

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cariprazine (Vraylar)

Indication : En monothérapie, comme suit :

- Manie : traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte.
- Dépression : traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte.

Promoteur : Allergan (une société AbbVie)

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

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 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, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vraylar?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Vraylar en monothérapie dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire) ou des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire).

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

- Des résultats issus de six essais cliniques montrent que le traitement par Vraylar pourrait atténuer les symptômes maniaques et dépressifs associés à la manie et à la dépression bipolaires. Or, comme les patients participant aux essais pourraient ne pas être représentatifs de la population qui recevrait le médicament au Canada, on ignore si les patients recevant ce traitement dans la pratique clinique connaîtraient une amélioration semblable de leur état.
- Bien que les résultats concernant la dose de 1,5 mg de Vraylar laissent entrevoir une atténuation des symptômes dépressifs, les résultats concernant la dose de 3 mg sont contradictoires d'un essai à l'autre. Ainsi, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) n'est pas convaincu que Vraylar viendrait combler une lacune en matière de traitement.
- On ne connaît pas l'éventuel avantage de Vraylar comparativement à d'autres traitements contre le trouble bipolaire de type I. Aucune étude ne compare directement Vraylar à d'autres traitements, et les données probantes comparatives indirectes examinées comportent de nombreuses limites.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le trouble bipolaire de type I?

Il s'agit d'un trouble caractérisé par des épisodes maniaques et dépressifs. Au cours de ces épisodes, les patients peuvent connaître des changements importants dans leur humeur, leur niveau d'activité et d'énergie et leur capacité à effectuer les tâches quotidiennes. On estime que 0,87 % des personnes vivant au Canada sont atteintes du trouble bipolaire de type I.

Besoins non comblés en contexte de trouble bipolaire de type I

Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui maîtrisent les symptômes du trouble bipolaire de type I, qui offrent une option additionnelle de traitement pour ceux qui ne répondent pas adéquatement aux médicaments actuels, dont la fréquence d'administration est moindre et qui ont peu 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 de ne pas rembourser la cariprazine en monothérapie dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire) ou des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire).

Justification

Six essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu montrent que, comparativement au placebo, la cariprazine administrée en monothérapie pendant de trois à six semaines entraîne une atténuation des symptômes aigus des épisodes maniaques ou mixtes (reposant sur le score total à l'échelle YMRS [*Young Mania Rating Scale*] dans les essais RGH-MD-31, RGH-MD-32 et RGH-MD-33) ou des épisodes dépressifs (reposant sur la variation du score total à l'échelle MADRS [*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*] dans les essais RGH-MD-53, RGH-MD-54 et RGH-MD-56) chez des patients atteints du trouble bipolaire de type I. Concernant les essais portant sur la dépression bipolaire, la cariprazine à la dose de 3 mg ne montre aucune atténuation des symptômes dépressifs dans deux des trois essais. Le Comité n'est pas en mesure de déterminer si l'on constaterait les mêmes résultats chez les patients atteints d'un trouble bipolaire au Canada, car la généralisabilité des résultats à la pratique clinique est limitée en raison du recrutement de patients triés sur le volet qui ne représentent peut-être pas la population visée par le traitement par la cariprazine et de la courte durée des essais, qui crée une incertitude quant à la durée de la réponse et à l'innocuité à long terme de ce médicament. En outre, on ignore les effets du traitement par la cariprazine sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), les hospitalisations, l'atteinte cognitive et l'observance ou la persistance thérapeutique, car aucun de ces essais n'évalue ces critères. Les épisodes aigus du trouble bipolaire de type I sont presque toujours traités par une pharmacothérapie, et plusieurs médicaments sont offerts actuellement. Ainsi, le CCEM indique que la comparaison de l'efficacité de la cariprazine par rapport à celle du placebo ne donne aucune information sur la place attendue de la cariprazine dans le traitement chez cette population de patients. En l'absence de données probantes comparatives directes, les résultats de trois métaanalyses en réseau (MR) sont examinés. Toutefois, les conclusions concernant ces résultats sont limitées par de l'incertitude, on ignore donc comment la cariprazine se compare aux autres traitements du trouble bipolaire de type I. Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui maîtrisent les symptômes du trouble bipolaire de type I, qui offrent une option additionnelle de traitement pour ceux qui ne répondent pas adéquatement aux médicaments actuels, dont la fréquence d'administration est moindre et qui ont peu d'effets indésirables. Le CCEM conclut que les données probantes sont insuffisantes pour montrer que la cariprazine comble ces besoins.

Points de discussion

- Les essais cliniques portant sur la manie bipolaire ou les épisodes mixtes sont souvent réalisés en milieu hospitalier, ce qui est le cas pour les essais RGH-MD-31, RGH-MD-32 et RGH-MD-33. Toutefois, il subsiste une incertitude quant à savoir si l'on constaterait des résultats semblables en consultation externe, un contexte dans lequel la majorité des patients atteints d'un trouble bipolaire sont pris en charge. Le Comité s'est penché

également sur l'incertitude possible concernant la généralisabilité des résultats de ces essais aux patients que l'on voit souvent dans la pratique clinique, car les patients qui présentent des affections comorbides, d'autres diagnostics de maladies, un trouble lié à l'usage de substances psychoactives et un risque élevé de suicide sont exclus des essais. Au cours des discussions au sujet de la demande de reconsidération, le CCEM a délibéré sur les défis associés à la réalisation d'un essai chez une population complexe de patients comme celle aux prises avec le trouble bipolaire de type I. Toutefois, la généralisabilité des essais portant sur la cariprazine demeure une limite des données probantes, surtout lorsque l'on essaie de déterminer la place de la cariprazine dans le traitement, comme d'autres traitements sont offerts dans cette indication.

- La dose quotidienne moyenne globale dans deux des essais portant sur la manie aiguë, soit RGH-MD-31 et RGH-MD-32, est respectivement de 8,8 mg et de 7,5 mg par jour. Ces doses dépassent la dose quotidienne maximale de 6 mg établie par Santé Canada, ce qui confère une incertitude quant à l'efficacité de la cariprazine, particulièrement lorsqu'elle est utilisée selon l'indication approuvée dans la pratique clinique canadienne. Le CCEM a abordé cette question au cours de la reconsidération de la recommandation initiale au sujet de la cariprazine, et indique que la posologie de la cariprazine utilisée dans les essais ne constitue pas un motif pour la recommandation, bien qu'elle ajoute à l'incertitude des données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité du médicament.
- Comme il n'y a aucune donnée probante comparative directe, le CCEM examine les données probantes indirectes provenant de trois MR, dont l'une est soumise par le promoteur. Cette dernière [REDACTED] un bénéfice du traitement par la cariprazine par rapport à d'autres comparateurs d'intérêt dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes ou des épisodes dépressifs. Les résultats des MR sont jugés très incertains en raison des limites relatives à la possibilité d'hétérogénéité, au manque de précision et au biais découlant du petit nombre d'événements. Les deux MR publiées sont limitées par une description insuffisante de la méthodologie, mais ces résultats concordent généralement avec ceux de la MR soumise par le promoteur. Dans le cadre des discussions relatives à la reconsidération, le CCEM a examiné les données probantes indirectes incluses dans l'examen portant sur la cariprazine. En raison des limites des MR décrites précédemment, le Comité indique que ces données probantes indirectes ne permettent pas de tirer des conclusions sur la comparaison entre la cariprazine et les autres traitements du trouble bipolaire de type I. Puisque d'autres traitements sont offerts pour le traitement du trouble bipolaire de type I, l'absence de données probantes solides comparant la cariprazine à d'autres traitements, comme la quétiapine ou la lurasidone, demeure une lacune importante en matière de données probantes.
- Le CCEM s'est penché sur les données probantes étayant l'utilisation de la cariprazine chez les patients présentant une manie aiguë avec caractéristiques mixtes associée au trouble bipolaire de type I. Les essais portant sur la manie bipolaire comportent une analyse par sous-groupes du critère d'évaluation principal (variation du score à l'échelle YMRS) des patients présentant un épisode maniaque et des patients présentant un épisode mixte (caractéristiques mixtes). Les résultats sont présentés de façon descriptive et reposent sur un échantillon de petite taille de patients présentant des caractéristiques mixtes, soit de 15 à 23 patients par groupe de traitement. Dans l'ensemble, le résultat de l'évaluation du critère d'évaluation principal dans le sous-groupe de patients présentant des caractéristiques mixtes concorde avec celui de l'analyse principale dans deux des trois essais. Étant donné que les données sur les patients présentant des caractéristiques mixtes sont limitées et que cette population a accès à d'autres médicaments (p. ex., asénapine et ziprasidone), une incertitude subsiste quant à savoir si la cariprazine comble un besoin chez cette population de patients.

- Les symptômes extrapyramidaux, la céphalée et l'akathisie sont les événements indésirables (EI) survenus le plus souvent chez les patients traités par la cariprazine. De plus, on constate un lien entre la dose de cariprazine et la fréquence des EI. La courte durée des essais limite la capacité d'effectuer une évaluation suffisante de certains des critères d'évaluation (p. ex., gain de poids), de même que de l'efficacité et de l'innocuité à long terme. En raison de ces problèmes et du besoin de traitements contre le trouble bipolaire de type I qui sont bien tolérés par ces patients, surtout en ce qui a trait à la sédation, au gain de poids et aux effets métaboliques, le CCEM indique qu'il n'est pas clair que la cariprazine répond à ce besoin.
- Il subsiste des incertitudes concernant l'utilisation de la cariprazine en combinaison avec d'autres agents. Les cliniciens experts indiquent que la cariprazine serait probablement utilisée en monothérapie et en combinaison avec soit le lithium ou des anticonvulsivants, une approche courante d'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement du trouble bipolaire. Le traitement combiné ne fait pas partie de l'indication approuvée par Santé Canada en ce qui concerne la cariprazine. En outre, les cliniciens experts laissent entendre que l'absence de données probantes sur l'utilisation de la cariprazine comme traitement d'entretien constitue une limite d'utilisation.
- Le CCEM s'est penché sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération. Ces questions indiquent que le promoteur ne croit pas que la recommandation initiale est appuyée par les données probantes à cause de l'interprétation du Comité quant aux besoins des patients comblés par la cariprazine, à la généralisabilité des résultats des essais sur la cariprazine et à la façon dont sont présentés les résultats des données probantes faisant partie de la revue de l'ACMTS au sujet de la cariprazine. En raison des limites des données probantes disponibles provenant des essais sur la cariprazine, le CCEM n'est toujours pas certain que la cariprazine vient combler des besoins thérapeutiques importants chez les patients qui connaissent une manie et une dépression bipolaires.

Contexte

Le trouble bipolaire de type I est un trouble de l'humeur caractérisé par des épisodes de manie, d'hypomanie et de dépression majeure. Au Canada, l'âge moyen d'apparition est de 22,5 ans et, selon les estimations, la prévalence à vie du trouble bipolaire de type I serait de 0,87 %. Les épisodes de manie et de dépression se manifestent par des modifications importantes de l'humeur, de l'énergie, du comportement, du sommeil et de la cognition. La manie se manifeste également par des changements dans le niveau d'activité. Selon la cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5), les patients présentant des caractéristiques mixtes manifestent au moins trois symptômes qui ne se recoupent pas du pôle opposé (manie ou dépression) durant la plupart des jours de leur épisode actuel. Le trouble bipolaire a de lourdes conséquences sur la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial — dont la capacité de conserver un emploi convenable — et celles-ci sont plus prononcées chez les personnes manifestant des symptômes dépressifs, ayant déjà connu de multiples épisodes, présentant une durée plus longue de la maladie et connaissant des pertes cognitives.

Il n'existe aucun traitement modificateur de la maladie contre le trouble bipolaire. Ce dernier est traité par une combinaison de traitements pharmacologiques, non pharmacologiques (p. ex., électroconvulsothérapie) et psychosociaux (p. ex., psychothérapie). Les médicaments utilisés sont les psychorégulateurs (comprenant des agents de différentes classes,

comme les antipsychotiques de deuxième génération, les anticonvulsivants et le lithium) et les antidépresseurs. Les cliniciens experts affirment que dans l'ensemble, il existe de nombreuses options pharmacologiques et que le choix du traitement est généralement guidé par les données probantes relatives à l'efficacité et à la tolérabilité et par les besoins du patient. L'une des limites du traitement est l'offre moins grande de traitements contre les épisodes dépressifs et le fait que ces traitements sont associés à un taux relativement élevé d'échec en raison d'une absence de réponse ou d'une mauvaise tolérance.

La cariprazine est approuvée par Santé Canada en monothérapie comme suit :

- Manie : traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte.
- Dépression : traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte.

La cariprazine est un antipsychotique de deuxième génération. Elle est offerte en gélules à administration orale de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg. La posologie recommandée dans la monographie du produit est de 1,5 mg à 6 mg une fois par jour pour la manie bipolaire et de 1,5 mg une fois par jour pour la dépression bipolaire.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique portant sur six ECR, comparatifs avec placebo et menés en double insu chez des adultes ayant reçu un diagnostic primaire de trouble bipolaire de type I;
- l'examen d'une MR soumise par le promoteur et de deux MR publiées;
- l'examen d'un essai à long terme mené en mode ouvert qui examine l'innocuité et la tolérabilité à long terme de la cariprazine chez des patients atteints de manie bipolaire et d'une analyse effectuée à posteriori de l'efficacité de la cariprazine chez une sous-population de patients atteints de manie bipolaire avec caractéristiques mixtes;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit l'Institute for Advancements in Mental Health (IAM) et la Société pour les troubles de l'humeur du Canada (STHC);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du trouble bipolaire;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit le Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT pour Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) et le Western Canadian Clinical Advisory Network (WC-CAN);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- les renseignements soumis dans le cadre de la demande de reconsidération (décrits plus loin).

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Cette section a été préparée par le personnel de l'ACMTS d'après les commentaires transmis par les groupes de patients.

L'ACMTS a reçu deux réponses à son appel d'observations de patients concernant le présent examen : un exposé d'observations provenant de l'IAM et un autre provenant de la STHC. L'IAM et la STHC sont des organismes qui soutiennent les patients atteints d'une maladie mentale, comme le trouble bipolaire, ainsi que leur famille et les fournisseurs de services.

L'information utilisée pour documenter l'exposé de l'IAM repose sur deux sondages en ligne, menés en 2018 et en février 2022. Les répondants potentiels à ces sondages en ligne sont des membres de l'IAM et des réseaux de clients de Hope and Me – Mood Disorders Association of Ontario. Parmi les répondants au sondage de 2018, 12 % disent avoir un diagnostic, 50 % sont des aidants, 63 % sont un membre de la famille ou un ami d'une personne ayant un diagnostic, et 18 % sont des travailleurs des services sociaux. Parmi les répondants au sondage de 2022, 33 % disent présenter des symptômes de trouble bipolaire, 58 % sont un membre de la famille, 8 % sont des aidants d'une personne atteinte d'un trouble bipolaire et 1 % ne le précisent pas. La STHC a recueilli de l'information provenant d'entrevues menées auprès de patients et des membres de leur famille, de deux sondages nationaux sur la santé mentale menés en mars 2018 et en septembre 2021 et d'expériences publiées sur le forum de discussion en ligne de la STHC. Les entrevues ont été menées auprès de cinq patients atteints d'un trouble bipolaire, notamment des entrevues téléphoniques semi-dirigées effectuées en janvier 2021 auprès d'adultes atteints d'un trouble bipolaire et de trois membres de leur famille.

Les répondants indiquent que le fait de vivre avec le trouble bipolaire a des répercussions sur leur santé mentale, leurs relations sociales et leur capacité fonctionnelle quotidienne au travail et à l'école. Les patients peuvent également ne pas être conscients de leur maladie, ce qui se répercute sur leur capacité et leur motivation à chercher un traitement et met leurs relations à rude épreuve. Les répondants aux sondages décrivent les avantages de prendre des médicaments contre le trouble bipolaire : traitement des symptômes du trouble bipolaire, épisodes moins fréquents de maladie mentale et visites moins fréquentes à l'hôpital. Ils décrivent également les désavantages de prendre de tels médicaments : suivis fréquents auprès des fournisseurs de soins, prise de médicaments tous les jours et maîtrise insuffisante des symptômes, dont ceux de la dépression bipolaire. En outre, les répondants décrivent les avantages d'une préparation injectable qui sont la commodité et le fait de ne pas avoir à penser à prendre le médicament chaque jour, tandis que les difficultés sont la douleur au point d'injection et les déplacements fréquents à la clinique. Les effets secondaires des médicaments contre le trouble bipolaire mentionnés le plus souvent sont la somnolence, la sécheresse buccale, l'instabilité psychomotrice et le gain de poids, et le coût des médicaments constitue un obstacle important à l'accès.

Les répondants aux sondages indiquent que le traitement du trouble bipolaire est personnalisé, car la réponse à un médicament en particulier varie d'un patient à l'autre. Les patients atteints d'un trouble bipolaire doivent souvent passer par un processus d'essais et d'erreurs pour trouver le bon médicament qui permet une capacité fonctionnelle optimale tout en entraînant le moins d'effets secondaires possibles. Ce processus consiste à prendre un certain nombre de médicaments à des posologies différentes jusqu'à ce que l'objectif

thérapeutique soit atteint. Il peut constituer un obstacle à l'observance du patient au schéma prescrit et peut être exacerbé par d'autres défis comme l'attente d'une approbation de remboursement par les programmes d'assurance médicaments publics et l'apparition d'une rechute. Par conséquent, les patients estiment qu'il est possible d'améliorer les résultats en augmentant l'accès équitable aux médicaments et le choix des médicaments qui sont remboursables. Selon les répondants, les antipsychotiques peuvent être améliorés si l'on augmentait leur capacité à maîtriser les symptômes du trouble bipolaire, améliorerait leur profil d'effets secondaires et offrait une plus grande variété de forces et de posologies pour diminuer leur fréquence d'administration.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts indiquent que chez les patients atteints du trouble bipolaire de type I, l'atteinte des objectifs thérapeutiques des traitements offerts à l'heure actuelle pose de nombreux défis. Il est très fréquent qu'on ait une réponse insuffisante au traitement, surtout dans les cas de dépression bipolaire. Il n'existe aucun traitement modificateur de la maladie et on ne connaît pas l'efficacité à long terme des traitements actuels. Le trouble bipolaire est généralement une affection très récurrente, persistante et qui dure toute la vie. Les traitements actuels n'agissent pas sur certains résultats clés. Par exemple, on ignore jusqu'à quel point les traitements actuels agissent sur la cognition directement au lieu d'indirectement par l'intermédiaire des symptômes liés à l'humeur. La tolérabilité constitue un problème, surtout dans le cas de la dépression bipolaire, où les médicaments les plus efficaces – comme la quétiapine et l'olanzapine – ont des effets secondaires métaboliques bien connus, qui sont particulièrement préoccupants en raison du risque élevé et indépendant de maladies métaboliques et cardiovasculaires chez cette population. Enfin, l'observance est également un problème; une faible adhésion thérapeutique est très fréquente en situation réelle d'utilisation.

À la lumière des données probantes cliniques disponibles à l'heure actuelle, il est très peu probable que la cariprazine change le paradigme thérapeutique, même si elle possède un profil pharmacologique quelque peu différent. Du point de vue mécanistique, la cariprazine est décrite comme ressemblant beaucoup aux traitements offerts actuellement, faisant donc essentiellement partie du paradigme actuel de traitement symptomatique. Toutefois, la combinaison d'efficacité pour la manie et la dépression aiguës ainsi qu'un profil de tolérabilité acceptable pourraient entraîner un jour ou l'autre l'utilisation de la cariprazine comme traitement de première intention. Aucune raison ne justifie de recommander d'autres traitements avant celui par la cariprazine. Ce médicament sera probablement utilisé en monothérapie et en combinaison avec soit le lithium ou des anticonvulsivants, une approche courante d'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement du trouble bipolaire.

Il est difficile de dépister et de diagnostiquer le trouble bipolaire, et un mauvais diagnostic ou un retard de diagnostic est relativement courant. De plus, il n'existe aucun outil ou test utile de diagnostic, et le diagnostic repose sur l'évaluation clinique.

À l'heure actuelle, il est impossible de savoir quels sont les types de patients les plus susceptibles de répondre au traitement par la cariprazine. On n'obtient pas encore une prévision fiable de la réponse, même à l'aide de méthodes de recherche sophistiquées (p. ex., génomique, neuro-imagerie), et les outils cliniques les plus répandus ne permettent pas de

le faire de manière fiable. Outre la polarité de l'épisode d'humeur, aucun autre indice validé ne permet de prévoir la réponse à un médicament donné. Les patients présymptomatiques ne devraient pas être traités par la cariprazine, ou tout autre agent, surtout en raison du faible pouvoir prédictif des outils d'évaluation utilisés actuellement. Les cliniciens experts ne relèvent aucun type de patients auxquels le traitement par la cariprazine conviendrait le moins, indiquant qu'au sein de la population d'adultes atteints du trouble bipolaire I, il n'existe aucune contre-indication majeure propre à la cariprazine.

Les échelles YMRS, MADRS et HAMD-17 (*Hamilton Depression Rating Scale*) sont les critères d'évaluation utilisés le plus souvent pour évaluer la réponse au traitement dans les milieux de la recherche, mais dans la pratique réelle, on utilise couramment des questionnaires à remplir par les patients tels que le *Patient Health Questionnaire* et l'inventaire de dépression de Beck. Cependant, tous ces critères d'évaluation ont une très bonne validité concurrente. La diminution de la fréquence ou de la gravité des symptômes, l'atténuation des symptômes, la stabilisation (aucune aggravation) des symptômes, la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne et l'amélioration de la survie sont tous des critères d'importance clinique. La diminution de la gravité (p. ex., maîtrise de l'agitation physique) et de la fréquence des symptômes constitue habituellement le premier objectif thérapeutique. Par la suite, le traitement vise à rétablir la capacité fonctionnelle, dont l'amélioration du fonctionnement cognitif et des capacités d'adaptation, un retour au travail, à l'école et aux activités quotidiennes étant un point de référence important. Les experts déterminent des objectifs à long terme, comme la prévention des rechutes et des récurrences ainsi que de l'apparition et de la progression d'affections comorbides psychiatriques (p. ex., troubles anxieux, abus de substances psychoactives) et médicales (p. ex., obésité ou diabète).

En ce qui concerne la fréquence d'évaluation de la réponse, les cliniciens experts indiquent qu'au cours de la phase aiguë, la réponse est évaluée généralement toutes les deux à quatre semaines, selon la gravité. Au cours de la phase d'entretien, on recommande que le patient soit évalué au moins tous les deux à trois mois. L'abandon du traitement est déterminé soit par une absence de réponse ou une mauvaise tolérance, et la plupart des lignes directrices recommandent de cesser le traitement si, dans un intervalle de quatre à six semaines, on n'obtient aucune réponse ou la réponse est très faible. Par ailleurs, l'abandon en raison d'un problème de tolérance dépend de la gravité et de l'évolution de certains effets secondaires en particulier, surtout les effets secondaires extrapyramidaux (ESE) et l'akathisie, qui sont les effets secondaires les plus fréquents de la cariprazine et des médicaments similaires. Leur gravité peut varier en fonction du temps; ils tendent à être plus graves pendant les phases initiales d'adaptation posologique, mais cette gravité diminue au fil du temps. Si les effets secondaires sont modérés ou graves ou ne se sont pas nettement améliorés après une ou deux semaines, le traitement devrait cesser.

Les médecins de famille peuvent poser un diagnostic de trouble bipolaire, et ils le font souvent, et prescrivent régulièrement des médicaments semblables à la cariprazine. De plus, on n'exige aucun test en particulier pour établir le diagnostic de trouble bipolaire ni pour prescrire la cariprazine et en assurer le suivi. En raison de la prévalence élevée du trouble bipolaire et du manque relatif de psychiatres au Canada, une proportion importante de patients sont traités par des médecins de famille, par conséquent, exiger la participation de spécialistes limiterait beaucoup l'utilisation de ce médicament.

Groupe de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des observations dans le cadre de cet examen : le CANMAT et le WC-CAN. Un clinicien au nom du CANMAT et six du WC-CAN ont fourni leurs observations. Les deux groupes de cliniciens reconnaissent le besoin d'un médicament qui est efficace dans les multiples phases du trouble bipolaire, dont la dépression bipolaire, et qui présente peu d'EI, pour réduire au minimum la polypharmacie et améliorer l'observance thérapeutique. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulèvent d'autres besoins à combler, soit l'absence d'agents modificateurs de la maladie, l'incertitude concernant l'efficacité à long terme et les effets directs sur la cognition des traitements offerts actuellement et l'absence d'options à action prolongée pour les options pharmacologiques de première intention couramment utilisées. Les deux groupes de cliniciens recommandent la cariprazine comme option thérapeutique de première intention chez les patients atteints d'un trouble bipolaire dans le traitement de la manie et de la dépression aiguës et son utilisation en monothérapie et peut-être en combinaison avec d'autres psychorégulateurs.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

- amorce du traitement;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires.

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

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique au sujet de la cariprazine porte sur six ECR comparatifs avec placebo, multicentriques, à groupes parallèles et menés à double insu chez des adultes ayant reçu un diagnostic primaire de trouble bipolaire de type I. De ces six essais, trois évaluent la cariprazine administrée à des doses variant de 3 mg à 12 mg (dose variable) dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes aigus (RGH-MD-31, N = 238; RGH-MD-32, N = 312; RGH-MD-33, N = 497) et trois évaluent la cariprazine administrée à raison de 1,5 mg et de 3 mg (dose fixe) dans le traitement des épisodes dépressifs aigus (RGH-MD-56, N = 578; RGH-MD-53, N = 493; RGH-MD-54, N = 488). Le schéma posologique variable des essais portant sur la manie bipolaire prévoit la modification de la dose en fonction de la réponse au traitement évaluée par le chercheur (RGH-MD-31) ou à l'aide du score à l'échelle YMRS (RGH-MD-32 et RGH-MD-33) et de la tolérabilité, à la discrétion du chercheur. L'objectif de chacun de ces essais est le même : évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la cariprazine en monothérapie par rapport au placebo dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes aigus ou des épisodes dépressifs aigus associés au trouble bipolaire de type I. Le critère d'évaluation principal de tous les essais est l'évolution des symptômes, mesurée à l'aide du score total à l'échelle YMRS pour les essais portant sur les épisodes

maniaques ou mixtes aigus et du score total à l'échelle MADRS pour les essais portant sur les épisodes dépressifs aigus. Le critère d'évaluation secondaire est la variation du score à l'échelle d'impression clinique globale de la gravité de la maladie (CGI-S, pour *Clinical Global Impression Severity of Illness*) et il est cohérent d'un essai à l'autre. Les critères d'évaluation principal et secondaire sont évalués à la troisième semaine de traitement dans les essais portant sur la manie aiguë et à la sixième semaine de traitement dans les essais portant sur la dépression aiguë. D'autres critères d'évaluation sont également mesurés : évolution de la gravité des symptômes (scores aux échelles CGI-I [*Clinical Global Impression Global Improvement*] PANSS [*Positive and Negative Syndrome Scale*], HAM-D-17, HAM-A [*Hamilton Anxiety Rating Scale*] et QIDS-SR16 [*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*]), capacité fonctionnelle (*Functioning Assessment Short Test [FAST]*), idéation suicidaire (score à l'échelle C-SSRS [*Columbia Suicide Severity Rating Scale*]), taux de réponse et taux de rémission.

L'âge moyen des patients recrutés dans les essais varie de 36 ans (écart-type [ÉT] = 11) à 45 ans (ÉT = 12), et le poids moyen des patients varie de 70 kg (ÉT = 20) à 87 kg (ÉT = 25). La population des essais portant sur la manie aiguë est un peu plus jeune et le poids corporel est plus faible que chez les patients des essais portant sur la dépression aiguë. Une proportion plus élevée de patients des essais portant sur la manie aiguë sont des hommes (54 % et 68 %) et une proportion plus élevée de patients des essais portant sur la dépression aiguë sont des femmes (57 % et 65 %). La durée moyenne du trouble bipolaire de type I varie de 10 ans (ÉT = 9) à 16 ans (ÉT = 10) et l'âge d'apparition varie de 23 ans (ÉT = 8) à 28 ans (ÉT = 11). La durée et l'âge d'apparition du trouble bipolaire de type I ne sont pas indiqués dans les essais RGH-MD-53 et RGH-MD-54. Au cours des essais portant sur les épisodes maniaques ou mixtes aigus, de 81 % à ■ % des patients présentent un épisode maniaque et de ■ % à 20 % présentent un épisode mixte. De ■ % à ■ % des patients ont reçu un diagnostic d'épisode modéré, de ■ % à ■ % un diagnostic d'épisode grave sans caractéristiques psychotiques et de ■ % à ■ % un diagnostic d'épisode grave avec caractéristiques psychotiques. Au cours des essais RGH-MD-53 et RGH-MD-54 (aucune mention dans l'essai RGH-MD-56), de ■ % à ■ % des patients présentent un épisode dépressif grave et de ■ % à ■ % un épisode dépressif modéré, et la durée moyenne de l'épisode varie de 3,3 mois (ÉT = 2,3) à 3,9 mois (ÉT = 2,6).

Efficacité

Les essais portant sur la bipolarité utilisent un schéma posologique variable pour la cariprazine. La dose quotidienne moyenne globale est de 8,8 mg (ÉT = ■) par jour pour l'essai RGH-MD-31, de 7,5 mg (ÉT = ■) par jour pour l'essai RGH-MD-32 et de 4,8 mg (ÉT = ■) pour l'essai RGH-MD-33. Les essais portant sur la dépression bipolaire ne mentionnent aucune dose quotidienne moyenne globale.

Les trois essais portant sur la manie aiguë montrent que le traitement par la cariprazine en suivant un schéma posologique variable est associé à une atténuation plus importante des symptômes comparativement au placebo sur la base du score total à l'échelle YMRS à la troisième semaine. Cela repose sur une différence de scores entre la cariprazine (de 3 mg à 12 mg) et le placebo de -6,1 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -8,9 à -3,3; $P < 0,000 1$) dans l'essai RGH-MD-31 et de -4,3 (IC à 95 % de -6,7 à -1,9; $P = 0,000 4$) dans l'essai RGH-MD-32. Dans l'essai RGH-MD-33, la différence de scores entre la cariprazine (de 3 mg à 6 mg) et le placebo est de -6,1 (IC à 95 % de -8,4 à -3,8; $P < 0,001$). La variation du score à l'échelle YMRS à l'intérieur des groupes est d'importance clinique pour le groupe de la cariprazine et celui du placebo, sur la base d'une différence minimale importante (DMI)

à l'intérieur des groupes de 6,6 points. Toutes les analyses de sensibilité corroborent les résultats des analyses principales de l'efficacité. Les analyses par sous-groupes reposant sur les essais pivots n'indiquent aucune différence sur le plan de l'efficacité entre les patients connaissant un épisode maniaque et ceux connaissant un épisode mixte. Dans les essais portant sur la dépression bipolaire aiguë, le traitement par la cariprazine à la dose de 1,5 mg est associé à une atténuation plus importante des symptômes de dépression par rapport au placebo, sur la base d'une différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) du score total à l'échelle MADRS à la sixième semaine de -2,5 (IC à 95 % de -4,6 à -0,4; P = 0,041 7) dans l'essai RGH-MD-53, de -2,5 (IC à 95 % de -4,6 à -0,4; P = 0,033 1) dans l'essai RGH-MD-54 et de -4,0 (IC à 95 % de -6,3 à -1,6; P = 0,003 0) dans l'essai RGH-MD-56. La comparaison entre la cariprazine à la dose de 3 mg et le placebo ne montre pas systématiquement un bénéfice du traitement. Dans l'essai RGH-MD-54, la DMMC est à l'avantage de la cariprazine à la dose de 3 mg par rapport au placebo (DMMC = -3,0; IC à 95 % de -5,1 à -0,9; P = 0,010 3). La DMMC est de -1,8 (IC à 95 % de -3,9 à 0,4; P = 0,105 1) dans l'essai RGH-MD-53 et de -2,5 (IC à 95 % de -4,9 à -0,1; P = 0,112 2) dans l'essai RGH-MD-56. Une DMI entre les groupes d'au moins deux points est repérée en ce qui a trait au score total à l'échelle MADRS. Les comparaisons qui sont statistiquement significatives sont également d'importance clinique conformément à la DMI, sauf dans le cas de la cariprazine à la dose de 3 mg dans l'essai RGH-MD-56, pour laquelle la différence n'est pas statistiquement significative.

Dans tous les essais, le critère d'évaluation secondaire est la variation du score à l'échelle CGI-S, qui est un critère d'évaluation reposant sur l'évaluation globale de la gravité des symptômes par rapport aux autres patients que l'évaluateur a observés. L'échelle CGI-S a été validée par l'intermédiaire d'une comparaison à l'échelle PANSS utilisée chez les patients atteints de schizophrénie, mais aucune preuve de fiabilité et de sensibilité n'a été relevée. Dans les essais portant sur la manie aiguë, les groupes de traitement par la cariprazine montrent une variation plus importante de la gravité globale reposant sur le score à l'échelle CGI-S à la troisième semaine que les groupes du placebo, ce qui concorde avec l'analyse principale. Cela repose sur une différence de scores entre la cariprazine (de 3 mg à 12 mg) et le placebo de -0,6 (IC à 95 % de -1,0 à -0,3; P = 0,000 1) dans l'essai RGH-MD-31 et de -0,4 (IC à 95 % de -0,7 à -0,1; P = 0,002 7) dans l'essai RGH-MD-32. Dans l'essai RGH-MD-33, la différence de scores entre la cariprazine (de 3 mg à 6 mg) et le placebo est de -0,6 (IC à 95 % de -0,9 à -0,4; P < 0,001). Dans les essais portant sur la dépression aiguë, la cariprazine à la dose de 1,5 mg procure un bénéfice par rapport au placebo pour ce qui est de la variation du score à l'échelle CGI-S du début de l'essai à la sixième semaine dans l'essai RGH-MD-53 (DMMC = -0,3; IC à 95 % de -0,6 à -0,1; P = 0,041 7) et dans l'essai RGH-MD-56 (DMMC = -0,4; IC à 95 % de -0,6 à -0,1; P = 0,013 2). La DMMC de la variation du score à l'échelle CGI-S du début de l'essai à la sixième semaine est de -0,2 (IC à 95 % de -0,4 à 0,1; P = 0,137 0) dans l'essai RGH-MD-53, de -0,3 (IC à 95 % de -0,5 à -0,0; P = 0,066 2) dans l'essai RGH-MD-54 et de -0,3 (IC à 95 % de -0,5 à -0,0; P = 0,112 2) dans l'essai RGH-MD-56. À l'instar de l'analyse principale, la cariprazine à la dose de 3 mg ne montre aucun bénéfice par rapport au placebo ni la cariprazine à la dose de 1,5 mg dans l'essai RGH-MD-54 (DMMC = -0,2; IC à 95 % de -0,5 à 0,0; P = 0,071 4). Pour les analyses à l'intérieur des groupes et les analyses entre les groupes, la DMI suggérée est d'un point pour le score à l'échelle CGI-S. Sur la base de ce seuil, on constate une différence d'importance clinique à l'intérieur des groupes pour tous les groupes de traitement (sauf pour celui du placebo dans l'essai RGH-MD-31); toutefois, les différences entre les groupes ne sont pas d'importance clinique.

Les essais retenus mentionnent d'autres évaluations de la variation des symptômes; toutefois, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses fait en sorte que ces critères d'évaluation supplémentaires de l'efficacité ne sont considérés que comme des données probantes à l'appui.

Dans les essais portant sur la manie aiguë, on évalue l'amélioration globale des symptômes à l'aide du score à l'échelle CGI-I, la variation des symptômes de dépression à l'aide du score total à l'échelle MADRS et la variation de la gravité des symptômes psychotiques à l'aide du score à l'échelle PANSS. Les résultats de l'échelle CGI-I à la troisième semaine de traitement appuient les analyses principale et secondaire. La DMMC de la variation du score à l'échelle CGI-I du début de l'essai à la troisième semaine pour la comparaison entre la cariprazine et le placebo est de -0,8 (IC à 95 % de -1,2 à -0,5; $P < 0,0001$) dans l'essai RGH-MD-31, de -0,5 (IC à 95 % de -0,7 à -0,2; $P = 0,0004$) dans l'essai RGH-MD-32 et de -0,7 (IC à 95 % de -0,9 à -0,4; $P < 0,001$) dans l'essai RGH-MD-33. Aucune DMI n'est établie pour le score à l'échelle CGI-I, ce qui ne permet pas de pousser plus loin l'interprétation de ce critère d'évaluation. Les résultats sur la variation du score total à l'échelle MADRS à la troisième semaine de traitement correspondent à une légère atténuation des symptômes dépressifs, sans différence apparente entre la cariprazine et le placebo. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ne s'attendent pas à voir une variation des symptômes dépressifs chez les patients connaissant un épisode maniaque aigu, mais indiquent également que le fait de ne constater aucune aggravation des symptômes dépressifs est notable. Dans les essais portant sur la manie bipolaire, on constate une diminution numérique du score total à l'échelle PANSS à la troisième semaine de traitement dans tous les groupes de traitement (cariprazine et placebo); toutefois, les limites de l'échelle PANSS à titre de critère d'évaluation entraînent une difficulté à interpréter les résultats en contexte de traitement à court terme de la manie aiguë associée au trouble bipolaire.

Les essais portant sur la dépression bipolaire évaluent également la variation de la gravité des symptômes de dépression à l'aide des échelles HAMD-17 et QIDS-SR16, et les symptômes d'anxiété à l'aide de l'échelle HAM-A. La documentation suggère une différence d'importance clinique de deux ou de trois points concernant le score à l'échelle HAMD-17, bien que la justification de ce seuil ne soit pas claire et soit probablement subjective. La différence en ce qui a trait à la variation des symptômes dépressifs selon l'échelle HAMD-17 à la sixième semaine de traitement manque de cohérence entre les essais, bien que l'on constate une diminution numérique du score à l'échelle HAMD-17 (diminution des symptômes) dans tous les groupes de traitement. De plus, l'essai RGH-MD-56 obtient des résultats similaires à la sixième et à la huitième semaine de traitement. Que ce soit à la dose de 1,5 mg ou de 3 mg, la cariprazine ne montre aucun bénéfice par rapport au placebo en ce qui concerne la variation des symptômes dépressifs à la sixième semaine de traitement conformément au questionnaire QIDS-SR16. On constate une diminution numérique du score à l'échelle HAM-A à la sixième semaine de traitement, indiquant une amélioration des symptômes d'anxiété, dans tous les groupes de traitement et on ne constate aucune différence entre la cariprazine à la dose de 3 mg et le placebo. La pertinence clinique de ces variations demeure inconnue. Dans l'ensemble, les données probantes étayant les variations de la gravité des symptômes associés à un épisode dépressif du trouble bipolaire manquent de cohérence en ce qui concerne la différence entre la cariprazine à la dose de 1,5 mg et le placebo, et n'appuient pas un bénéfice en ce qui a trait à la cariprazine à la dose de 3 mg par rapport au placebo.

Tous les essais, sauf l'essai RGH-MD-31, mentionnent la fréquence de l'idéation suicidaire la plus grave et du comportement suicidaire le plus grave à l'échelle C-SSRS. Dans tous les groupes de traitement des essais portant sur la manie bipolaire, l'idéation suicidaire est

présente chez de 1 % à 3 % des patients. Dans les essais portant sur la dépression bipolaire, l'idéation suicidaire est présente chez de 3 % à 11 % des patients. La fréquence selon la dose de cariprazine varie d'un essai à l'autre. Aucun patient de tous les essais retenus n'a manifesté un comportement suicidaire.

La capacité fonctionnelle au quotidien est également mentionnée par les cliniciens comme étant un critère d'évaluation d'intérêt pour les patients.

La capacité fonctionnelle n'est pas évaluée dans les autres essais retenus.

Le taux de réponse et le taux de rémission reposant sur la diminution du score total à l'échelle YMRS (essais portant sur la manie aiguë) et le score total à l'échelle MADRS (essais portant sur la dépression aiguë) sont également présentés. Ces critères d'évaluation n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples non plus, on les considère donc comme n'étant que des données probantes à l'appui. Dans les essais portant sur la manie aiguë, de 48 % à 61 % des patients ont répondu au traitement par la cariprazine et de 25 % à 44 % ont répondu au traitement par le placebo. On constate une rémission chez de 42 % à 52 % des patients recevant la cariprazine et chez de 23 % à 35 % de ceux recevant le placebo. Les cliniciens experts indiquent qu'une durée d'essai de trois semaines est probablement trop courte pour constater une rémission complète, qui peut prendre de quatre à six semaines dans le cas d'un épisode maniaque ou mixte aigu. Dans les essais portant sur la dépression aiguë, on considère que de 41 % à 50 % des patients recevant 1,5 mg de cariprazine et de 43 % à 52 % de ceux recevant 3 mg de cariprazine ont répondu au traitement selon la définition de l'échelle MADRS. Le taux de réponse parmi les patients recevant le placebo varie de 32 % à 40 % dans l'ensemble des essais. Le bénéfice du traitement par la cariprazine (1,5 mg et 3 mg) concernant ce critère d'évaluation est contradictoire d'un essai à l'autre. Les résultats concernant l'analyse de la rémission selon l'échelle MADRS sont comparables; de 26 % à 37 % des patients recevant la cariprazine à la dose de 1,5 mg, de 26 % à 32 % des patients recevant la cariprazine à la dose de 3 mg et de 20 % à 23 % des patients recevant le placebo montrent une rémission des symptômes de dépression.

Les critères d'évaluation liés à la QVLS, à l'hospitalisation, à l'atteinte cognitive et à la persévérance au traitement font partie du protocole de la revue systématique de l'ACMTS, mais ne sont pas relevés dans les essais retenus.

Effets néfastes (innocuité)

Dans les essais portant sur la manie bipolaire, le pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable (EI) apparu au traitement varie de 78 % à 86 % dans les groupes de la cariprazine (de 3 mg à 12 mg ou de 3 mg à 6 mg) et de 61 % à 79 % dans les groupes du placebo. Dans les essais portant sur la dépression bipolaire, le pourcentage de patients ayant connu un EI varie de 50 % à 62 % dans les groupes de la cariprazine à la dose de 1,5 mg, de 49 % à 62 % dans les groupes de la cariprazine à la dose de 3 mg et de 46 % à 55 % dans les groupes du placebo. La fréquence globale des EI est plus élevée dans les essais portant sur la manie aiguë que dans ceux portant sur la dépression aiguë, malgré une durée plus courte du traitement. Cette situation peut être attribuable à l'utilisation d'une dose plus élevée de cariprazine. On ignore si c'est en raison d'une détection plus probable des EI en milieu hospitalier ou de la dose plus élevée de cariprazine dans les essais portant sur la manie aiguë ou des deux.

Dans tous les essais retenus, peu d'événements indésirables graves (EIG) sont survenus et on ne constate qu'un seul décès. Dans les essais portant sur la manie bipolaire, des EIG sont survenus chez de 3,2 % à 4,2 % des patients des groupes recevant la cariprazine (de 3 mg à 12 mg ou de 3 mg à 6 mg) et chez de 1,9 % à 4,2 % des patients des groupes recevant le placebo. Dans les essais portant sur la dépression bipolaire, le pourcentage de patients ayant connu au moins un EIG varie de 0,6 % à 1,4 % dans les groupes recevant la cariprazine à la dose de 1,5 mg et de 0 % à 1,4 % dans ceux recevant la cariprazine à la dose de 3 mg. Dans les groupes recevant le placebo, ce pourcentage varie de 1,3 % à 3,4 %. Dans les essais portant sur la manie bipolaire, le pourcentage de patients qui ont cessé le traitement en raison d'EI (abandon pour cause d'EI [ACEI]) varie de 9 % à 14 % dans les groupes de la cariprazine et de 5 % à 10 % dans ceux du placebo. Dans les essais portant sur la dépression bipolaire, de 3 % à 8 % des patients des groupes recevant la cariprazine à la dose de 1,5 mg, de 6 % à 12 % de ceux des groupes recevant la cariprazine à la dose de 3 mg et de 3 % à 10 % de ceux des groupes recevant le placebo ont connu des ACEI. Les motifs d'ACEI les plus fréquents sont la manie, l'akathisie, l'instabilité psychomotrice et l'agitation. Les ACEI tendent à survenir un peu plus souvent parmi les patients des groupes de la cariprazine que parmi ceux des groupes du placebo, mais cela varie d'un essai à l'autre.

Parmi les effets néfastes notables déterminés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS, l'hyperglycémie, le gain de poids, la dysfonction sexuelle, la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques sont survenus peu souvent dans tous les essais. De plus, on ne rapporte que peu de vomissements et d'ESE dans les essais portant sur la dépression bipolaire. Dans les essais portant sur la manie aiguë, les effets néfastes notables suivants sont survenus plus souvent dans les groupes de la cariprazine que dans ceux du placebo : ESE (de 10 % à 25 % contre de 2 % à 10 %), akathisie (de 17 % à 22 % contre de 4 % à 6 %), vomissements (de 8 % à 10 % contre de 3 % à 5 %) et instabilité psychomotrice (de 6 % à 8 % contre de 1 % à 5 %). De la même façon, dans les essais portant sur la dépression bipolaire, on constate que les effets néfastes notables survenus plus souvent dans les groupes de la cariprazine que dans ceux du placebo sont l'akathisie (de 5 % à 14 % contre de 1 % à 3 %) et l'instabilité psychomotrice (de 2 % à 7 % contre de 3 % à 4 %) et qu'ils sont survenus plus souvent dans les groupes de la cariprazine à la dose de 3 mg que dans ceux de la cariprazine à la dose de 1,5 mg (akathisie : de 6 % à 14 % contre de 5 % à 6 %; instabilité psychomotrice : de 6 % à 7 % contre de 1 % à 3 %). Il convient de noter la fréquence des EI sur une courte période de traitement de trois semaines pour les essais portant sur la manie aiguë et atteignant huit semaines pour les essais portant sur la dépression aiguë ainsi que les taux élevés d'abandon dans les essais, bien que cela soit comparable aux autres traitements du trouble bipolaire selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

Le gain de poids (augmentation d'au moins 7 % du poids corporel) est représenté dans l'évaluation de l'innocuité pour les signes vitaux. La durée des essais n'est peut-être pas assez longue pour évaluer adéquatement les répercussions du traitement par la cariprazine sur le gain de poids, mais on constate tout de même ce critère d'évaluation dans les essais. Toutefois, la différence de gain de poids entre les groupes de la cariprazine et ceux du placebo est minime.

Évaluation critique

Des méthodes appropriées de répartition aléatoire ont été utilisées, bien qu'une levée de l'insu ou une connaissance du traitement reçu ait été possible en raison d'EI, surtout les ESE et l'akathisie, qui sont survenus plus souvent dans les groupes du traitement par la cariprazine que dans ceux du placebo. Les groupes de traitement sont bien équilibrés pour ce qui est

des caractéristiques initiales. Le taux d'abandon est élevé dans tous les essais retenus, mais concorde généralement avec ce que l'on s'attend à observer dans les essais cliniques portant sur les épisodes aigus du trouble bipolaire. Les taux globaux d'abandon sont équilibrés entre les groupes de traitement de la plupart des essais, sauf pour les essais RGH-MD-54 et RGH-MD-56, où le taux d'abandon est nettement plus élevé dans le groupe de la cariprazine à la dose de 3 mg. Dans l'essai RGH-MD-56, le taux d'abandon est également plus élevé chez les patients du groupe du placebo que chez ceux du groupe de la cariprazine à la dose de 1,5 mg. Ce déséquilibre semble principalement attribuable aux ACEI et au retrait du consentement. Dans les essais portant sur la manie bipolaire, on constate un déséquilibre dans les motifs que sont les ACEI (plus fréquents avec la cariprazine) et la réponse thérapeutique insuffisante (plus fréquente avec le placebo), ce qui peut avoir faussé les résultats sur l'innocuité et l'efficacité à l'avantage de la cariprazine. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode du report en aval de la dernière observation (RGH-MD-31) et la méthode des modèles mixtes de mesures répétées (tous les autres essais). Ces deux méthodes présument que les données sont manquantes par hasard, ce qui n'est vraisemblablement pas le cas en raison du déséquilibre dans les motifs d'abandon qui ont été décrits. Toutefois, le promoteur a réalisé une analyse de modèle de mélange de schémas qui présume que les données ne sont pas manquantes par hasard. Les résultats obtenus concordent avec ceux de l'analyse principale. Tous les essais ont appliqué des méthodes d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples jusqu'au critère d'évaluation secondaire, qui est la variation du score à l'échelle CGI-S du début de l'essai à la troisième semaine de traitement (essais portant sur la manie aiguë) et du début de l'essai à la sixième semaine de traitement (essais portant sur la dépression bipolaire). Les essais RGH-MD-31 et RGH-MD-32 ont utilisé une méthode d'analyse fermée pour limiter le risque d'erreur de type I; l'essai RGH-MD-33 et les trois essais portant sur la dépression bipolaire ont utilisé une méthode de hiérarchisation des tests en parallèle et par appariement. Les analyses des critères d'évaluation principal et secondaire sont les seules à avoir fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples; par conséquent, tous les autres critères d'évaluation de l'efficacité présentent un risque d'erreur de type I et ne sont considérés que comme des données probantes à l'appui.

Les cliniciens experts décrivent la population de patient incluse dans les essais sur la cariprazine comme étant typique des essais cliniques, mais dépourvue de caractéristiques que l'on constate souvent dans la pratique clinique, telles que la présence d'affections comorbides, de cycles rapides, d'autres diagnostics de maladies, d'un trouble lié à l'usage de substances psychoactives et d'un risque élevé de suicide. Les critères d'exclusion peuvent donner lieu à un échantillon de cas moins graves et moins complexes que les patients qu'on traiterait dans la pratique clinique. Les cliniciens experts indiquent que les caractéristiques initiales laissent supposer une gravité modérée du trouble bipolaire de type I chez cette population de patients. Dans les essais RGH-MD-31 et RGH-MD-32, la dose quotidienne permise de cariprazine varie de 3 mg à 12 mg, ce qui dépasse la dose maximale de 6 mg par jour autorisée par Santé Canada. Ainsi, on ne peut tirer aucune conclusion précise concernant les effets de la posologie approuvée par Santé Canada à partir de ces deux essais. Toutefois, l'essai RGH-MD-33 fournit des données probantes sur la cariprazine à une dose qui concorde avec l'indication de Santé Canada (dans le groupe de traitement de 3 mg à 6 mg), et ces données montrent un effet thérapeutique semblable à celui des doses plus élevées utilisées dans les essais RGH-MD-31 et RGH-MD-32. Tous les autres essais faisant partie de la présente revue utilisent une posologie qui concorde avec celle de l'indication approuvée. Les essais portant sur la manie bipolaire supposent une adaptation posologique rapide, ce qui ne correspond pas à l'utilisation attendue de ce médicament chez la plupart des patients traités en consultation externe. La généralisation des résultats sur l'efficacité, l'innocuité et

la tolérabilité constatés dans les essais à un contexte ambulatoire dans le traitement de la manie aiguë est associée à une certaine incertitude. Un autre aspect à considérer dans le cadre de cette intervention est que les cliniciens experts indiquent qu'il est peu probable que la cariprazine ne soit utilisée que dans le traitement des épisodes aigus associés au trouble bipolaire et type I. Bien que la durée des essais soit jugée suffisante pour constater un effet thérapeutique sur un épisode aigu, elle est trop courte pour évaluer adéquatement l'innocuité et la tolérabilité ou l'efficacité au-delà de trois semaines (essais portant sur la manie bipolaire) et de six à huit semaines (essais portant sur la dépression bipolaire). Enfin, tous les critères d'évaluation de ces essais sont utilisés couramment dans les essais cliniques ou les milieux de la recherche sur le trouble bipolaire de type I. Selon les commentaires des cliniciens experts, aucun des critères d'évaluation retenus n'est conçu pour la pratique clinique ou n'est utilisé généralement dans ce contexte.

Comparaisons indirectes

Description des études

Une MR soumise par le promoteur et deux MR publiées examinant l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité comparatives des traitements de courte durée du trouble bipolaire de type I font partie du présent examen. Toutes les MR ont effectué une revue systématique d'ECR menés chez des adultes présentant une manie bipolaire aiguë (Kishi et coll.), chez des adultes présentant une dépression bipolaire aiguë (Kadokia et coll.) ou chez ces deux populations (MR soumise par le promoteur). Dans la MR soumise par le promoteur, la manie bipolaire et la dépression bipolaire ont fait l'objet d'analyses distinctes. Toutes les MR retenues précisent qu'il s'agit de médicaments contre les épisodes aigus du trouble bipolaire de type I qui sont administrés en monothérapie par voie orale ou sublinguale. Les médicaments utilisés sont les antipsychotiques de deuxième génération et d'autres traitements, comme le lithium, le divalproex et la carbamazépine. Fait à noter, la MR de Kadokia et coll. se limite aux antipsychotiques atypiques et aux publications récentes (depuis mai 2015). La MR soumise par le promoteur est réalisée à l'aide d'une approche bayésienne, Kishi et coll. présentent une MR par paire et une MR fréquentiste à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et la MR réalisée par Kadokia et coll. utilise une approche bayésienne où le scénario de référence repose sur un modèle à effets aléatoires.

Efficacité

Au total, 65 essais font partie de la MR soumise par le promoteur : 43 essais menés chez une population de patients présentant un épisode maniaque ou mixte associé au trouble bipolaire de type I et 22 essais menés chez une population de patients présentant un épisode dépressif associé au trouble bipolaire de type I. Quatorze traitements sont représentés dans les essais portant sur les épisodes maniaques ou mixtes : aripiprazole, asénapine, carbamazépine, cariprazine, divalproex, halopéridol, lamotrigine, lithium, olanzapine, palipéridone, placebo, quétiapine, rispéridone et ziprasidone. Treize traitements sont représentés dans les essais portant sur les épisodes dépressifs : aripiprazole, cariprazine, divalproex, fluoxétine, lamotrigine, lithium, lurasidone, olanzapine, olanzapine en combinaison avec la fluoxétine, paroxétine, placebo, quétiapine et ziprasidone. La MR soumise par le promoteur fait état des critères d'évaluation suivants : réponse évaluée à l'aide des échelles YMRS et MADRS, rémission évaluée à l'aide des échelles YMRS et MADRS, variation du score aux échelles YMRS et MADRS depuis le début de l'essai, gain de poids, ESE, sédation ou somnolence, abandon toutes causes confondues et abandon pour cause d'EI.

En ce qui concerne les MR portant sur la manie aiguë, la réponse évaluée à l'aide de l'échelle YMRS et la rémission évaluée à l'aide de l'échelle YMRS [REDACTED] l'effet thérapeutique pour les comparaisons entre la cariprazine et les comparateurs actifs. D'après l'analyse de la variation du score à l'échelle YMRS depuis le début de l'essai, [REDACTED] [REDACTED] mais ce réseau est associé à des indications d'incohérence, d'hétérogénéité sur le plan statistique et d'imprécision des résultats, et donc à une incertitude quant aux conclusions que l'on peut en tirer.

En ce qui concerne les MR portant sur la dépression aiguë, la réponse évaluée à l'aide de l'échelle MADRS [REDACTED] l'effet thérapeutique pour les comparaisons entre la cariprazine à la dose de 1,5 mg ou de 3 mg et les comparateurs actifs. L'analyse de la rémission évaluée à l'aide de l'échelle MADRS [REDACTED] [REDACTED] Fait à noter, la présence d'incohérence pour ce réseau est inconnue, car elle n'est pas évaluée en bonne et due forme. De plus, on ignore si la variabilité du score de départ à l'échelle MADRS influence les résultats de la MR. D'après l'analyse de la variation du score à l'échelle MADRS depuis le début de l'essai, la cariprazine aux doses de 1,5 mg et de 3 mg est [REDACTED] La MR donne à penser [REDACTED]

Les résultats laissent entendre que le gain de poids [REDACTED] [REDACTED] dans la MR des traitements de la manie bipolaire [REDACTED] dans la MR des traitements de la dépression bipolaire [REDACTED] Toutefois, ces résultats sont considérés comme étant très incertains en raison de l'hétérogénéité potentielle, du manque de précision (MR portant sur la manie) et du biais résultant du petit nombre d'événements. Par conséquent, il subsiste une certaine incertitude quant à la conclusion d'un bénéfice potentiel en ce qui concerne le gain de poids.

Dans l'ensemble, la MR soumise par le promoteur [REDACTED] pour le traitement par la cariprazine par rapport à d'autres comparateurs d'intérêt dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes aigus ou des épisodes dépressifs aigus.

Effets néfastes (innocuité)

Dans les MR portant sur la manie bipolaire, l'analyse de la fréquence des ESE et de la sédation ou de la somnolence [REDACTED] [REDACTED] Dans les MR portant sur la dépression bipolaire, [REDACTED] Cette comparaison est limitée aux comparateurs aripiprazole et lurasidone. D'après l'analyse de la fréquence de la sédation ou de la somnolence, [REDACTED] [REDACTED] dans la fréquence de la sédation ou de la somnolence sont mentionnés pour d'autres comparaisons de la cariprazine à la dose de 1,5 mg ou à la dose de 3 mg à d'autres traitements.

Dans les MR portant sur la manie bipolaire, les résultats portant sur les abandons toutes causes confondues et les abandons pour cause d'EI sont limités par des indications d'incohérence et d'hétérogénéité importante sur le plan statistique. Les résultats de l'analyse laissent entendre que la cariprazine [REDACTED] [REDACTED]

Évaluation critique

Les essais qui portent sur des patients ayant également reçu un diagnostic de trouble lié à l'usage de substances psychoactives ou qui étudient une intervention qui n'est pas en monothérapie ont été exclus de la revue systématique, ce qui fait en sorte qu'on a pu passer à côté d'interventions et de patients potentiellement pertinents. Le devis des essais se limite aux ECR menés à double insu, et la qualité des essais est évaluée en fonction de la liste de vérification du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) et de l'échelle de Jadad. On ignore la façon dont l'évaluation de la qualité a été utilisée, et l'échelle de Jadad n'est pas considérée comme un outil fiable pour évaluer la qualité des essais. Une évaluation insuffisante de la qualité peut avoir entraîné l'inclusion d'essais de mauvaise qualité. De plus, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée en ce qui a trait à la qualité des données.

Les différences dans les milieux de soins — particulièrement parmi les essais portant sur les épisodes maniaques ou mixtes — et les années de publication des essais, qui vont de 1991 à 2019, constituent des sources potentielles d'hétérogénéité parmi les essais retenus. Les caractéristiques initiales des patients, dont l'âge, le sexe, la race, le score à l'échelle HAM-D, le score à l'échelle MADRS, le score à l'échelle YMRS, le score à l'échelle CGI-S et le temps écoulé depuis le diagnostic, manquent de détails importants et comportent beaucoup de données manquantes, ce qui empêche d'effectuer une évaluation solide de l'hétérogénéité dans les populations à l'étude. Par conséquent, aucun essai n'a été exclu sur la base de valeurs aberrantes dans les caractéristiques initiales, et on ignore si l'hétérogénéité parmi les populations de patients des essais a une incidence sur la MR. L'incohérence est évaluée à l'aide de la méthode de fractionnement de nœuds (*node-splitting*), qui est une évaluation statistique appropriée de l'incohérence, bien qu'elle n'incorpore pas dans l'analyse de l'information provenant du réseau entier. Des signes d'incohérence ont été détectés dans les réseaux concernant les essais portant sur les épisodes maniaques ou mixtes : variation depuis le début de l'essai du score à l'échelle YMRS, abandon toutes causes confondues et abandon pour cause d'EI. En ce qui concerne les MR concernant les essais portant sur les épisodes dépressifs, l'auteur mentionne que l'incohérence n'a pu être évaluée dans les réseaux suivants : rémission évaluée à l'aide de l'échelle MADRS, gain de poids, ESE et abandon toutes causes confondues. Il indique qu'aucun signe d'incohérence n'a été détecté pour les autres critères d'évaluation dans les réseaux; toutefois, un intervalle de crédibilité à 95 % très large pour le facteur d'incohérence des comparaisons dans la MR pour les critères d'évaluation suivants peut laisser présager le contraire : sédation ou somnolence (épisodes maniaques ou mixtes et épisodes dépressifs), abandon toutes causes confondues (épisodes maniaques ou mixtes) et abandon pour cause d'EI (épisodes maniaques ou mixtes et épisodes dépressifs).

Les données manquantes posent problème pour certains des critères d'évaluation, en partie à cause du petit nombre d'essais inclus dans les MR. Ce problème est exacerbé par le peu d'événements survenus par essai pour certains des critères d'évaluation, ce qui est le cas pour l'analyse des ESE (réseau des épisodes maniaques ou mixtes et réseau des épisodes dépressifs) et du gain de poids (réseau des épisodes dépressifs).

Les deux MR publiées résumées dans le cadre du présent examen sont limitées par le manque de données rapportées et de détails concernant la méthodologie utilisée, de même que par la faible qualité des données probantes servant à établir les réseaux. Par conséquent, ce résumé est axé sur la MR soumise par le promoteur. En bref, les résultats des MR publiées concordent généralement avec ceux de la MR soumise par le promoteur, bien qu'ils soient soumis à des limites similaires et supplémentaires.

Autres données probantes pertinentes

Deux essais ont été retenus pour fournir d'autres données probantes pertinentes dans le cadre de l'examen portant sur la cariprazine : un essai à long terme mené en mode ouvert (RGH-MD-36) qui examine l'innocuité et la tolérabilité à long terme de la cariprazine (de 3 mg à 12 mg par jour) chez des patients atteints de manie bipolaire et une analyse effectuée à posteriori (McIntyre et coll.) qui fournit des données supplémentaires sur l'efficacité de la cariprazine chez la sous-population de patients atteints de manie bipolaire avec caractéristiques mixtes.

Essai RGH-MD-36

Description de l'étude

Les patients sont admissibles à l'essai RGH-MD-36 s'ils ne suivent aucun traitement actuellement ou ont des antécédents documentés d'intolérance ou de réponse insuffisante à leur traitement actuel. Ils sont traités par une dose variable de cariprazine pendant 16 semaines. Au cours de la période de sélection, et pendant les deux à trois premières semaines de traitement en mode ouvert, tous les patients sont hospitalisés. À la fin de la troisième semaine, tous les patients obtiennent leur congé de l'hôpital et sont suivis en consultation externe. Les patients abandonnent l'essai s'ils présentent une instabilité clinique (à la fin de la troisième semaine), des problèmes de tolérabilité, une aggravation des symptômes ou une réponse insuffisante, ou à n'importe quel moment à la discrétion du chercheur.

Tous les patients doivent avoir un score total d'au moins 18 à l'échelle YMRS et un score total inférieur à 18 à l'échelle MADRS. De plus, on exige que l'indice de masse corporelle du patient se situe entre ■ kg/m² et ■ kg/m², inclusivement. Par comparaison, les essais pivots portant sur la manie bipolaire (RGH-MD-31, RGH-MD-32 et RGH-MD-33) utilisent comme critère d'inclusion un score total à l'échelle YMRS d'au moins 20 et un score d'au moins 4 pour deux des éléments suivants : irritabilité, discours, contenu de la pensée et comportement perturbateur ou agressif.

Des 403 patients recrutés dans l'essai à long terme mené en mode ouvert, 402 ont reçu au moins une dose de cariprazine en mode ouvert (population évaluée sur le plan de l'innocuité). L'âge moyen des patients de cet essai est de 41,4 ans (ÉT = 10,5). La majorité des patients sont des hommes (57,2 %), et la plupart sont blancs (51,5 %). Au début de l'essai, le poids moyen est de 86,5 kg (ÉT = 17,8) et l'indice de masse corporelle moyen est de 29,2 kg/m² (ÉT = 5,3). L'âge moyen d'apparition du trouble bipolaire de type I et sa durée connue sont respectivement de 27,9 ans (ÉT = 11,3) et de ■ mois (ÉT = ■). La durée de l'épisode maniaque actuel chez la majorité des patients (53,2 %) est supérieure à 21 jours.

Efficacité

Au total, 132 patients (32,8 %) ont terminé l'essai et ■ patients ont entamé la phase de suivi de l'innocuité. Le motif d'abandon mentionné le plus souvent au cours de la période de

traitement en mode ouvert est le retrait du consentement (19,7 %), suivi des EI (16,4 %) et de la violation au protocole (13,7 %).

La variation moyenne du score total à l'échelle YMRS du début de l'essai à la seizième semaine de traitement est de -15,2 (ÉT = 9,2), et la variation moyenne du score total à l'échelle MADRS du début de l'essai à la seizième semaine de traitement est de -1,6 (ÉT = 7,5). À la seizième semaine de traitement, le critère de réponse selon l'échelle YMRS (diminution ≥ 50 % depuis le début de l'essai) est satisfait chez 64,2 % des patients, et le critère de rémission selon l'échelle YMRS (score total ≤ 12) est satisfait chez 63,4 % des patients.

Effets néfastes (innocuité)

Au cours de la période de traitement en mode ouvert, 335 patients (83,3 %) ont connu des EI. Les EI survenus le plus souvent (fréquence ≥ 10 %) sont l'akathisie (32,6 %), la céphalée (16,7 %), la constipation (10,7 %) et la nausée (10,4 %). Des EIG sont survenus chez 30 patients (7,5 %). Les EIG suivants sont survenus chez plus d'un patient : aggravation de la manie chez 9 patients (2,2 %), dépression chez 5 patients (1,2 %), akathisie chez 3 patients (0,7 %), idéation suicidaire chez 2 patients (0,5 %) et tentative de suicide chez 2 patients (0,5 %). L'idéation suicidaire et le comportement suicidaire aux niveaux les plus graves à l'échelle C-SSRS sont survenus respectivement chez 35 patients (8,8 %) et 3 patients (0,8 %). On ne rapporte aucun décès chez la population évaluée sur le plan de l'innocuité. Au cours de la période de traitement en mode ouvert, 66 patients (16,4 %) ont abandonné l'essai prématurément pour cause d'au moins un EI. Le motif cité le plus souvent est l'akathisie chez 19 patients (4,7 %) et la dépression chez 6 patients (1,5 %).

Les effets néfastes notables survenus le plus souvent (fréquence ≥ 5 %) sont l'akathisie chez 131 patients (32,6 %), l'insomnie chez 28 patients (7,0 %), les ESE chez 27 patients (6,7 %), l'instabilité psychomotrice chez 26 patients (6,5 %), les vomissements chez 24 patients (6,0 %), la sédation chez 23 patients (5,7 %) et la prise de poids chez 23 patients (5,7 %). Au total, ■■■ patients ont connu au moins un EI lié à des symptômes extrapyramidaux au cours de la période de traitement en mode ouvert. Au cours de cette période, 129 patients (32,1 %) ont eu besoin d'un traitement pour atténuer les symptômes extrapyramidaux, dont 74 patients (18,4 %) ont reçu un bêtabloquant (propranolol ou chlorhydrate de propranolol), 64 patients (15,9 %) ont reçu un antiparkinsonien (mésylate de benzotrope ou bipéridène) et ■■■ patients ont reçu un psycholeptique (chlorhydrate de diphénhydramine, diphénhydramine ou tartrate de zolpidem).

Évaluation critique

L'interprétation des résultats sur l'efficacité à long terme de l'essai RGH-MD-36 mené en mode ouvert est limitée en raison de l'absence d'un groupe de traitement de référence ou d'un groupe placebo. À cela s'ajoute le recours à des statistiques descriptives seulement. L'utilisation de la méthode du report en aval a pu surestimer ou sous-estimer les bénéfices à long terme du traitement, surtout à cause du taux d'abandon très élevé dans l'essai mené en mode ouvert. Des patients ont été retirés de l'essai s'ils présentaient une instabilité clinique (à la fin de la troisième semaine), des problèmes de tolérabilité, une aggravation des symptômes ou une réponse insuffisante, ou à n'importe quel moment à la discrétion du chercheur. Par conséquent, la population qui en résulte pourrait présenter une meilleure tolérance à la cariprazine, ce qui pourrait se traduire par une sous-déclaration des EI et un biais de réponse, car les patients ayant obtenu une réponse insuffisante (définie comme étant une

augmentation du score total à l'échelle YMRS ou à l'échelle MADRS de 30 % ou plus à la fin de la deuxième semaine ou plus tard) ont été retirés de l'essai prématurément.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS affirment que l'exclusion de patients présentant, par exemple, des cycles rapides et un trouble lié à l'usage de substances psychoactives peut faire en sorte que l'essai passe à côté de cas complexes que l'on traite dans la pratique clinique. Toutefois, ils reconnaissent que les essais cliniques utilisent généralement de tels critères d'exclusion pour éviter les facteurs de confusion. On constate un taux d'abandon important, supérieur à 50 %, qui diminue la certitude et la généralisabilité des résultats relatifs à l'innocuité et à l'efficacité. Selon les cliniciens experts, on s'attend généralement à un taux d'abandon d'environ 35 % dans les essais cliniques portant sur la manie bipolaire. De plus, certains patients de l'essai ont reçu une dose de cariprazine supérieure à la dose maximale quotidienne de 6 mg recommandée par Santé Canada.

Analyse effectuée à postériori

Description de l'étude

Les données provenant de trois essais pivots portant sur la cariprazine et menés chez des adultes présentant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I sont regroupées et utilisées pour l'analyse effectuée à postériori. Cette analyse vise à déterminer l'effet de la cariprazine sur les symptômes de manie et de dépression par rapport au placebo chez la sous-population de patients présentant un épisode maniaque et des caractéristiques de dépression subsyndromique.

Au total, 1 037 patients ont été regroupés à partir des essais pivots. Parmi ces patients, 141 (13,6 %) répondent au critère du DSM-5 concernant l'état mixte (≥ 3 symptômes dépressifs), 269 (25,9 %) à celui concernant la première définition indirecte d'épisode mixte (≥ 2 symptômes dépressifs) et 453 (43,7 %) à celui concernant la deuxième définition indirecte d'épisode mixte (score total à l'échelle MADRS ≥ 10).

Résultats

Les groupes du traitement de référence et du placebo regroupés montrent une amélioration du score total moyen à l'échelle YMRS à la troisième semaine de traitement par rapport au début des essais. La différence entre la cariprazine et le placebo pour ce qui est de la variation du score total moyen à l'échelle YMRS est de $-3,79$ (erreur type [ET] = non déclarée; $P = 0,0248$) chez les patients présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant la présence d'au moins trois symptômes dépressifs, de $-2,91$ (ET = non déclarée; $P = 0,0207$) chez ceux présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant la présence d'au moins deux symptômes dépressifs et de $-5,49$ (ET = non déclarée; $P < 0,0001$) chez ceux présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant un score total à l'échelle MADRS d'au moins 10, à l'avantage de la cariprazine.

Les résultats relatifs à la variation du score total moyen à l'échelle MADRS à la troisième semaine de traitement par rapport au début de l'essai sont incohérents, selon la définition utilisée pour les patients présentant des caractéristiques mixtes. La cariprazine procure un bénéfice chez les patients ayant un score total à l'échelle MADRS d'au moins 10, et on ne constate aucune différence pour ce qui est des deux autres définitions. La différence entre la cariprazine et le placebo pour ce qui est de la variation du score total moyen à l'échelle MADRS est de $-1,59$ (ET = non déclarée; $P < 0,0082$) à l'avantage de la cariprazine chez les patients présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant un score total à l'échelle MADRS d'au moins 10.

La proportion de patients répondant au traitement (amélioration $\geq 50\%$ du score total à l'échelle YMRS depuis le début de l'essai) est plus grande pour la cariprazine dans le groupe de patients présentant au moins deux symptômes dépressifs (47 %; $P = 0,0483$) et dans le groupe de patients présentant un score total à l'échelle MADRS d'au moins 10 (57 %; $P = < 0,0001$) que pour le placebo (34 % et 31 %, respectivement). On ne constate aucune différence entre le groupe recevant la cariprazine et celui recevant le placebo ($P = 0,2608$) chez les patients présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant la présence d'au moins trois symptômes dépressifs.

La proportion de patients en rémission (score total à l'échelle YMRS ≤ 12) est plus élevée pour la cariprazine dans le groupe de patients présentant au moins deux symptômes dépressifs (39 %; $P = 0,0462$) et dans le groupe de patients présentant un score total à l'échelle MADRS d'au moins 10 (44 %; $P = < 0,0001$) que pour le placebo (27 % et 23 %, respectivement). On ne constate aucune différence entre le groupe de traitement par la cariprazine et celui par le placebo ($P = 0,1224$) chez les patients présentant des caractéristiques mixtes définies comme étant la présence d'au moins trois symptômes dépressifs.

Évaluation critique

L'analyse groupée effectuée à postériori a fait l'objet d'un résumé pour compléter les données probantes visant les patients qui connaissent des épisodes mixtes associés au trouble bipolaire de type I. L'analyse groupée est soumise aux mêmes limites que celles des essais menés sur la manie bipolaire faisant partie de la revue systématique, en plus de la petite taille de l'échantillon et du manque de puissance pour détecter une différence entre les groupes de traitement. En outre, comme les sous-groupes d'intérêt n'ont pas été inclus à titre de variables de stratification au moment de la répartition aléatoire, on s'attend à ce que les différences dans les caractéristiques initiales entre les groupes introduisent un biais dans les résultats observés. Dans l'ensemble, les résultats de cette analyse doivent être considérés comme étant de nature exploratoire.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre décisionnel suivi du modèle de Markov
Populations cibles	Adultes présentant des épisodes maniaques ou mixtes et des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I
Traitement	Cariprazine
Prix indiqué	Cariprazine à la dose de 1,5 mg, de 3 mg, de 4,5 mg ou de 6 mg : 4,90 \$ la gélule
Cout du traitement	La cariprazine entraîne un cout de 137 \$ par 28 jours, ou 1 790 \$ par année.
Comparateurs	Épisodes maniaques ou mixtes : <ul style="list-style-type: none"> • Quétiapine • Asénapine • Aripiprazole • Palipéridone

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Rispéridone <p>Épisodes dépressifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quétiapine • Lurasidone
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	5 ans
Principales sources de données	Les données sur l'efficacité clinique comparative proviennent d'une métaanalyse en réseau (MR) soumise par le promoteur, utilisée pour déterminer les probabilités de transition, les taux d'abandon et les taux d'événements indésirables (EI).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'approche du promoteur qui consiste à modéliser un seul épisode distinct de manie ou de dépression ne représente pas exactement le parcours de la maladie ni l'utilisation prévue de la cariprazine dans la pratique clinique. • La MR soumise par le promoteur [REDACTED] cariprazine par rapport aux autres comparateurs pour ce qui est du taux de réponse, du taux d'abandon du traitement, du taux d'EI ou du gain de poids. Bien qu'une incertitude soit associée à ces résultats, la cariprazine [REDACTED] lorsqu'on la compare aux autres traitements (conformément à l'analyse du promoteur). Étant donné les difficultés liées à la validité apparente du modèle, il pourrait être plus pertinent d'effectuer une analyse de minimisation des coûts. • Le promoteur a inclus l'halopéridol, le clonazépam et la chlorpromazine comme traitements ultérieurs, qui sont utilisés surtout pour maîtriser l'agitation et rarement pour traiter le trouble bipolaire. • Le modèle du promoteur contient des erreurs de programmation qui ont entraîné des coûts d'acquisition du médicament erronés pour ce qui est de l'aripiprazole et de la rispéridone.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a révisé l'évaluation économique pour qu'elle prenne la forme d'une analyse de minimisation des coûts, étant donné les résultats de la MR du promoteur et les problèmes liés aux devis des modèles. En outre, l'ACMTS a corrigé les erreurs de programmation et exclu l'halopéridol, le clonazépam et la chlorpromazine du scénario de référence. • Dans la réanalyse de l'ACMTS, les coûts totaux de la cariprazine par patient sont de 3 947 \$ pour la phase maniaque ou mixte et de 7 935 \$ pour la phase dépressive, sur l'horizon temporel de cinq ans. En l'absence de données appuyant le paiement d'un surcoût, des réductions de prix seraient nécessaires pour assurer des coûts de traitement semblables à ceux des comparateurs les moins chers. En contexte d'épisode maniaque ou mixte, une réduction de prix de 83 % serait nécessaire par rapport à la rispéridone; en contexte d'épisode dépressif, une réduction de prix de 75 % serait nécessaire par rapport à la quétiapine.

Impact budgétaire

L'utilisation par le promoteur d'une approche fondée sur les réclamations pour évaluer l'impact budgétaire est associée à une incertitude et difficile à valider. L'ACMTS a effectué une révision complète de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) d'un point de vue épidémiologique en utilisant des données provenant de la documentation publiée et les commentaires des cliniciens experts. À la lumière de l'AIB de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé du remboursement de la cariprazine dans le traitement du trouble bipolaire de type I devrait être de 28 632 545 \$ sur trois ans. L'ACMTS fait remarquer qu'en raison du prix fixe et de l'adaptation posologique de la cariprazine, l'impact budgétaire réel pourrait être plus élevé que celui de son scénario de référence.

Demande de reconsidération

Le promoteur a déposé une demande de reconsidération de la recommandation provisoire au sujet de la cariprazine (Vraylar) pour une utilisation en monothérapie dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I (manie bipolaire) et le traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I (dépression bipolaire). Dans sa demande, le promoteur a soulevé cinq points :

- La cariprazine comble les principales lacunes en matière de traitement soulevées par les groupes de défense des intérêts des patients, les cliniciens experts de l'ACMTS et les groupes de cliniciens.
- Les données probantes montrent que les résultats sur la cariprazine sont plus généralisables aux patients canadiens et à la pratique clinique que ce que laisse entendre la recommandation provisoire du CCEM. La population recrutée et le devis des essais concordent avec ceux d'autres antipsychotiques atypiques utilisés dans le traitement du trouble bipolaire de type I.
- Contrairement aux conclusions du CCEM, les données probantes indiquent que la dose de 1,5 mg de cariprazine montre une atténuation statistiquement significative et d'importance clinique des symptômes dépressifs, qui est reproduite systématiquement dans les trois essais.
- Comme le concluent l'essai RGH-MD-33 (essai portant sur la manie aiguë) et Santé Canada, l'efficacité des doses situées dans la marge posologique approuvée par Santé Canada est semblable à celle des doses supérieures à 6 mg et, par conséquent, les résultats des groupes recevant des doses variables de 3 mg à 12 mg des essais RGH-MD-31 et RGH-MD-32 sont généralisables à la marge posologique approuvée par Santé Canada.
- La recommandation provisoire du CCEM ne fait pas état de façon juste et équilibrée des conclusions concernant la MR. En particulier, la conclusion générale du CCEM voulant que la cariprazine soit pire que la quétiapine en ce qui concerne l'innocuité n'est pas appuyée par l'ensemble des données probantes.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- l'information provenant de la demande d'examen initiale liée aux points soulevés par le promoteur;
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des patients atteints du trouble bipolaire de type I;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire fournie par deux groupes de cliniciens : les Ontario and Maritimes Key Opinion Clinicians et le Western Canadian Clinical Advisory Network (WC-CAN);

- la rétroaction sur la recommandation provisoire fournie par trois groupes de défense des intérêts des patients : la Société pour les troubles de l'humeur du Canada, l'Institute for Advancements in Mental Health et l'Association canadienne pour la santé mentale, division de l'Alberta.

L'ensemble des rétroactions fournies par les groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients et les régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

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

Membres du Comité

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

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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

Membres du Comité

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

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.