptômes négatifs. Le profil de tolérabilité de la cariprazine est jugé acceptable, même si la courte durée des essais cliniques sur la schizophrénie en phase aigüe n'est possiblement pas représentative de l'innocuité d'un traitement de longue durée et malgré le manque de données probantes comparatives en matière d'innocuité. Par ailleurs, le CCEM remarque l'insuffisance des données probantes permettant d'évaluer l'effet de la cariprazine sur la QVLS, le taux d'hospitalisation ou la poursuite du traitement.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour la cariprazine et aux prix accessibles au public de tous les produits de comparaison, la cariprazine est plus coûteuse que les autres antipsychotiques atypiques, à l'exception de la palipéridone. Étant donné l'absence de données probantes cliniques comparatives directes, le coût total de la cariprazine ne devrait pas dépasser le coût total du traitement par l'antipsychotique atypique le moins cher.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce et renouvellement		
1. L'admissibilité au remboursement de la cariprazine est fondée sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour l'amorce, le renouvellement et la prescription d'autres antipsychotiques atypiques actuellement remboursés dans le traitement de la schizophrénie.	On n'a trouvé aucune donnée probante comparative robuste portant sur la cariprazine. Par conséquent, on ne connaît pas l'éventuel bénéfice de ce traitement par rapport aux autres antipsychotiques atypiques actuellement remboursés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.	—
Prescription		
2. La cariprazine n'est pas remboursée dans le traitement de la schizophrénie réfractaire ou en traitement d'appoint à la clozapine.	Il n'existe pas de données probantes appuyant l'utilisation de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire, en traitement d'appoint à la clozapine ou en cas de réponse insuffisante à un traitement par la clozapine.	—
3. La cariprazine n'est pas utilisée en combinaison avec d'autres antipsychotiques atypiques.	Aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de la cariprazine en combinaison avec d'autres antipsychotiques atypiques.	—
Prix		
4. Le prix de la cariprazine est négocié de manière que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par l'antipsychotique atypique le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie.	Compte tenu de l'incertitude liée à l'efficacité clinique comparative, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour la cariprazine par rapport à l'antipsychotique atypique le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie.	—

Points de discussion

- La prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie est un besoin non comblé important dans le paradigme thérapeutique actuel, une lacune soulevée par les patients comme par les cliniciens. Lors de la première évaluation de la cariprazine, le CCEM a fait valoir la généralisabilité limitée des résultats de l'étude RGH-188-05. Il a aussi soulevé l'incertitude de la pertinence clinique des résultats obtenus chez les patients présentant principalement des symptômes négatifs en raison de l'absence de différence minimale d'importance et du fait que l'efficacité d'un produit de comparaison (la rispéridone) contre les symptômes négatifs n'a pas été établie. Le CCEM a par ailleurs tenu compte des résultats d'une étude d'observation prospective à un seul groupe de traitement en mode ouvert de 16 semaines (Rancans et coll. [2021]) incluse dans la demande de reconsidération, qui évalue la cariprazine chez des patients présentant principalement des symptômes négatifs à l'aide de l'échelle d'évaluation rapide des domaines négatifs (SAND, *Short Assessment of Negative Domains*). Bien que ces résultats portent à croire à une atténuation des symptômes négatifs après 16 semaines de traitement par la cariprazine, l'étude présente des

limites importantes, notamment l'absence de comparaison, l'utilisation d'une mesure de l'efficacité du traitement antipsychotique non validée (SAND) et l'incertitude quant à la généralisabilité des résultats. Le CCEM n'est donc pas en mesure de conclure que la cariprazine atténue les symptômes négatifs d'après l'étude de Rancans et coll., et l'incertitude de la pertinence clinique des résultats de l'étude RGH-188-05 demeure. Dans l'ensemble, le comité ne peut pas affirmer que la cariprazine traite convenablement les symptômes négatifs d'après les données probantes accessibles, en particulier par rapport aux autres options thérapeutiques existantes. Cependant, on peut se demander s'il est raisonnable d'autoriser une plus grande incertitude étant donné le fardeau que représente la schizophrénie et les défis à surmonter pour effectuer des essais cliniques chez cette population. D'après les observations de cliniciens reçues à l'occasion de la demande de reconsidération, selon lesquelles la cariprazine entraînerait un bénéfice dans le traitement des symptômes négatifs, le CCEM est favorable à l'utilisation de la cariprazine comme nouvelle option thérapeutique malgré l'incertitude des données probantes pour les symptômes négatifs.

- Le CCEM aborde les éventuels bénéfices d'un traitement tolérable à action prolongée. Selon les observations des cliniciens experts consultés à l'occasion de la présente évaluation et celles des groupes de cliniciens reçues lors de la demande de reconsidération, un traitement ayant de telles caractéristiques pourrait favoriser l'adhésion thérapeutique, ce qui est un facteur pour atteindre une rémission de la schizophrénie. Le CCEM reconnaît le besoin de nouvelles options thérapeutiques tolérables et l'absence de nouveaux problèmes d'innocuité relevés avec la cariprazine; cependant, les données probantes accessibles ne démontrent pas de façon fiable que la cariprazine répond à ce besoin.
- Il n'existe pas de données probantes appuyant l'utilisation de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire, qui, selon les lignes directrices de l'Association des psychiatres du Canada et les cliniciens experts consultés à l'occasion de cette évaluation, est souvent définie comme une persistance des symptômes malgré l'essai d'au moins deux médicaments antipsychotiques avec une posologie et une durée appropriées.
- Le CCEM aborde la généralisabilité des données probantes sur la cariprazine et les défis associés à la conduite d'ECR sur les traitements de la schizophrénie. Selon les observations des cliniciens experts consultés lors de la demande de reconsidération, même des données probantes robustes issues d'essais cliniques sur la schizophrénie pourraient ne pas se retrouver dans la pratique clinique, et l'efficacité des traitements d'affections psychiatriques se fonde souvent sur l'expérience clinique. De plus, d'après les observations des cliniciens experts et des groupes de cliniciens reçues lors de l'évaluation de la demande de reconsidération, l'ESPN n'est pas utilisée dans la pratique clinique. Cela conforte le comité dans sa conclusion que le bénéfice du traitement par la cariprazine repose sur des données incertaines, même si elles pourraient suffire à appuyer l'utilisation de ce médicament en traitement d'appoint de la schizophrénie.
- Malgré le nombre de traitements actuellement disponibles, il n'y a pas de données probantes directes offrant une comparaison en bonne et due forme de la cariprazine et d'autres antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie aiguë. Comme l'indique la recommandation de 2022 sur la

cariprazine, deux des études à double insu de six semaines comprenaient l'aripiprazole (MD-04) ou la rispéridone (MD-16) comme comparateur actif, mais aucune comparaison statistique n'a été effectuée. Le CCEM aborde le manque de données probantes concluantes comparant directement la cariprazine avec d'autres médicaments antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie aiguë. Comme la présente demande de reconsidération ne comprend aucune nouvelle donnée probante comparative, il n'a toujours pas été en mesure de formuler de conclusions quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives directes de la cariprazine et de l'aripiprazole ou la rispéridone dans le traitement de la schizophrénie aiguë.

- Le CCEM se penche sur les considérations en matière d'éthique et d'équité au sujet de l'utilisation de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Il reconnaît que les patients atteints de schizophrénie font face à de nombreux défis sur les plans psychologique, social et professionnel, ainsi qu'à des comorbidités psychiatriques et physiques, ce qui représente un fardeau important pour les patients, leur famille, leur équipe soignante et les systèmes de santé. Il est difficile d'obtenir des données probantes chez une population hétérogène de patients atteints de schizophrénie. Malgré l'incertitude des données probantes cliniques, les cliniciens experts indiquent qu'ils prescriraient la cariprazine étant donné son profil d'innocuité maîtrisable, le besoin important de nouveaux traitements efficaces (en particulier pour les symptômes négatifs et cognitifs) et l'importance de nouvelles options thérapeutiques pour la personnalisation du traitement d'une maladie au tableau clinique hétérogène. Le comité évalue la dangerosité éventuelle du médicament étant donné l'incertitude des données probantes cliniques appuyant ses bénéfices par rapport aux options thérapeutiques existantes par rapport à l'éventuel bénéfice qu'il pourrait apporter à une population qui a besoin de nouveaux traitements efficaces. Il est possible qu'un traitement à action prolongée de cariprazine par voie orale améliore l'accessibilité au traitement chez certains patients atteints de schizophrénie. Dans les systèmes de santé, il est important de tenir compte de l'équité dans la mise en œuvre de traitements destinés à une population digne d'équité et habituellement marginalisée.
- D'après les comparaisons indirectes et le modèle économique soumis par le promoteur, la cariprazine pourrait être moins efficace que certains antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie, même si les comparaisons indirectes présentent certaines limites. En particulier, d'après l'analyse séquentielle de l'évaluation économique du promoteur, la cariprazine est dominée (c'est-à-dire plus coûteuse et moins efficace) par l'olanzapine, l'asénapine, la quétiapine, la palipéridone, la lurasidone et la rispéridone. Étant donné cette incertitude, le comité recommande que le prix de la cariprazine soit négocié de façon à ce que son coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'antipsychotique atypique le moins cher remboursé dans le traitement de la schizophrénie; cependant, des réductions de prix supplémentaires pourraient être nécessaires.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.



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

Membres du Comité

Les Drs James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 27 juin 2024

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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.