

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

BREXPIPIRAZOLE (REXULTI — LUNDBECK CANADA ET OTSUKA CANADA PHARMACEUTIQUE)

Indication : le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le brexpiprazole dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux antipsychotiques atypiques oraux dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.
- Le coût du traitement par le brexpiprazole pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût du traitement par l'antipsychotique atypique le moins coûteux.

Gamme de services : Programme commun d'évaluation des médicaments
Version : 1.0
Date de publication : Décembre 2017
Longueur du rapport : 10 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 dument 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.

BREXPIRAZOLE (REXULTI — LUNDBECK CANADA ET OTSUKA CANADA PHARMACEUTIQUE)

Indication : le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le brexpiprazole dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux antipsychotiques atypiques oraux dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.
- Le coût du traitement par le brexpiprazole pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'antipsychotique atypique le moins coûteux.

Motifs de la recommandation :

1. Les résultats de trois essais cliniques de six semaines centrés sur la poussée aiguë (VECTOR [N = 636], BEACON [N = 674] et LIGHTHOUSE [N = 468]) démontrent que le brexpiprazole procure une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit le score total PANSS (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 7,64; IC à 95 % de -12,0 à -3,30 pour la dose de 4 mg dans l'essai VECTOR; DMMC de -6,47; IC à 95 % de -10,6 à -2,35 pour la dose de 4 mg dans l'essai BEACON). Dans l'essai LIGHTHOUSE, 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. 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]), de même que dans l'essai clinique LIGHTHOUSE avec le brexpiprazole à dose modulable (DMMC : -0,3 [IC à 95 % de -0,5 à -0,1]).
2. Les résultats d'un essai clinique de 52 semaines axé sur le traitement d'entretien (EQUATOR [N = 202]) démontrent une amélioration statistiquement significative sous l'angle du principal critère d'évaluation, à savoir le délai de rechute imminente (temps écoulé avant la rechute imminente) dans le groupe du brexpiprazole comparativement au groupe du placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,29; IC à 95 % de 0,16 à 0,55; $P < 0,0001$). La proportion de patients en rechute imminente conformément au critère choisi est statistiquement plus faible dans le groupe du brexpiprazole que dans le groupe du placebo (13,5 % contre 38,5 % [$P < 0,0001$]).
3. En l'absence de données probantes provenant de comparaisons directes sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre le brexpiprazole et d'autres options thérapeutiques actives, le fabricant a présenté deux métaanalyses en réseau (MR). Dans le traitement de l'épisode aigu, la MR du fabricant indique [REDACTED].
4. Au prix indiqué par le fabricant de 3,50 \$ le comprimé, le brexpiprazole (1 278 \$ par an) est légèrement plus économique que certains antipsychotiques atypiques de marque; toutefois, il est plus coûteux que les antipsychotiques génériques aussi efficaces et sûrs, comme la quétiapine et la rispéridone. Les données probantes transmises par le fabricant n'indiquent pas que le brexpiprazole offre un bénéfice clinique plus grand que celui d'autres antipsychotiques atypiques; par conséquent, son prix ne devrait pas dépasser celui de l'option thérapeutique la moins coûteuse.

À souligner :

- Le CCEM note que les groupes de défense des intérêts de patients et le clinicien expert ont souligné le besoin en options thérapeutiques antipsychotiques supplémentaires pour le traitement de la schizophrénie, que tant les patients que les cliniciens souhaiteraient avoir à leur disposition des options plus efficaces et plus sûres que les traitements offerts à l'heure actuelle. Rien de probant ne confirme que le brexpiprazole offre un bénéfice additionnel comparativement aux traitements offerts en ce moment.

Points de discussion :

- Il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du brexpiprazole comparativement à d'autres antipsychotiques. Le Comité a discuté d'un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase 3B, de six semaines, en mode ouvert, à visée exploratoire (étude 008, N = 97) dans lequel les patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes sans insu du brexpiprazole (adaptation posologique dans l'écart de 1 à 4 mg par jour, N = 64) et de l'aripiprazole (10 à 20 mg par jour, N = 33). L'étude a inclus l'aripiprazole pour établir la sensibilité du dosage et ne procède à aucune comparaison statistique entre le brexpiprazole et l'aripiprazole. Au vu des limites de l'étude, le Comité ne peut tirer de conclusion au sujet de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du brexpiprazole par rapport à l'aripiprazole.
- Les données probantes sur le traitement à long terme de la schizophrénie provenant de la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant sont limitées par l'hétérogénéité des études quant à leur plan et à la population de patients et par l'incertitude considérable qui teinte les estimations indirectes de l'effet. En raison de ces limites, 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.
- Quant à l'incidence du prix fixe du brexpiprazole (3,50 \$ le comprimé quelle que soit la teneur), le CCEM note que le coût journalier du traitement peut doubler, voire tripler, s'il faut plusieurs comprimés pour obtenir la réponse clinique optimale à une tolérabilité optimale également.
- À la dose fixe de 2 mg par jour, le brexpiprazole n'amène pas d'amélioration constante statistiquement significative du score PANSS comparativement au placebo. Les autorités réglementaires ont autorisé l'usage du médicament à cette dose pour d'autres considérations, notamment l'augmentation numérique de la proportion de personnes qui manifestent une réponse thérapeutique à la dose de 2 mg par jour, par rapport au placebo, et la thèse voulant que les patients doivent être traités à la dose minimale efficace dans la pratique clinique. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que le médicament ne sera prescrit à la dose de 2 mg par jour qu'à certains patients et que la dose sera plus élevée pour la majorité des patients.

Contexte :

Le brexpiprazole est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. La posologie recommandée dans le traitement de la schizophrénie est de 2 mg à 4 mg une fois par jour par la voie orale. Selon la monographie, la dose initiale est de 1 mg par jour des jours 1 à 4, elle augmente jusqu'à 2 mg les jours 5 à 7, puis à 4 mg le jour 8 en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose maximale recommandée est de 4 mg pour la plupart des patients, de 3 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée à grave (score Child-Pugh ≥ 7) ou en cas d'insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine < 60 ml/minute). Le brexpiprazole est offert en comprimés de 0,25 mg, de 0,5 mg, de 1 mg, de 2 mg, de 3 mg et de 4 mg.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur le brexpiprazole, deux comparaisons de traitements indirectes présentées par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a également pris en considération l'opinion

d'un clinicien expert dans le traitement de la schizophrénie et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de schizophrénie et de leurs aidants.

Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts de patients ont répondu à l'appel de commentaires du PCEM : la Société canadienne de schizophrénie (SCS), la Schizophrenia Society of Ontario (SSO) et la British Columbia Schizophrenia Society (BCSS).

L'information est principalement tirée de l'expérience de patients, de conversations individuelles et de sondages en ligne auprès de personnes vivant avec la schizophrénie ou d'autres maladies mentales persistantes (p. ex., trouble schizoaffectif), leur famille et des aidants. Voici le résumé des principales observations de ces groupes de défense :

- La schizophrénie frappe souvent le jeune adulte à une phase cruciale de sa vie et elle perturbe considérablement les activités de la vie quotidienne, que ce soit l'emploi, l'éducation, la socialisation ou les relations familiales et amicales. Pour les aidants, la tâche est lourde sur le plan émotionnel et financier.
- La schizophrénie se manifeste par des hallucinations et des idées délirantes, et des symptômes tels l'anxiété, la paranoïa, l'irritabilité ou la colère, la dépression, la fatigue, la difficulté à se concentrer, des interactions sociales difficiles et l'insomnie. La schizophrénie peut s'accompagner d'un comportement dangereux pour soi ou autrui, d'autostigmatisation ou de stigmatisation de la part du public, d'un retrait de la vie communautaire et de problèmes cognitifs.
- Nombre des traitements offerts occasionnent des effets secondaires de taille, comme l'incapacité à se concentrer, la fatigue, des troubles du sommeil, un gain de poids, un dysfonctionnement sexuel, l'agitation et des spasmes musculaires.

Les patients soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition d'autres options thérapeutiques pour le traitement de la schizophrénie. De nombreux antipsychotiques sont tout aussi efficaces les uns que les autres, mais la réponse au traitement varie d'une personne à une autre, de sorte qu'un médicament peut être efficace pour certains, mais inefficace pour d'autres.

Essais cliniques

Quatre ECR sont conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique entreprise par le PCEM. Ce sont trois essais cliniques de six semaines centrés 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 3 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. Conformément à la posologie autorisée par Santé Canada, la revue systématique du PCEM se concentre sur les résultats ayant trait au brexpiprazole aux doses de 2 mg/jour, de 4 mg/jour et de 2 à 4 mg/jour (dose modulable) dans les essais cliniques sur l'exacerbation aiguë. Dans les études axées sur le traitement de l'exacerbation, les patients sont hospitalisés pendant toute la durée de l'étude.

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 de 12 à 36 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.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'échelle PANSS — questionnaire à 30 items noté par un clinicien évaluant les symptômes de la schizophrénie; il comporte trois sous-échelles (symptômes positifs, symptômes négatifs et psychopathologie générale).
- Les facteurs de Marder de l'échelle PANSS — cinq catégories précises d'items des sous-échelles PANSS : symptômes positifs, symptômes négatifs, pensées désorganisées, hostilité ou excitation incontrôlée et anxiété ou dépression.
- L'impression clinique globale — gravité de la maladie (CGI-S pour Clinical Global Impressions — Severity of Illness) — échelle de 7 points mesurant l'impression du clinicien au sujet de la gravité de la maladie au moment de l'évaluation; le score va de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).
- L'impression clinique globale — amélioration (CGI-I pour Clinical Global Impressions — Improvement) — échelle de 7 points mesurant l'impression du clinicien au sujet de l'amélioration ou de l'aggravation de l'état du patient par rapport au moment de référence; le score va de 1 (très grande amélioration) à 7 (très grande aggravation).
- Le délai de rechute imminente — période qui s'étend de la randomisation à l'exacerbation des symptômes psychotiques ou à la rechute imminente, laquelle correspond à l'un ou l'autre des quatre critères que voici :
 1. Score CGI-I ≥ 5 et une accentuation de l'un ou l'autre des items suivants de l'échelle PANSS (désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, suspicion, pensées de nature inhabituelle) illustrée par un score > 4 avec une hausse absolue ≥ 2 pour l'item en question depuis la randomisation, ou une accentuation de l'un ou l'autre des items suivants de l'échelle PANSS (désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, suspicion, pensées de nature inhabituelle) illustrée par un score > 4 avec une hausse absolue ≥ 4 pour les 4 items combinés (désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, suspicion, pensées de nature inhabituelle).
 2. L'hospitalisation au motif de l'aggravation des symptômes psychotiques.
 3. Manifestation d'un comportement suicidaire selon l'évaluation à l'aide de l'échelle de Columbia de la gravité du risque suicidaire (C-SSRS pour Columbia-Suicide Severity Rating Scale).
 4. Le comportement violent ou agressif entraînant des gestes autodestructeurs, des blessures à autrui ou des dommages matériels.
- Le taux de réponse — la proportion de patients chez qui le score initial total PANSS diminue de ≥ 30 % la semaine 6 ou un score CGI-I de 1 ou de 2 la semaine 6.
- L'échelle de qualité de vie — schizophrénie (S-QoL pour Schizophrenia Quality of Life) — questionnaire noté par le patient comprenant 41 items répartis dans 8 sous-échelles : bien-être psychologique (10 items), estime de soi (6 items), relations familiales (5 items), relations amicales (5 items), résilience (5 items), bien-être physique (4 items), autonomie (4 items) et vie sentimentale (2 items).
- Les symptômes extrapyramidaux — évalués par un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée ou un adjoint au médecin. L'évaluation est effectuée par la même personne chaque fois, de deux à dix heures après la dose matinale du médicament à l'étude. Les outils d'évaluation sont l'échelle Barnes-Akathisia Rating Scale (BARS), l'échelle Simpson-Angus Rating Scale (SARS) et l'échelle Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Plus le score est élevé, plus l'akathisie est prononcée.

Dans les trois études portant sur le traitement de l'exacerbation aiguë, la variation du score total PANSS dans la période allant du moment de référence à la semaine 6 représente le principal critère d'évaluation et la variation du score CGI-S dans cette même période, le principal critère d'évaluations secondaire. Dans l'étude EQUATOR, 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.

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); mais, il y a une différence statistiquement significative entre la quétiapine et le placebo, à l'avantage de la première (DMMC : -8,0 [██████████]).

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 ait 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, le brexpiprazole comme la quétiapine sont associés à une amélioration statistiquement significative des scores CGI-S comparativement au placebo (DMMC respective de -0,3 [IC à 95 % de -0,5 à -0,1] et de -0,4 [IC à 95 % de ██████████]).

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 une réduction statistiquement significative du risque d'abandon de traitement pour cause d'inefficacité (rapports des risques instantanés [RRI] respectifs de 0,44 [██████████] et de 0,45 [██████████]).

Des analyses exploratoires démontrent que le brexpiprazole et la quétiapine sont associés à une amélioration statistiquement significative du score total S-QoL comparativement au placebo (DMMC respective de 6,2 [IC à 95 % de 2,9 à 9,5] et de 6,7 [██████████]) dans l'essai clinique LIGHTHOUSE.

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] et 13,5 % versus 38,5 % [P < 0,0001]).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

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 2 (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 qui subissent à tout le moins un incident indésirable de la catégorie des symptômes extrapyramidaux [REDACTED]

[REDACTED]. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le brexpiprazole et le placebo pour ce qui est des échelles BARS, SAS et AIMS. Dans les essais cliniques sur le traitement de l'exacerbation aiguë, le pourcentage de patients qui gagnent du poids dans une proportion minimale de 7 % est [REDACTED]

La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins est [REDACTED], mais plus grande 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 BARS, SAS et 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.

Métaanalyses en réseau

Pour ce qui est des patients traversant un épisode d'exacerbation aiguë de la schizophrénie, la métaanalyse en réseau inédite 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 des patients. La métaanalyse en réseau 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).

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

[REDACTED]. 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.

L'analyse de l'innocuité dans les métaanalyses en réseau 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.

Cout et rapport cout/efficacité

Le brexpiprazole est offert en comprimés de 0,25 mg, de 0,5 mg, de 1 mg, de 2 mg, de 3 mg et de 4 mg au prix uniforme de 3,50 \$ le comprimé; le cout journalier du traitement à la dose recommandée de 2 mg à 4 mg par jour est donc de 3,50 \$.

Le fabricant a soumis une comparaison de couts entre le brexpiprazole et des antipsychotiques atypiques oraux remboursés dans le traitement de la schizophrénie par les régimes publics d'assurance médicaments au Canada; la comparaison repose sur l'hypothèse de l'efficacité clinique et de l'innocuité semblables de ces médicaments. Seuls les couts d'acquisition des médicaments sont pris en compte dans l'analyse selon le postulat voulant que les autres couts liés aux soins de santé soient les mêmes pour tous ces médicaments. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an et adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada.

Le PCEM note ceci au sujet de l'analyse de couts présentée :

- La thèse de la similarité clinique du brexpiprazole et des autres antipsychotiques atypiques oraux s'appuie sur deux comparaisons de traitements indirectes inédites soumises par le fabricant. Cette thèse demeure incertaine en raison des vastes intervalles de crédibilité accompagnant les estimations de l'effet du brexpiprazole comparativement à celui des autres antipsychotiques atypiques oraux et de la grande hétérogénéité clinique et méthodologique des études prises en considération.

- Le brexpiprazole est un médicament très puissant qui a une longue demi-vie. Il se peut donc que l'adaptation posologique nécessaire pour obtenir l'efficacité optimale soit longue et requiert de multiples comprimés à faible teneur. Comme le comprimé de brexpiprazole est au même prix quelle que soit sa teneur, le coût du traitement augmentera chaque fois qu'un comprimé s'ajoutera. S'il est effectivement nécessaire de prendre plusieurs comprimés, de même prix, pour optimiser le traitement, le coût annuel du traitement par le brexpiprazole pourra dépasser les 1 278 \$ la première année, et les économies prévues à l'utilisation de ce médicament de préférence à un antipsychotique de marque plus coûteux ne seront peut-être pas au rendez-vous.

Au prix indiqué par le fabricant, le brexpiprazole (1 278 \$ par an par patient) est économique par rapport aux antipsychotiques atypiques de marque aripiprazole (1 571 \$ à 1 854 \$ par an), lurasidone (1 571 \$ par an) et ziprasidone (1 521 \$ par an), quelle que soit la dose. Par contre, le brexpiprazole est plus coûteux que la plupart des antipsychotiques génériques, sans égard à la dose, notamment l'olanzapine (233 \$ à 932 \$ par an), l'olanzapine ODT (235 \$ à 939 \$ par an), la quétiapine (254 \$ à 508 \$ par an), la rispéridone (444 \$ à 665 \$ par an) et la rispéridone ODT (746 \$ à 1 116 \$ par an). Ainsi, advenant que le brexpiprazole soit utilisé de préférence à un antipsychotique atypique oral générique, cela entraînera un coût supplémentaire pour les régimes publics d'assurance médicaments. Pour que le brexpiprazole coûte la même chose que l'antipsychotique atypique générique le moins cher (olanzapine, 0,64 \$ à 2,55 \$), son prix devra diminuer dans une proportion allant de 27 % à 82 %. Le brexpiprazole peut être moins coûteux que la quétiapine XR générique selon la dose et le prix des médicaments pour le régime public d'assurance médicaments.

Membres du CCEM :

Réunion du 19 juillet 2017

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 15 novembre 2017

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.