

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 février 2019***Date d'examen par la Commission : 5 septembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 septembre 2018
a fait l'objet d'une audition le 6 février 2019.***cariprazine****REAGILA 1,5 mg, gélule**

B/7 (CIP : 34009 301 249 9 4)

B/30 (CIP : 34009 301 274 3 8)

REAGILA 3 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 301 250 0 7)

REAGILA 4,5 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 301 250 1 4)

REAGILA 6 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 301 250 2 1)

Laboratoire BOUCHARA RECORDATI

Code ATC	N05AX15 (Autres Antipsychotiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Modéré
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité démontrée de la cariprazine sur les épisodes aigus de la schizophrénie versus placebo avec une quantité d'effet modeste sur un score d'évaluation symptomatique (-6 à -10,4 points selon les doses de cariprazine sur une échelle variant de 30 à 210), - de la supériorité démontrée en traitement d'entretien sur la prévention de la rechute chez des patients initialement répondeurs à la cariprazine versus placebo (24,8 % versus 47,5 % de rechute (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,28-0,73])), - de la supériorité démontrée de la cariprazine sur les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie versus rispéridone à 26 semaines avec une quantité d'effet faible et non cliniquement pertinente (-1,4 points sur une échelle variant de 7 à 49), et des limites méthodologiques de cette étude (dose de rispéridone non optimisée, échelle d'évaluation symptomatique choisie), <p>la Commission considère que REAGILA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.</p>
ISP	REAGILA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de REAGILA par rapport aux autres antipsychotiques n'est pas connue faute de données comparatives dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie et la prévention des rechutes de schizophrénie. La Commission souligne que contrairement aux autres antipsychotiques récemment évalués (cf. avis LATUDA¹), aucune étude comparative versus comparateur actif n'a été réalisée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.</p> <p>Dans les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie, la supériorité de REAGILA par rapport à la rispéridone n'est pas retenue compte tenu de la faible quantité d'effet supplémentaire observée et des limites méthodologiques de cette étude (dose de rispéridone non optimisée, échelle d'évaluation symptomatique choisie).</p> <p>En conclusion, au regard des données cliniques disponibles, REAGILA constitue une alternative aux autres traitements antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.</p>

¹ Avis de la Commission du 19 novembre 2014. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13782_LATUDA_PIC_INS_avis2_CT13782.pdf [accédé le 07/09/2018]

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2017 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 N Système Nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AX Autres Antipsychotiques N05AX15 cariprazine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités REAGILA, gélule à base de cariprazine sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante : « traitement de la schizophrénie chez les adultes ».

La cariprazine est un antipsychotique dont le mécanisme d'action n'est pas totalement connu (cf. rubrique 5.1 du RCP). L'effet thérapeutique de la cariprazine pourrait être dû à l'association de son activité agoniste partielle au niveau des récepteurs dopaminergiques D3 et D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et de son activité antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} et 5-HT_{2A} et des récepteurs de l'histamine H₁. La cariprazine possède une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et les récepteurs adrénergiques α 1. Les deux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine et la didesméthyle cariprazine possèdent un profil de liaison aux récepteurs et d'activité fonctionnelle in vitro comparable à celui de la molécule mère.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie (voir rubrique 5.2 du RCP).

Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine

Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine.

Relais de cariprazine par un autre antipsychotique

Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population spéciale

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] \geq 30 ml/min et $<$ 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr $<$ 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Personnes âgées

Les données disponibles chez les personnes âgées de \geq 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2 du RCP). Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. »

05 BESOIN MEDICAL

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui se caractérise par la présence, à des degrés divers, d'idées délirantes, hallucinations (symptômes positifs), désorganisation de la pensée et émoussement de la vie psychique, émotionnelle et sociale (symptômes négatifs).

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à des comorbidités psychiatriques et somatiques.

Les facteurs de bon pronostic de la maladie sont notamment le sexe féminin, une situation sociale et familiale stable lors du premier épisode psychotique, une prise de conscience de sa maladie et un suivi actif avec les médecins, ou encore une prise en charge rapide dès l'apparition des premiers symptômes psychotiques. D'autres facteurs sont au contraire moins favorables, notamment le sexe masculin, l'isolement social, les antécédents familiaux, une progression rapide des symptômes négatifs, ou encore une longue période de latence avant les premiers soins².

² INSERM. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie> [accédé le 23/07/2018]

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie notamment les antipsychotiques de seconde génération, disposant d'une tolérance meilleure que celle des antipsychotiques de première génération, et étant recommandés en première intention.³

Actuellement, dix-neuf spécialités antipsychotiques par voie orale dont sept de seconde génération sont disponibles ainsi que dix antipsychotiques par voie injectable dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Malgré le grand nombre de spécialités disponibles, il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces et bien tolérées dans le traitement symptomatique des exacerbations aiguës de schizophrénie et en traitement préventif afin de prévenir les récurrences avec une tolérance meilleure. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de REAGILA sont les autres médicaments de la classe des antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte :

- dix-neuf antipsychotiques par voie orale (7 de seconde génération et 12 de première génération) (cf. tableau 1) ;
- dix antipsychotiques par voie injectable dans le traitement d'entretien de la schizophrénie (cf. tableau 2).

L'ensemble de ces spécialités, hormis la spécialité LATUDA (lurasidone) non commercialisée en France, sont prises en charge avec une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Tableau 1. Antipsychotiques par voie orale indiqués dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Antipsychotiques de 2nde génération			
LEPONEX et génériques (clozapine) ^s <i>Mylan</i>	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet.
SOLIAN et générique (amisulpride) <i>Sanofi-Aventis</i>	14/12/2016 (RI)		
XEROQUEL et générique (quétiapine LP) <i>Astra-Zeneca</i>	21/09/2016 (RI)		
RISPERDAL et génériques (rispéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	16/03/2016 (RI)		
ABILIFY et génériques (aripiprazole) <i>Otsuka</i>	20/05/2015 (Rééval. Et RI)		
LATUDA (lurasidone) <i>Takeda</i>	19/11/2014 (Ins.)		ASMR V dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

³ HAS. Guide ALD Schizophrénies. 2016.

ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB et génériques (olanzapine) <i>Lilly</i>	11/04/2012 (RI)		Sans objet.
Antipsychotiques de 1ère génération			
NOZINAN (lévomépromazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet.
NEULEPTIL (propériciazine) <i>Sanofi-Aventis</i>			
DOGMATIL 200 mg, comprimés et génériques (sulpiride) <i>Sanofi-Aventis</i>			
LOXAPAC (loxapine) <i>Eisai</i>			
HALDOL et génériques (haloperidol) <i>Janssen-Cilag</i>	25/01/2017 (RI)		
FLUANXOL (flupentixol) <i>Lundbeck</i>			
LARGACTIL (chlopromazine) <i>Sanofi-Aventis</i>			
TERCIAN (cyamemazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	05/10/2016 (RI)		
CLOPIXOL (zuclopenthixol) <i>Lundbeck</i>	22/07/2015 (RI)		
PIPORTIL (pipotiazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	11/04/2012 (RI)		
ORAP (pimozide) <i>Teva</i>	07/11/2012 (RI)		
MODITEN (fluphénazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	17/01/2007 (RI)		

^s indiqué chez les patients résistants au traitement et chez les patients qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

*classe pharmacothérapeutique, Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

Tableau 2. Antipsychotiques par voie injectable indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Antipsychotiques de 2^{nde} génération			
TREVICTA (palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	05/10/2016 (Ins.)	Important	Prenant en compte : - la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone par rapport aux injections mensuelles, - l'absence d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles, la Commission considère que TREVICTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).
RISPERDALCONSTA L.P. et génériques (rispéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	16/03/2016 (RI)		Sans objet.
ABILIFY MAINTENA et génériques (aripiprazole) <i>Otsuka</i>	20/05/2015 (Rééval. Et RI)		

XEPLION [§] (paliperidone palmitate) <i>Janssen-Cilag</i>	01/02/2012 (Ins.)	Traitement d'entretien chez les adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone : <u>SMR important</u> Traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral : <u>SMR insuffisant</u>	La Commission reconnaît l'intérêt des propriétés d'administration de XEPLION (administration mensuelle, pas de supplémentation orale à l'instauration du traitement, conditionnement en seringue préremplies, pas de réfrigération nécessaire) par rapport à RISPERDALCONSTA LP. Cependant, la Commission regrette que le schéma de dose préconisé par l'AMM n'ait pas été évalué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients stabilisés par rispéridone ou palipéridone par voie orale. Elle regrette par ailleurs l'absence d'étude ayant évalué XEPLION sur la prévention des rechutes comparativement à un traitement actif. En conséquence, XEPLION n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.
ZYPADHERA et génériques (olanzapine) <i>Lilly</i>	23/09/2009 (Ins.)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge des patients schizophrènes.
Antipsychotiques de 1^{ère} génération			
HALDOL DECANOAS et génériques (halopéridol) <i>Janssen-Cilag</i>	25/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
FLUANXOL LP (flupentixol) <i>Lundbeck</i>			
MODECATE (fluphénazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	05/10/2016 (RI)		
CLOPIXOL ACTION PROLONGÉE (zuclopenthixol) <i>Lundbeck</i>	22/07/2015 (RI)		
PIPORTIL (pipotiazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	11/04/2012 (RI)		

Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

[§] indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone et chez les patients sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire.

*classe pharmaco-thérapeutique,

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle) sont utilisées pour la prise en charge de la schizophrénie.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités REAGILA ont obtenu une AMM européenne dans l'indication évaluée. La cariprazine dispose également d'une AMM depuis le 17 septembre 2015 aux Etats-Unis, sous la spécialité VRAYLAR, dans une indication plus large que celle autorisée en Europe : « traitement de la schizophrénie et traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I ». VRAYLAR est commercialisé aux Etats-Unis depuis le 5 mars 2016.

A la date de cet avis, les spécialités REAGILA ne sont prises en charge dans aucun pays de l'Union Européenne et leur évaluation est en cours dans les pays suivants : Italie, Hongrie, Suède, Finlande, Danemark et République Tchèque.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données de 6 études cliniques :

- 3 études (RGH-MD-16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05) ayant évalué l'efficacité de la cariprazine par rapport au placebo sur les épisodes aigus de schizophrénie,
- 1 étude (RGH-MD-06⁴) ayant évalué l'efficacité de la cariprazine de 26 à 72 semaines par rapport au placebo sur la « prévention »⁵ des rechutes de schizophrénie chez des patients ayant initialement répondu à la cariprazine,
- 1 étude (RGH-188-005⁶) ayant évalué l'efficacité de la cariprazine à 26 semaines par rapport à la rispéridone pour traiter les symptômes négatifs prédominants chez les patients atteints de schizophrénie,
- 1 étude ouverte (RGH-MD-11⁷) ayant évalué la tolérance à long terme (48 semaines) de la cariprazine. Cette étude sera présentée dans la rubrique « 08.2. Tolérance » de cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité versus placebo sur les épisodes aigus de schizophrénie

Les études RGH-MD-16 (phase IIb), RGH-MD-04 (phase III) et RGH-MD-05 (phase III) sont trois études randomisées en double-aveugle, versus placebo, en groupes parallèles qui ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la cariprazine par rapport au placebo sur les exacerbations aiguës de la schizophrénie chez des patients adultes avec un diagnostic établi de schizophrénie.

Les études RGH-MD-16 et RGH-MD-04 ont inclus des groupes traités par cariprazine à dose fixe et un groupe contrôle actif traité par rispéridone (RGH-MD-16) ou aripiprazole (RGH-MD-04) tandis que l'étude RGH-MD-05 a uniquement inclus des groupes traités par cariprazine à dose fixe/flexible.

⁴ Durgam S, Earley W, Li R et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Res* 2016 ; 176 : 264-71.

⁵ La Commission considère que le design de cette étude a permis d'analyser le maintien de l'efficacité en traitement d'entretien plutôt qu'un réel effet préventif sur les rechutes

⁶ Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103-13

⁶ Cinq centres français ont inclus 22 patients dans l'étude.

⁷ Cutler AJ, Durgam S, Wang Y et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums* 2018 ; 23 : 39-50.

Référence	Etude RGH-MD-16 ⁸	Etude RGH-MD-04 ⁹	Etude RGH-MD-05 ¹⁰
Dates et lieux	Du 6 juin 2008 au 25 août 2009. 65 centres dans 5 pays : Etats-Unis (18), Inde (16), Russie (15), Ukraine (11) et Malaisie (5).	Du 23 avril 2010 au 20 décembre 2011. 58 centres dans 4 pays : Etats-Unis (20), Roumanie (12), Russie (14) et Ukraine (12).	Du 27 avril 2010 au 15 décembre 2011. 41 centres dans 4 pays : Etats-Unis (15), Colombie (4), Inde (19) et Afrique du Sud (3).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge de 18 à 60 ans - diagnostic établi de schizophrénie selon le DSM-IV depuis au moins un an - épisode psychotique actuel et ayant une durée inférieure à 2 semaines avant le début de l'étude - score PANSS total compris entre 80 et 120¹¹ - score ≥ 4 (modéré) sur au moins 2 des 4 symptômes positifs du PANSS suivants : idées délirantes, activité hallucinatoire, désorganisation conceptuelle et méfiance/persécution. - score CGI-S $\geq 4$¹² - au moins un épisode psychotique ayant nécessité une hospitalisation, un changement de traitement ou une autre prise en charge durant l'année précédant l'étude - examens clinique, physique, signes vitaux, et ECG normaux 		
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - trouble schizo-affectif, trouble bipolaire de type I ou II, trouble envahissant du développement, retard mental (QI<70), delirium, démence, trouble amnésique ou cognitif selon le DSM-IV - patient présentant son 1^{er} épisode psychotique - schizophrénie résistante aux traitements antipsychotiques depuis 2 ans¹³ - dépendance à l'alcool ou à d'autres substances (exceptées la nicotine et la caféine) dans les 3 mois précédant l'étude¹⁴ - tentative de suicide dans les deux ans précédant l'étude ou à risque de suicide - patients jugés dangereux pour eux-mêmes ou pour les autres - prise d'un autre psychotrope durant l'étude (en dehors d'une liste de médicaments autorisés¹⁵) - électro-convulsivothérapie dans les 3 mois précédant l'étude - traitement par clozapine dans les 10 ans précédant l'étude¹⁶ - antécédents de cancer au cours de l'année précédant l'étude - pathologie cliniquement significative non contrôlée : hématologique, endocrinienne, cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hépatique, dermatologique ou gastro-intestinale - antécédent de cataracte - antécédent de syndrome sérotoninergique, dyskinésie ou syndrome malin des 		

⁸ Durgam S, Starace A, Li D et al.. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophrenia Res* 2014 ; 152 : 450-7.

⁹ Durgam S, Cutler AJ, Lu K et al. Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: A Fixed-Dose, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2015 ; 1574-82.

¹⁰ Kane JM, Zukin S, Wang Y et al. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015 ; 35 : 367-73.

¹¹ Le score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est une échelle de 30 items qui évalue l'intensité symptomatique des patients atteints de schizophrénie. Elle est divisée en 3 sous-échelles qui évaluent respectivement les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et la psychopathologie générale (16 items). Chacun de ces 30 items est coté sur une échelle allant de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score global PANSS est donc compris entre 30 (le moins sévère) et 210 (plus haute sévérité).

¹² Le score CGI-S (Clinical Global Impression Scale) est une échelle permettant d'évaluer la gravité de l'état clinique du patient sur une échelle de 1 (normal, pas du tout malade) à 7 points (extrêmement malade).

¹³ La schizophrénie résistante aux traitements était définie comme une réponse faible ou nulle à au moins deux traitements antipsychotiques d'une durée adéquate (au moins 6 semaines) et à dose thérapeutique.

¹⁴ Les patients positifs aux cannabis, aux opioïdes, aux barbituriques et aux benzodiazépines pouvaient être inclus à la discrétion de l'investigateur. Pour les études RGH-MD-04 et RGH-MD-05, il était précisé que l'usage des substances devait être interrompu avant la participation à l'étude.

¹⁵ Les traitements psychotropes autorisés ont été :

- lorazepam en cas d'agitation, d'irritabilité ou d'hostilité
- eszopiclone, zaleplon, zolpidem, hydrate de chloral en cas d'insomnies
- diphenhydramine, benzotropine ou équivalent (i.e. trihexyphenidyle) ou propranolol en cas de symptôme extrapyramidal ou d'akathisie

¹⁶ à l'exception de l'usage de la clozapine ≤ 100 mg/j dans le traitement de l'insomnie.

	neuroleptiques - atteinte du système nerveux central (AVC, tumeur, Parkinson, troubles neurologiques...) - infection à VIH, VHB ou VHC.		
Déroulement de l'étude et traitements administrés	Les patients ont été randomisés en 5 groupes selon le schéma 1 :1 :1 :1 :1 et traités par : - placebo - cariprazine 1,5 mg/j - cariprazine 3 mg/j - cariprazine 4,5 mg/j - rispéridone 4 mg/j	Les patients ont été randomisés en 4 groupes selon le schéma 1 :1 :1 :1 et traités par : - placebo - cariprazine 3 mg/j - cariprazine 6 mg/j - aripiprazole 10 mg/j	Les patients ont été randomisés en 3 groupes selon le schéma 1 :1 :1 et traités par : - placebo - cariprazine 3 à 6 mg/j ¹⁷ - cariprazine 6 à 9 mg/j ¹⁷
	L'étude a comporté trois phases : - une phase de « wash-out » sans traitement de 7 jours - une phase en double-aveugle avec randomisation et traitement des patients pendant 6 semaines - une phase de suivi de la tolérance pendant 2 semaines Les patients ont été hospitalisés pendant au moins 4 semaines après la randomisation et le début du traitement. A noter que la posologie de l'AMM autorise une dose maximale journalière de cariprazine de 6 mg/jour, inférieure à la dose maximale de 9 mg/j utilisée dans l'étude RGH-MD-05. <u>Etudes RGH-MD-04 et RGH-MD-05</u> : les patients ayant complété la période en double-aveugle de 6 semaines étaient ensuite éligibles pour être inclus dans une étude d'extension ouverte de 52 semaines (étude RGH-MD11)		
Critère de jugement principal	Variation du score PANSS total¹¹ entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement.		
Critères secondaires de jugement	Variation du score Clinical Global Impression Severity (CGI-S) ¹² entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement.		
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 80% et une taille d'effet de 0,4 sur le critère de jugement principal en faveur du groupe cariprazine par rapport au groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 135 patients par groupe.	Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 88% et une taille d'effet de 0,42 sur le critère de jugement principal en faveur du groupe cariprazine par rapport au groupe placebo (avec un coefficient de corrélation de 0,7 entre les mesures répétées et un taux d'arrêt de l'étude de 35%), le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 150 patients par groupe.	
Analyse statistique	<u>Toutes les comparaisons étaient prévues versus placebo.</u> L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT par une analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur les groupes de traitement et le centre comme facteurs et le score à l'inclusion PANSS	<u>Toutes les comparaisons étaient prévues versus placebo.</u> L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec : - le groupe de traitement, le centre, la visite et l'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme données fixes - les données à l'inclusion et l'interaction entre les données à l'inclusion et les données des visites comme covariables.	

¹⁷ Dans les groupes cariprazine 3-6 mg/j et 6-9 mg/j les patients ont reçu respectivement cariprazine 3 mg/j à l'inclusion ou cariprazine 6 mg/j deux jours après l'inclusion jusqu'à J14. A J14, la réponse au traitement a été évaluée afin de déterminer si la dose devait être augmentée. Les patients non répondeurs (définis par une amélioration < 20% du score PANSS depuis l'inclusion et un score CGI-S ≥ 4) sans problèmes majeurs de tolérance ont eu une augmentation de la dose à 4,5 mg/j à J14 et J15 puis 6 mg/j les jours suivants (dans le groupe 3-6 mg) ou 7,5 mg/j à J14 et J15 puis 9 mg/j (dans le groupe 6-9 mg). Les patients répondeurs et ceux ayant des problèmes majeurs de tolérance n'ont pas eu d'augmentation de dose.

<p>comme covariable. L'imputation des données manquantes a été réalisée par méthode LOCF (Last Observation Carry Forward). Pour contrôler le risque alpha, une analyse avec comparaisons multiples séquentielles a été réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>étape 1</u> : l'effet moyen des doses de cariprazine 3 mg et 4,5 mg a été comparé au placebo. Si ce test global était significatif au risque alpha bilatéral de 0,05, alors l'étape 2 était réalisée, sinon l'analyse s'arrêtait. - <u>étape 2</u> : l'effet de chacune des doses de cariprazine 3 mg et 4,5 mg a été comparé au placebo avec un risque alpha bilatéral de 0,05. Si chaque test respectif pour le groupe 3 mg et 4,5 mg était statistiquement significatif, alors l'étape 3 était réalisée, sinon l'analyse s'arrêtait. - <u>étape 3</u> : l'effet de la dose de cariprazine 1,5 mg a été comparé au placebo au risque alpha bilatéral de 0,05. <p>Deux analyses de sensibilité ont été également réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une par ANCOVA sur les seules mesures observées (OC : « observed cases ») - une par modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) <p>De plus, la rispéridone et le placebo ont été comparé afin d'évaluer la sensibilité du test de l'étude.</p> <p>L'analyse du critère de jugement secondaire a été réalisée uniquement en cas de significativité démontrée sur les trois étapes de l'analyse principale. L'analyse a été réalisée par une analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur les groupes de traitement et les centre comme facteurs et le score à l'inclusion CGI-S comme covariable.</p>	<p>Cette analyse a été réalisée sur les cas observés sans imputation des données manquantes.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées : une analyse Pattern-Mixture Model pour tester la robustesse de l'analyse MMRM et une analyse de la covariance ANCOVA avec LOCF. De plus, dans l'étude RGH-MD-04, l'aripiprazole et le placebo ont été comparé afin d'évaluer la sensibilité du test de l'étude.</p> <p>Pour contrôler le risque alpha des comparaisons multiples, une procédure de tests hiérarchisés a été réalisée. Si la significativité était démontrée à la fois dans les deux groupes cariprazine par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, alors l'analyse pouvait être poursuivie sur le critère de jugement secondaire.</p> <p>L'analyse du critère de jugement secondaire a également été réalisée sur la population ITT en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) similaire à celui de l'analyse principale.</p>
<p>La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation du score PANSS après l'inclusion.</p>	

► Résultats de l'étude RGH-MD-16

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 732 patients a été randomisé parmi lesquels 711 ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu une évaluation PANSS après l'inclusion (correspondant à la population ITT). Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 33 à 38 % dans les groupes cariprazine, 48 % dans le groupe placebo et 28 % dans le groupe rispéridone. Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été : une réponse thérapeutique insuffisante (10 à 12 % dans les groupes cariprazine, 22 % dans le groupe placebo et 7 % dans le groupe rispéridone), le retrait du consentement (11 à 15 %, 9 % et 11 % respectivement) et des événements indésirables (6 à 10 %, 15 % et 9 % respectivement)

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 35 (18 ,61) ans et 69 % des patients étaient des hommes. L'ancienneté médiane de la schizophrénie était de 8,8 (0,5 ; 44,4) ans et le nombre médian d'hospitalisations psychiatriques préalables était de 4 (0 ,60).

Critère de jugement principal

La cariprazine a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS à la dose de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg (cf. tableau 3).

Aucune comparaison entre la cariprazine et la rispéridone n'était prévue dans le plan statistique.

Tableau 3. Variation du score PANSS total dans l'étude RGH-MD-16 (population ITT)

	Placebo (n=148)	Cariprazine			Rispéridone 4 mg (n=138)	Valeur de p ^a
		1,5 mg (n=140)	3 mg (n=140)	4,5 mg (n=145)		
Score PANSS total moyen à l'inclusion ± ET	97,3 ± 0,8	97,1 ± 0,8	97,2 ± 0,7	96,7 ± 0,8	98,1 ± 0,8	
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-9,5 (1,6)	-17,3 (1,7)	-18,7 (1,8)	-20,2 (1,6)	-25,3 (1,7)	< 0,0001
Différence moyenne ajustée intergroupe^b [IC 95%]		-7,5 [-11,8 ; -3,3]	-8,8 [-13,1; -4,6]	-10,4 [-14,6; -6,2]	-15,0 [-19,4; -10,8]	
Valeur de p^b	-	0,0005	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	

ET : écart-type, IC : intervalle de confiance

Les valeurs de p sont issues de l'analyse de la covariance par un modèle ANCOVA ajusté sur les groupes de traitement et les centres groupés comme facteurs et les valeurs à l'inclusion comme covariable.

^a valeur de p pour la comparaison de l'effet moyen de la cariprazine 3 mg/j et cariprazine 4,5 mg/j par rapport au placebo

^b comparaison du groupe de traitement correspondant au placebo.

Il est à noter concernant les analyses de sensibilité :

- par analyse MMRM : la variation moyenne du score total PANSS a été statistiquement significative par rapport au placebo pour la moyenne des groupes traités par cariprazine à 3 et 4,5 mg/j (p<0,0001) ainsi que pour chacun des groupes traités par cariprazine (respectivement 1,5 mg/j [p=0,0017], 3 mg/j [p=0,0013] et 4,5 mg/j [p < 0,0001])
- sur les cas observés : l'effet moyen des groupes de traitement de la cariprazine n'a pas été statistiquement significatif par rapport au placebo.

Dans le groupe de traitement rispéridone, la variation moyenne du score total PANSS a été statistiquement significative par rapport au placebo pour les deux analyses de sensibilité.

Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de la significativité des trois analyses au cours de la séquence hiérarchisée de l'analyse principale, l'analyse a été poursuivie pour le critère de jugement secondaire d'efficacité, à savoir, la variation du score CGI-S entre l'inclusion et la 6^{ème} semaine et la cariprazine a été supérieure au placebo sur ce critère (cf. tableau 4).

Tableau 4. Variation du score CGIS total dans l'étude RGH-MD-16 (population ITT)

	Placebo (n=148)	Cariprazine			Risperidone 4 mg (n=138)	Valeur de p ^a
		1,5 mg (n=140)	3 mg (n=140)	4,5 mg (n=145)		
Score CGIS total moyen à l'inclusion \pm ET	4,9 \pm 0,1	4,7 \pm 0,1	4,9 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1	
Variation du score CGIS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-0,6 (0,1)	-0,9 (0,1)	-1,1 (0,1)	-1,2 (0,1)	-1,4 (0,1)	< 0,0001
Différence moyenne ajustée intergroupe^b [IC 95%]	-	-0,4 [-0,6 ; -0,1]	-0,5 [-0,7 ; -0,2]	-0,6 [-0,9 ; -0,4]	-0,8 [-1,1 ; -0,6]	
Valeur de p^b	-	0,0040	0,0003	< 0,0001	< 0,0001	

ET : écart-type, IC : intervalle de confiance

Les valeurs de p sont issues de l'analyse de la covariance par un modèle ANCOVA ajusté sur les groupes de traitement et les centres poolés comme facteurs et les valeurs à l'inclusion comme covariable.

^a valeur de p pour la comparaison de l'effet moyen de la cariprazine 3 mg/j et cariprazine 4,5 mg/j par rapport au placebo

^b comparaison du groupe de traitement correspondant au placebo.

► Résultats de l'étude RGH-MD-04

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 617 patients a été randomisé parmi lesquels 604 ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu une évaluation PANSS après l'inclusion (correspondant à la population ITT).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 33 à 38 % dans les groupes cariprazine, 38 % dans le groupe placebo et 25 % dans le groupe aripiprazole. Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été : le retrait du consentement (12 à 16 % dans les groupes cariprazine, 11 % dans le groupe placebo et 10 % dans le groupe aripiprazole), des événements indésirables (10 à 13 %, 11 % et 9 % respectivement) et une réponse thérapeutique insuffisante (9 à 10 %, 13 % et 5 % respectivement).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 38 (18,63) ans et 63 % des patients étaient des hommes.

L'ancienneté médiane de la schizophrénie était de 10,3 (1 ; 43,8) ans et le nombre médian d'hospitalisations psychiatriques préalables était de 5 (0,99).

Un peu plus de la moitié (55%) des patients avaient des traitements concomitants parmi lesquels des psycholeptiques (38%), analgésiques (19%) et anti-inflammatoires/antirhumatismaux (14%).

Critères de jugement principal et secondaire

La cariprazine à la dose de 3 et 6 mg/jour a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS (critère de jugement principal). Aucune comparaison n'a été réalisée entre la cariprazine et l'aripiprazole.

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse a été poursuivie sur le critère de jugement secondaire d'efficacité (diminution du score CGI-S) et la cariprazine a été supérieure au placebo sur ce critère.

Les résultats de l'étude RGH-MD-04 sont présentés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 5).

Tableau 5. Résultats sur les critères d'efficacité dans l'étude RGH-MD-04 (population ITT)

	Placebo (n=149)	Cariprazine		Aripiprazole 10 mg/j (n=150)
		3 mg/j (n=151)	6 mg/j (n=154)	
Critère de jugement principal : variation du score PANSS total				
Score PANSS total moyen à l'inclusion ± ET	96,5 ± 9,1	96,1 ± 8,7	95,7 ± 9,4	95,6 ± 9,0
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-14,3 (1,5)	-20,2 (1,5)	-23,0 (1,5)	-21,2 (1,4)
Différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo [IC 95%]	-	-6,0 [-10,1 ; -1,9]	-8,8 [-12,9 ; -4,7]	-7,0 [-11,0 ; -2,9]
Valeur de p ^a	-	0,0044	< 0,0001	0,0008
Valeur de p ajustée ^b	-	0,0044	< 0,0001	-
Critère de jugement secondaire : évolution du score CGI-S				
Score CGIS total moyen à l'inclusion ± ET	4,8 ± 0,6	4,9 ± 0,6	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Variation du score CGIS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-1,0 (0,1)	-1,4 (0,1)	-1,5 (0,1)	-1,4 (0,1)
Différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo [IC 95%]	-	-0,4 [-0,6, -0,2]	-0,5 [-0,7, -0,3]	-0,4 [-0,6, -0,2]
Valeur de p ^a	-	0,0004	< 0,0001	0,0001
Valeur de p ^b	-	0,0044	< 0,0001	-

ET : écart-type, IC : intervalle de confiance

^a les valeurs de p sont issues de l'analyse MMRM ajustée sur le groupe de traitement, les centres poolés, la visite et l'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme données fixes, et les données à l'inclusion et l'interaction entre les données des visites et les données à l'inclusion comme covariables.

^b valeur de p ajustée selon la procédure de tests hiérarchisés[^]

► Résultats de l'étude RGH-MD-05

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 446 patients a été randomisé parmi lesquels 439 ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu une évaluation PANSS après l'inclusion (correspondant à la population ITT).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 36 % dans le groupe cariprazine 3-6 mg/j, 42 % dans le groupe cariprazine 6-9 mg/j et 40 % dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été : le retrait du consentement (17 %, 22 % et 11 % respectivement), une réponse thérapeutique insuffisante (8 %, 9 % et 18 % respectivement) et des événements indésirables (9 % dans chaque groupe).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 35 (18 ,60) ans et 77 % des patients étaient des hommes. L'ancienneté médiane de la schizophrénie était de 7,6 (0,7 ; 42) ans et le nombre médian d'hospitalisations psychiatriques préalables était de 2 (0 ,40).

Les trois quarts (76 %) des patients avaient des traitements concomitants parmi lesquels des psycholeptiques (59 %), analgésiques (25 %) et anti-inflammatoires/antirhumatismaux (17%). Il est à noter que les patients des groupes cariprazine ont reçu plus de traitements anti-parkinsoniens que dans le groupe placebo (16 % dans le groupe cariprazine 3-6 mg/j et 24 % dans le groupe 6-9 mg/j versus 3% dans le groupe placebo) et plus de bêta-bloquants (14 % et 15 % versus 5% respectivement)

Critères de jugement principal et secondaire

La cariprazine à la dose de 3 à 6 mg/jour et de 6 à 9 mg/jour (hors AMM) a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS (critère de jugement principal) et sur la diminution du score CGI-S (critère de jugement secondaire) (cf. tableau 6).

Tableau 6. Résultats sur les critères d'efficacité dans l'étude RGH-MD-05 (population ITT)

	Placebo (n=145)	Cariprazine 3-6 mg/j (n=147)	Cariprazine 6-9 mg/j (n=147)
Critère de jugement principal : variation du score PANSS total			
Score PANSS total moyen à l'inclusion ± ET	96,6 ± 9,3	96,3 ± 9,3	96,3 ± 9,0
Variation du score PANSS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-16,0 (1,6)	-22,8 (1,6)	-25,9 (1,7)
Différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo [IC 95%]	-	-6,8 [-11,3 ; -2,4]	-9,9 (-14,5 ; -5,3)
Valeur de p ^a	-	0,0029	< 0,0001
Valeur de p ajustée ^b	-	0,0029	< 0,0001
Critère de jugement secondaire : évolution du score CGI-S			
Score CGIS total moyen à l'inclusion ± ET	4,9 ± 0,7	4,8 ± 0,7	4,9 ± 0,7
Variation du score CGIS total entre l'inclusion et après 6 semaines de traitement Moyenne (ET)	-1,0 (0,1)	-1,4 (0,1)	-1,6 (0,1)
Différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo [IC 95%]	-	-0,3 (-0,6, -0,1)	-0,5 (-0,8 ; -0,3)
Valeur de p ^a	-	0,0115	< 0,0001
Valeur de p ajustée ^b	-	0,0115	0,0002

ET : écart-type, IC : intervalle de confiance

^a Les valeurs de p sont issues de l'analyse MMRM ajustée sur le groupe de traitement, les centres poolés, la visite et l'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme données fixes, et les données à l'inclusion et l'interaction entre les données des visites et les données à l'inclusion comme covariables.

^b valeur de p ajustée selon la procédure de tests hiérarchisés.

8.1.2 Efficacité à long terme versus placebo sur la « prévention »⁵ des rechutes de schizophrénie (étude RGH-MD-06)

L'étude RGH-MD-06 est une étude de phase III randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles et qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la cariprazine par rapport au placebo sur la « prévention »⁵ des rechutes chez les patients atteints de schizophrénie.

Référence	Etude RGH-MD-06 ⁴
Dates et lieux	Du 27 septembre 2011 au 3 septembre 2014. 72 centres dans 5 pays : Etats-Unis (25), Inde (15), Roumanie (10), Slovaquie (7), Ukraine (15)
Principaux critères d'inclusion	- âge de 18 à 60 ans - diagnostic établi de schizophrénie selon le DSM-IV depuis au moins un an - épisode psychotique dans les 4 semaines précédant l'étude - score PANSS total compris entre 70 et 120 ¹⁸

¹⁸ Le score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est une échelle de 30 items qui évalue l'intensité symptomatique des patients atteints de schizophrénie. Elle est divisée en 3 sous-échelles qui évaluent respectivement les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et la psychopathologie générale (16 items). Chacun

	<ul style="list-style-type: none"> - score ≥ 4 (modéré) sur au moins 2 des 4 symptômes positifs du PANSS suivants : idées délirantes, activité hallucinatoire, désorganisation conceptuelle et méfiance/persécution.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - trouble schizo-affectif, trouble bipolaire de type I ou II, trouble envahissant du développement, retard mental (QI<70), delirium, démence, trouble amnésique ou cognitif selon le DSM-IV - patient présentant son 1^{er} épisode psychotique - schizophrénie résistante aux traitements antipsychotiques depuis 2 ans¹⁹ - dépendance à l'alcool ou à d'autres substances - tentative de suicide dans les deux ans précédant l'étude ou à risque de suicide - patients jugés dangereux pour eux-mêmes ou pour les autres - prise d'un autre psychotrope durant l'étude (en dehors d'une liste de médicaments autorisés²⁰) - électro-convulsivothérapie dans les 3 mois précédant l'étude - traitement par clozapine dans les 10 ans précédant l'étude²¹ - pathologie cliniquement significative non contrôlée : hématologique, endocrinienne, cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hépatique, dermatologique ou gastro-intestinale - antécédent de cataracte - antécédent de syndrome sérotoninergique, dyskinésie ou syndrome malin des neuroleptiques - atteinte du système nerveux central (AVC, tumeur, Parkinson, troubles neurologiques...) - infection à VIH, VHB ou VHC.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>L'étude a comporté trois phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase ouverte pour débiter le traitement : les patients ont été traités par cariprazine entre 3 et 9 mg (hors AMM). Cette phase était constituée : <ul style="list-style-type: none"> o une phase préliminaire de 8 semaines où les 6 premières semaines ont permis de définir la réponse individuelle et la posologie de cariprazine pour atteindre cette réponse (de 3, 6 ou 9 mg/j)²². Lors des 2 dernières semaines, la dose de cariprazine était fixe : 3 mg/j, 6 mg/j ou 9 mg/j²³

de ces 30 items est coté sur une échelle allant de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score global PANSS est donc compris entre 30 (le moins sévère) et 210 (plus haute sévérité).

¹⁹ La schizophrénie résistante aux traitements était définie comme une réponse faible ou nulle à au moins deux traitements antipsychotiques d'une durée adéquate (au moins 6 semaines) et à dose thérapeutique.

²⁰ Les traitements psychotropes autorisés ont été :

- lorazepam en cas d'agitation, d'irritabilité ou d'hostilité
- eszopiclone, zaleplon, zolpidem, hydrate de chloral en cas d'insomnies
- diphenhydramine, benztrapine ou équivalent (i.e. trihexyphenidyle) ou propranolol en cas de symptôme extra-pyramidal ou d'akathisie

²¹ à l'exception de l'usage de la clozapine ≤ 100 mg/j dans le traitement de l'insomnie.

²² Les patients ont débuté l'étude à une dose de 1,5 mg à J1 puis augmentée à 3 mg à J2. La dose pouvait être ensuite augmentée à 4,5 mg/j à J4 et 6 mg/j à J6 si la réponse n'était pas adéquate et s'il n'y avait aucun problème de tolérance selon l'investigateur. A J10, la dose pouvait être augmentée à 9 mg/j si la réponse n'était pas adéquate et s'il n'y avait aucun problème de tolérance selon l'investigateur. Au cours de cette période, la dose pouvait être diminuée à tout moment au palier précédent (3 mg/j ou 6 mg/j) au cours des 6 premières semaines de la phase préliminaire en cas de problème de tolérance.

²³ Les patients étaient considérés comme répondeurs durant la phase préliminaire de 8 semaines et pouvaient intégrer la phase d'entretien s'ils présentaient tous les critères suivants à la fin de la phase préliminaire :

- complétion de la phase préliminaire
- score total PANSS ≤ 60
- diminution d'au moins 20% du score total PANSS par rapport à l'inclusion
- score CGI-S ≤ 4
- score ≤ 4 sur chacun des 7 éléments PANSS suivants : P1, P2, P3, P6, P7, G8 et G14
- dose stable pendant les 2 dernières semaines
- aucun problème de tolérance significatif

	<ul style="list-style-type: none"> o une phase d'entretien de 12 semaines à la posologie fixée précédemment. Si les patients étaient répondeurs à la cariprazine²⁴, ils étaient randomisés dans la phase en double-aveugle - une phase en double-aveugle de 26 à 72 semaines où les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par cariprazine (3, 6 ou 9 mg/j) ou placebo. - une phase de suivi de la tolérance pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement <p><u>A noter que la posologie de l'AMM autorise une dose maximale journalière de cariprazine de 6 mg/jour, inférieure à la dose maximale utilisée dans cette étude de 9 mg/j.</u></p> <p>Au cours de la phase en double-aveugle, lorsque le dernier patient randomisé a complété les 26 semaines de traitement en double-aveugle, le traitement s'arrêtait pour tous les patients.</p>
Critère de jugement principal	Délai de première rechute pendant la phase en double-aveugle défini comme le nombre de jours entre la date de randomisation jusqu'à la première rechute²⁵
Critères secondaires de jugement	Sans objet
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 90% et un hazard ratio de 0,48 en faveur du groupe cariprazine (avec un taux cumulé de rechute à 26 semaines de 25% dans le groupe cariprazine et 45 % dans le groupe placebo), l'hypothèse d'une durée totale d'étude de 46 semaines et une durée de traitement de 26 semaines en double-aveugle, le nombre de sujets nécessaires estimé est de 180 patients (90 par groupe) randomisés à un rythme de 4 par semaine pour observer 80 événements de rechute.
Analyse statistique	<p>L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT en double-aveugle correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation du score PANSS ou CGI-S après l'inclusion.</p> <p>L'analyse principale a comparé le délai de rechute entre les deux groupes randomisés : le groupe placebo et le groupe cariprazine (3, 6 ou 9 mg/j selon la dose établie lors de la phase ouverte) en utilisant un test log-rank. L'estimation du hazard ratio avec intervalle de confiance à 95% a été calculée selon un modèle proportionnel de Cox.</p>

► Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 765 patients a été traité par la cariprazine lors de la phase en ouverte et parmi eux 200 ont été éligibles et randomisés dans la phase en double-aveugle pour recevoir le traitement (population ITT double-aveugle) : 99 dans le groupe placebo et 101 dans le groupe cariprazine 3-9 mg/j.

²⁴ Les patients étaient considérés comme répondeurs durant la phase d'entretien et pouvaient intégrer la phase en double-aveugle s'ils présentaient tous les critères similaires à ceux définis pour la phase préliminaire mais évalués à la fin de la phase d'entretien (cf. ci-dessus)

²⁵ La rechute durant la phase en double-aveugle était définie selon un des critères suivants :

- hospitalisation psychiatrique à la suite d'une dégradation de l'état du patient
- augmentation du score PANSS ≥ 30 % chez les patients ayant un score ≥ 50 à la randomisation ou de plus de 10 points chez ceux ayant un score < 50 . Les patients devaient remplir ce critère lors d'une deuxième visite 4 à 7 jours après
- augmentation du score CGI d'au moins deux points par rapport à l'inclusion
- blessures délibérées ou comportement agressif/violent
- risque suicidaire ou d'homicide jugé cliniquement pertinent
- score supérieur à 4 dans un ou plus des items PANSS : P1, P2, P3, P6, P7, G8 ou G14. Les patients devaient remplir ce critère lors d'une deuxième visite 4 à 7 jours après

Parmi les 101 patients randomisés dans le groupe cariprazine, la moitié a été traitée par cariprazine 9 mg/j (49 %, n=50/101) (hors AMM), 37 % (n=37/101) par cariprazine 6 mg/j et 14 % (n=14/101) par cariprazine 3 mg/j.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de :

- 52 % (401/765) lors de la phase préliminaire sous cariprazine
- 45 % (164/364) lors de la phase d'entretien de 12 semaines à la dose fixée de cariprazine
- 36 % (36/99) dans le groupe placebo et 58 % (58/101) dans le groupe cariprazine au cours de la phase en double-aveugle

Au total, environ un quart des patients inclus dans l'étude (26 %, n=200/765) ont été randomisés dans la phase en double-aveugle.

Les principaux motifs d'arrêt du traitement au cours de la phase en ouvert ont été : le retrait du consentement (15 % et 11 % respectivement lors de la phase préliminaire et la phase d'entretien) et les événements indésirables (11 % et 2 % respectivement)

Les principaux motifs d'arrêt du traitement au cours de la phase en double-aveugle ont été :

- l'arrêt du traitement car le dernier patient randomisé dans l'étude a complété au moins 26 semaines de traitement (11% dans le groupe placebo et 27% dans le groupe cariprazine)
- le retrait du consentement (10% et 15% respectivement).

L'âge moyen des patients était de 38 ($\pm 10,5$) ans. Le pourcentage d'homme inclus dans les études a été de 71% dans le groupe placebo et 61% dans le groupe cariprazine.

L'ancienneté moyenne de la schizophrénie était de 11,2 ($\pm 9,9$) ans et le nombre moyen d'hospitalisations psychiatriques préalables était de 4,6 ($\pm 5,4$).

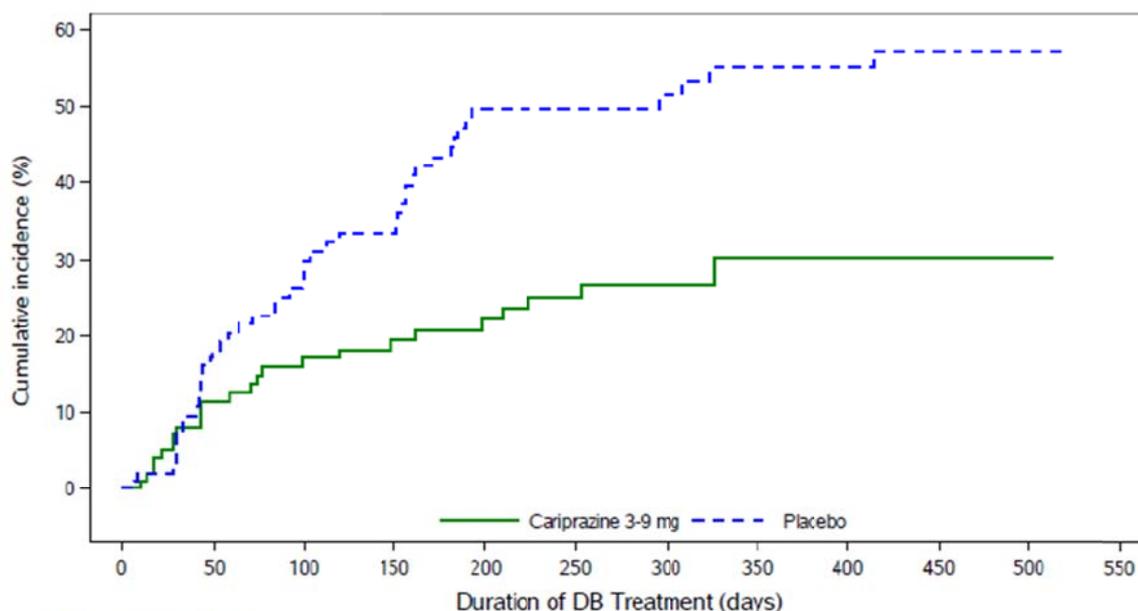
Le score PANSS moyen des patients était de 91,3 ($\pm 10,1$) au début de la phase en ouverte et de 50,9 ($\pm 6,7$) au début de la phase en double-aveugle.

Critère de jugement principal

A la fin de la phase en double-aveugle, le taux de patients avec rechute a été significativement inférieur dans le groupe cariprazine versus placebo : 24,8 % versus 47,5 % (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,28-0,73] ; p=0,001)

Un allongement significatif du délai avant une rechute a été observé dans le groupe cariprazine par rapport au groupe placebo : 224 jours versus 92 jours (25^{ème} percentile, p =0,001).

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier des taux cumulés de rechute pendant la phase en double-aveugle (population ITT en double-aveugle).



DB = double-blind.

8.1.3 Efficacité à long terme versus rispéridone sur les symptômes négatifs prédominants (étude RGH-188-05)

L'étude RGH-188-05 est une étude de phase III randomisée en double-aveugle, versus rispéridone, en groupes parallèles (dose fixe/dose flexible) et qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la cariprazine par rapport à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie avec symptômes négatifs prédominants et un faible niveau de symptômes positifs.

Référence	Etude RGH-188-05 ⁶
Dates et lieux	Du 27 mai 2013 au 17 novembre 2014. 66 centres en Europe dans 11 pays : Bulgarie, Croatie, République Tchèque, France ²⁶ , Hongrie, Pologne, Roumanie, Serbie ; Espagne, Russie et Ukraine.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge de 18 à 65 ans - diagnostic établi de schizophrénie selon le DSM-IV depuis au moins deux ans - symptômes négatifs prédominants depuis au moins 6 mois - score des facteurs négatifs PANSS-FSNS²⁷ ≥ 24 - score ≥ 4 sur au moins 2 des 3 items PANSS suivants : N1 (absence d'émotions/émoussement de l'expression des émotions), N4 (repli social passif/apathique), N6 (absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation) - en cas de traitement par médicaments antipsychotiques lors de l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o les patients devaient recevoir 1 ou un maximum de 2 antipsychotiques différents o la posologie d'antipsychotiques n'était pas supérieure à 6 mg de rispéridone équivalent par jour si le patient était traité avec 1 antipsychotique, ou à 8 mg de rispéridone équivalent par jour si le patient était traité avec 2 antipsychotiques o le traitement antipsychotique ne devait pas avoir été changé dans les 30 jours avant l'inclusion²⁸ - examens clinique, physique, signes vitaux, et ECG normaux
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostic de retard mental ou troubles autres que la schizophrénie selon le DSM-IV - autres troubles psychiatriques, neurologiques, ou du comportement - patients instable dans les 6 mois précédant l'étude ou durant la période préliminaire avant la randomisation : hospitalisation récente, exacerbation aiguë de la schizophrénie, augmentation majeure des soins psychiatriques ou emprisonnement - traitement par clozapine dans les 12 mois précédant l'étude²⁹ - score des facteurs positifs de la PANSS-FSPS³⁰ > 19 et un score ≥ 4 sur au moins 2 des items concernés - symptômes dépressifs modérés à sévères avec un score CDSS³¹ total > 6

²⁶ Cinq centres français ont inclus 22 patients dans l'étude.

²⁷ Le score des facteurs négatifs PANSS-FSNS (Factor Score for Negative Symptoms) est dérivé du score PANSS et regroupe 7 items de l'échelle PANSS parmi lesquels 5 items de la sous-échelle « symptômes négatifs (N) » et 2 items de la sous-échelle « psychopathologie générale (G) » : N1 (absence d'émotions/émoussement de l'expression des émotions), N2 (retrait affectif), N3 (mauvais contact), N4 (repli social passif/apathique), N6 (absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation), G7 (ralentissement psychomoteur) et G16 (évitement social actif).

Chaque item est coté de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score PANSS-FSNS est donc compris entre 7 (le moins sévère) et 49 (plus haute sévérité).

²⁸ la posologie du traitement antipsychotique pouvait être modifiée, mais pas le(s) médicament(s).

²⁹ à l'exception de l'usage de la clozapine ≤ 100mg/j dans le traitement de l'insomnie dans tous les centres excepté en France.

³⁰ Le score des facteurs positifs PANSS-FSPS (Factor Score for Positive Symptoms) est dérivé du score PANSS et regroupe 5 items de l'échelle PANSS parmi lesquels 4 items de la sous-échelle « symptômes positifs (P) » et 1 item de la sous-échelle « psychopathologie générale (G) » : P1 (idées délirantes), P3 (activité hallucinatoire), P5 (idées de grandeur), P6 (méfiance/persécution) et G9 (contenu inhabituel de la pensée).

Chaque item est coté de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score PANSS-FSPS est donc compris entre 5 (le moins sévère) et 35 (plus haute sévérité).

³¹ Le score CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) évalue spécifiquement les symptômes dépressifs chez les patients atteints de schizophrénie, indépendamment des symptômes positifs, négatifs et extrapyramidaux. L'échelle

	<ul style="list-style-type: none"> - traitement par antidépresseur dans les 3 mois précédant l'étude - tentative de suicide dans les 5 ans ou risque significatif dans l'année précédant l'étude - troubles de la personnalité - attitude violente dans l'année précédant l'étude - traitement par rispéridone dans les 6 semaines précédant l'étude - antécédent de non réponse à la rispéridone lors d'un épisode psychotique - épisode unique de schizophrénie sans symptômes résiduels - dépendance à l'alcool ou à d'autres substances (exceptées la nicotine et la caféine) dans les 12 mois³² - symptômes extrapyramidaux jugés cliniquement significatifs - électro-convulsivothérapie dans les 3 mois précédant l'étude - prise d'un autre psychotrope, psychostimulant, antidépresseur, sédatif, anxiolytique, agoniste dopaminergique durant l'étude (en dehors d'une liste de médicaments autorisés³³) - pathologie cliniquement significative non contrôlée : endocrinienne, cardiovasculaire, hépatique. - antécédent de cataracte ou l'un des critères ophtalmologiques suivants : pathologie ophtalmique, allergie aux traitements ophtalmiques, chirurgie oculaire ou traitement au laser - antécédent de crise d'épilepsie, d'AVC ou d'atteinte du système nerveux central - antécédents de dyskinésie tardive, syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques - infections à VIH, VHB ou VHC³⁴.
<p>Déroulement de l'étude et traitements administrés</p>	<p>L'étude a comporté trois phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase préliminaire prospective de 4 semaines durant laquelle les patients ont conservé leur traitement habituel sans modification de dose et où les symptômes négatifs et leur sévérité ont été évalués. Si les patients étaient jugés éligibles³⁵, ils étaient randomisés par la suite dans la phase en double-aveugle - une phase en double-aveugle de 26 semaines où les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par cariprazine ou rispéridone. La phase en double-aveugle était constituée : <ul style="list-style-type: none"> o d'une phase de titration de 2 semaines afin d'atteindre les doses cibles (4,5 mg/j pour le groupe cariprazine et 4 mg/j pour le groupe rispéridone) o suivie par une phase d'entretien de 24 semaines à la dose de 4,5 mg/j pour le groupe cariprazine et 4 mg/j pour le groupe rispéridone - une phase de suivi de la tolérance pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement <p><u>Adaptation de traitement</u></p> <p>Au cours de la phase d'entretien, à partir de J21, la dose de cariprazine ou de rispéridone pouvait être diminuée à 3 mg/j en cas de mauvaise tolérance ou augmentée à 6 mg/j en cas de dégradation de l'état du patient.</p>

CDSS est composée de 9 items cotés de 0 (symptôme absent) à 3 (symptôme sévère) et le score CDSS est donc compris entre 0 (le plus favorable) et 27 (le moins favorable)

³² Les patients positifs aux cannabis, aux opioïdes, aux barbituriques ou aux benzodiazépines pouvaient être inclus à la discrétion de l'investigateur.

³³ Les traitements psychotropes autorisés ont été :

- lorazepam en cas d'agitation, d'irritabilité ou de nervosité
- eszopiclone, zopiclone, zolpidem, hydrate de chloral en cas d'insomnies
- diphenhydramine, benztropine ou équivalent (i.e. trihexyphenyldile) ou propranolol en cas de symptôme extra-pyramidal ou d'akathisie

³⁴ en cas d'infection à VHC, sauf si le patient est stable depuis une durée supérieure à 1 an, n'est pas candidat pour une thérapie antivirale, les anticorps ne sont pas réactifs ou la pathologie n'interférera pas dans la participation du patient à l'étude selon l'investigateur

³⁵ Les patients ont été considérés comme éligibles pour la randomisation s'ils ont continué à présenter les mêmes critères d'inclusion que ceux définis pour l'étude clinique et si le score PANSS-FSNS a divergé de < 25% du score PANSS-FSNS initial (à la visite de screening).

Critère de jugement principal	Variation du score PANSS-FSNS²⁷ entre le début de la phase en double aveugle et la semaine 26
Critères secondaires de jugement	Variation du score PSP ³⁶ à la 26 ^{ème} semaine.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 90% et une taille d'effet de 0,25 en faveur du groupe cariprazine (avec une différence entre les traitements de 2,25 points, un écart-type poolé de 9 points, un coefficient de corrélation de 0,2 entre les mesures répétées et un taux d'attrition de 10%), le nombre de sujets nécessaires estimé est de 210 patients par groupe.
Analyse statistique	<p>L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation du score PANSS-FSNS après l'inclusion.</p> <p>Les analyses principales et secondaires ont été réalisées sur la population ITT en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le groupe de traitement, le centre, la visite et l'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme données fixes - les données témoins et l'interaction entre les données témoins et les données des visites comme covariables. <p>L'analyse du critère secondaire a été réalisée uniquement si les résultats de l'analyse principale étaient significatifs.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées : une analyse Pattern-Mixture Model pour tester la robustesse de l'analyse MMRM et une analyse de la covariance ANCOVA avec LOCF.</p>

► Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 533 patients a été inclus dans l'étude parmi lesquels 461 randomisés dans la période en double-aveugle et 456 qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu une évaluation PANSS après l'inclusion (correspondant à la population ITT).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude au cours de la période de traitement en double-aveugle a été de 23 % dans les deux groupes de traitement. Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été : des événements indésirables (10 % dans le groupe cariprazine et 11 % dans le groupe rispéridone) et le retrait du consentement (7 % dans chaque groupe respectivement).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 40 (19 ,65) ans et la majorité des patients était des hommes (54% dans le groupe cariprazine et 61 % dans le groupe rispéridone). L'ancienneté médiane de la schizophrénie était de 10,1 (2 ; 42,8) ans et le nombre moyen d'hospitalisations psychiatriques dans les 12 derniers mois était de 0,3 (±1,1).

La majorité des patients (64 % dans le groupe cariprazine et 55 % dans le groupe rispéridone) a eu moins de 5 antécédents d'exacerbations aiguës de schizophrénie.

La quasi-totalité (99 %) des patients avaient des traitements concomitants parmi lesquels des traitements ophtalmologiques (99 %), des traitements psycholeptiques (18%), des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (4 %), des bêta-bloquants (4 %), des antalgiques (3 %) et des traitements anti-parkinsoniens (3%).

³⁶ Le score PSP (Personal and Social Performance) correspond à une échelle clinique de 100 points évaluant les fonctions du patient selon 4 domaines : activités sociales utiles (dont école et travail), relations privées et sociales, soin que l'on se porte et comportement perturbant et agressif. Un score de 1 signifie un manque d'autonomie dans le fonctionnement de base avec un risque vital tandis qu'un score de 100 signifie un excellent fonctionnement dans chacun des 4 domaines.

Critères de jugement principal et secondaire

La cariprazine a été supérieure à la rispéridone sur la diminution du score PANSS-FSNS à la semaine 26 (critère de jugement principal) et sur l'augmentation du score PSP (critère de jugement secondaire) (cf. tableau 7).

Tableau 7. Résultats sur les critères d'efficacité dans l'étude RGH-188-05 (population ITT)

	Cariprazine (n=227)	Rispéridone (n=229)
Critère de jugement principal : variation du score PANSS-FSNS		
Score PANSS-FSNS moyen à l'inclusion ± ET	27,7 ± 2,6	27,5 ± 2,4
Différence moyenne ajustée (SE) intragroupe entre la randomisation et à la semaine 26 (ET) ^{ab}	-8,9 (0,3)	-7,4 (0,3)
Différence moyenne ajustée intergroupe entre la randomisation et à la semaine 26 [IC95%]	-1,5 [-2,39, -0,53]	
Valeur de p	0,002	
Critère de jugement secondaire : évolution du score PSP		
Score PSP moyen à l'inclusion ± ET	48,8 ± 10,9	48,1 ± 10,7
Différence moyenne ajustée (SE) intragroupe entre la randomisation et à la semaine 26 (ET) ^{bc}	+14,3 (0,6)	+9,7 (0,8)
Différence moyenne ajustée intergroupe entre la randomisation et à la semaine 26 [IC95%]	4,6 [2,7 ; 6,6]	
Valeur de p	< 0,001	

^a le score PANSS-FSNS est compris entre 7 (le moins sévère) et 49 (plus haute sévérité).

^b l'analyse a été réalisée sur les seules mesures observées (OC : « observed cases ») sans imputation des données manquantes.

^c le score PSP est compris entre 1 (manque d'autonomie avec un risque vital) et 100 (excellent fonctionnement).

08.2 Qualité de vie

Aucune donnée robuste d'évaluation de la qualité de vie n'est disponible.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques versus placebo à 6 semaines

La majorité des événements indésirables (EI) est survenu au cours de la phase en double-aveugle de l'étude sous traitement. L'incidence des EI rapportés au cours des trois études cliniques RGH-MD-16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05 est présentée dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Résultats de tolérance – études RGH-MD-16, RGH-MD-04, RGH-MD-05 (population de safety)

EI (n,%)	RGH-MD-16			RGH-MD-04			RGH-MD-05		
	placebo (n=151)	cariprazine 1,5-4,5 mg/j (n=438)	rispéridone (n=140)	placebo (n=153)	cariprazine 3-6 mg/j (n=312)	aripiprazole (n=152)	placebo (n=147)	cariprazine	
								3-6 mg/j (n=151)	6-9 mg/j (n=148)
Phase en double-aveugle de l'étude									
Tout EI	100 (66,2)	311 (71)	108 (73,5)	102 (66,7)	207 (66,3)	100 (65,8)	97 (66,0)	116 (76,8)	116 (78,4)
EI grave	7 (4,6)	9 (2,1)	3 (2,1)	2 (1,3)	7 (2,2)	4 (2,6)	12 (8,2)	9 (6,0)	3 (2,0)
EI ayant entraîné l'arrêt de traitement	22 (14,6)	34 (7,8)	13 (9,3)	17 (11,1)	35 (11,2)	14 (9,2)	13 (8,8)	14 (9,3)	13 (8,8)
Phase de suivi de l'étude									
Nouvel EI	12 (7,9)	47 (10,7)	14 (9,5)	4 (2,6)	10 (3,2)	1 (0,7)	16 (10,9)	8 (5,3)	2 (1,4)
EI grave	3 (2,0)	12 (2,7)	2 (1,4)	0	4 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (0,7)

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de la phase en double-aveugle ont été :

- les insomnies (12 % chez les patients traités par placebo, 12 % chez l'ensemble des patients traités par cariprazine, 15 % dans le groupe rispéridone et 11 % dans le groupe aripiprazole)
- les céphalées (respectivement 11 %, 10 %, 9 % et 10%)
- l'akathisie (respectivement 4 %, 12 %, 9 % et 7 %)
- les troubles extra-pyramidaux (respectivement 3 %, 7 %, 13 % et 4 %)

L'ensemble des EI rapportés au cours des trois études sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. EI les plus fréquemment rapportés pendant la phase en double-aveugle- études RGH-MD-16, RGH-MD-04, RGH-MD-05 (population de safety)

Evènements Indésirables n (%)	Placebo (n=451)	Cariprazine (tous dosages) (n=1049)	Rispéridone 4 mg/j (n=140)	Aripiprazole 10 mg/j (n=152)
Patients ayant au moins 1 EI pendant le traitement	299 (66,3)	750 (71,5)	108 (73,5)	100 (65,8)
Insomnies	52 (11,5)	131 (12,5)	21 (15,0)	16 (10,5)
Céphalées	50 (11,1)	102 (9,7)	12 (8,6)	15 (9,9)
Akathisie	19 (4,2)	121 (11,5)	12 (8,6)	11 (7,2)
Troubles extra-pyramidaux	13 (2,9)	75 (7,1)	18 (12,9)	6 (3,9)
Constipation	12 (2,7)	61 (5,8)	13 (9,3)	7 (4,6)
Nausées	17 (3,8)	57 (5,4)	8 (5,7)	11 (7,2)
Anxiété	20 (4,4)	54 (5,1)	3 (2,1)	12 (7,9)
Agitation	21 (4,7)	53 (5,1)	3 (2,1)	5 (3,3)
Tremblements	9 (2)	40 (3,8)	10 (7,1)	2 (1,3)
Schizophrénie	34 (7,5)	39 (3,7)	1 (0,7)	8 (5,3)
Sédation	8 (1,8)	38 (3,6)	16 (11,4)	0
Vertiges	5 (1,1)	36 (3,4)	8 (5,7)	6 (3,9)
Augmentation du poids	6 (1,3)	31 (2,9)	7 (5,0)	6 (3,9)

Les principaux EI graves et EI ayant conduit à l'arrêt du traitement rapportés ont correspondu aux symptômes initiaux des patients suggérant une efficacité insuffisante du traitement pour ces patients avec comme « EI graves » :

- les troubles psychotiques
 - o étude RGH-MD-16 : n=3 patients dans le groupe placebo
 - o étude RGH-MD-04 : n=2 dans le groupe cariprazine 3 mg/j
- la schizophrénie :
 - o étude RGH-MD-16 : n=2 dans le groupe cariprazine 3 mg/j
 - o étude RGH-MD-04 : n=3 et n=1 respectivement dans les groupes cariprazine 3 mg/j et 6 mg/j
 - o étude RGH-MD-05 : n=3 patients dans le groupe cariprazine 6-9 mg/j.

En termes d'événements indésirables d'intérêt :

- le pourcentage de patients ayant développé un parkinsonisme lié au traitement a été :
 - o étude RGH-MD-04 : 3 % dans le groupe placebo, 6 % dans le groupe cariprazine 3 mg/j, 11 % dans le groupe cariprazine 6 mg/j et 5 % dans le groupe aripiprazole
 - o étude RGH-MD-05 : 5 % dans le groupe placebo, 9 % dans le groupe cariprazine 3-6 mg/j et 17 % dans le groupe cariprazine 6-9 mg/j
- le pourcentage de patients ayant développé une akathisie a été :
 - o étude RGH-MD-04 : 5 % dans le groupe placebo, 14 % dans le groupe cariprazine 3 mg/j, 16 % dans le groupe cariprazine 6 mg/j et 11 % dans le groupe aripiprazole
 - o étude RGH-MD-05 : 6 % dans le groupe placebo, 22 % dans le groupe cariprazine 3-6 mg/j et 13 % dans le groupe cariprazine 6-9 mg/j

Le nombre de patients ayant présenté au moins évènement indésirable oculaire parmi ceux traités par cariprazine a été de : 15 patients dans l'étude RGH-MD-16, 8 patients dans l'étude RGH-MD-04 et 15 patients dans l'étude RGH-MD-05.

8.3.2 Données issues des études cliniques à long terme

8.3.2.1 Etude RGH-MD-06 versus placebo

Le pourcentage de patients avec un EI a été de 80 % durant la phase ouverte sous cariprazine 3-9 mg/j puis 74 % dans le groupe cariprazine 3-9 mg/j et 65 % dans le groupe placebo au cours de la phase en double-aveugle ; les plus fréquents ont été :

- une akathisie : 19 % dans le groupe cariprazine (phase ouverte), 5 % dans le groupe cariprazine (phase en double-aveugle) et 3 % dans le groupe placebo,
- les céphalées : 12 %, 7 % et 7 % respectivement
- l'insomnie : 14 %, 8 % et 8 % respectivement

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 7 % dans le groupe cariprazine (phase ouverte) puis 14 % dans chaque groupe de traitement au cours de la phase en double-aveugle. Les EI graves les plus fréquents ont été la schizophrénie (3 % dans le groupe cariprazine (phase ouverte), 5 % dans le groupe cariprazine (phase en double-aveugle) et 7 % dans le groupe placebo) et les troubles psychotiques (1 %, 2 % et 2 % respectivement).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 13 % durant la phase ouverte sous cariprazine puis 14 % et 15 % respectivement dans les groupes cariprazine et placebo de la phase en double-aveugle. Dans les groupes cariprazine, l'EI le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement a été la schizophrénie (3 %).

Parmi les événements indésirables d'intérêts :

- les symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 20 % des patients du groupe cariprazine (phase ouverte), 16 % des patients du groupe cariprazine (phase en double-aveugle) et 3 % des patients du groupe placebo.
- l'akathisie a été rapportée respectivement chez 19 %, 5 % et 3 % des patients de chaque groupe.

Le nombre de patients ayant présenté des troubles oculaires a été de 27 au cours de la phase ouverte sous cariprazine et 8 durant la phase en double-aveugle (5 dans le groupe rispéridone et 3 dans le groupe placebo).

En termes de variation de poids, le pourcentage de patients ayant présenté une augmentation du poids $\geq 7\%$ a été de 11 % durant la phase ouverte sous cariprazine puis 27 % et 32 % respectivement dans les groupes cariprazine et placebo de la phase en double-aveugle. Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du poids $\leq 7\%$ a été respectivement de 4 % puis 12 % et 13 %.

8.3.2.2 Etude RGH-188-05 versus rispéridone

Le pourcentage de patients avec un EI a été de 58 % dans le groupe cariprazine et 61 % dans le groupe rispéridone ; les plus fréquents ont été :

- une insomnie : 9 % dans le groupe cariprazine versus 10 % dans le groupe rispéridone,
- les céphalées : 6 % versus 10 %,
- l'akathisie : 8 % versus 5 %,
- la schizophrénie : 7 % versus 4 %
- l'anxiété : 6 % versus 5 %,
- la somnolence : 4 % versus 6 %,

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 3 % chaque groupe de traitement et l'EI grave le plus fréquent a été la schizophrénie (1,7 % dans chaque groupe).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 10 % dans le groupe cariprazine et de 12 % dans le groupe rispéridone. Dans le groupe cariprazine, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été la schizophrénie (3 %) et l'akathisie (1,3 %).

Parmi les événements indésirables d'intérêts, les symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 14 % des patients du groupe cariprazine versus 13 % des patients du groupe rispéridone. L'akathisie a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté : 8 % versus 5 %.

Le nombre de patients ayant présenté des troubles oculaires a été de 3 dans le groupe cariprazine et 4 dans le groupe rispéridone.

En termes de variation de poids, le pourcentage de patients ayant présenté une augmentation du poids $\geq 7\%$ a été de 6 % dans le groupe cariprazine versus 7 % dans le groupe rispéridone et le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du poids $\leq 7\%$ a été de 12 % versus 6 % respectivement.

8.3.2.3 Etude de tolérance à 48 semaines (étude RGH-MD-11)

L'étude RGH-MD-11 est une étude non comparative ayant évalué la tolérance de la cariprazine à la dose flexible de 3 à 9 mg/j chez 586 patients atteints de schizophrénie. Cette étude a notamment inclus des patients ayant complété les études RGH-MD-04 et RGH-MD-05. Les EI observés au cours de cette étude à 48 semaines de traitement ont été de même ordre que ceux observés au cours des autres études à long terme.

8.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée.

Description de certains effets indésirables

Opacité du cristallin /Cataracte

Le développement d'une cataracte a été observé lors d'études non cliniques portant sur la cariprazine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la formation d'une cataracte a été étroitement surveillée, par des examens à la lampe à fente, lors des études cliniques et les patients présentant des cataractes ont été exclus. Pendant le programme de développement clinique de la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie, de rares cas de cataracte ont été rapportés, caractérisés par des opacités du cristallin mineures sans altération de la vision (13/3 192 ; 0,4 %). Certains de ces patients avaient des facteurs de confusion. L'effet indésirable oculaire le plus fréquemment signalé était une vision floue (placebo : 1/683 ; 0,1 %, cariprazine : 22/2 048 ; 1,1 %).

Symptômes extrapyramidaux

Dans les études à court terme, des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 27 %, 11,5 %, 30,7 % et 15,1 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. L'akathisie a été rapportée chez 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % et 9,9 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. Des cas de parkinsonisme ont été observés chez 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % et 5,3 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. La dystonie a été rapportée chez 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % et 0,7 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement.

Dans la partie contrôlée contre placebo de l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, l'incidence des symptômes extrapyramidaux EPS était de 13,7 % dans le groupe cariprazine contre 3,0 % dans le groupe placebo. L'akathisie a été rapportée chez 3,9 % des patients traités par cariprazine, contre 2,0 % dans le groupe placebo. Le parkinsonisme a été observé chez 7,8 % et 1,0 % des patients dans les groupes cariprazine et placebo, respectivement.

Dans l'étude sur les symptômes négatifs, l'incidence des symptômes extrapyramidaux rapportée était de 14,3 % dans le groupe cariprazine et de 11,7 % chez les patients traités par rispéridone. L'akathisie a été rapportée chez 10,0 % des patients traités par cariprazine, et chez 5,2 % des patients dans le groupe rispéridone. Le parkinsonisme a été observé chez 5,2 % et 7,4 % chez les patients traités par cariprazine et rispéridone, respectivement. La plupart des cas de étaient d'intensité légère à modérée et ont pu être pris en charge avec des médicaments adéquats classiques pour les symptômes extrapyramidaux. Le taux d'arrêt du traitement dû aux effets indésirables associés aux symptômes extrapyramidaux était faible.

Thrombo-embolique veineuse (TEV)

Des cas de thrombo-embolique veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec les antipsychotiques ; leur fréquence est indéterminée.

Élévation des transaminases hépatiques

L'élévation des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) est fréquemment observée avec les traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques sur la cariprazine, l'incidence des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT était de 2,2% avec cariprazine, 1,6 % avec rispéridone et 0,4 % avec placebo. Aucun patient sous cariprazine ne présentait de lésion hépatique.

Prise de poids

Dans les études à court terme, des prises de poids moyennes légèrement supérieures ont été observées dans le groupe cariprazine par rapport au groupe placebo, d'1 kg et de 0,3 kg, respectivement. Dans l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative de la variation du poids entre l'inclusion et la fin du traitement (1,1 kg pour cariprazine et 0,9 kg pour le placebo). Dans la phase en ouvert de l'étude pendant le traitement par cariprazine de 20 semaines, 9,0 % des patients ont présenté une prise de poids potentiellement cliniquement significative (PCS) (définie comme étant une prise de poids ≥ 7 %) alors que pendant la phase en double aveugle, 9,8 % des patients ayant continué le traitement par cariprazine présentaient une prise de poids PCS, contre 7,1 % des patients randomisés dans le groupe placebo après le traitement par cariprazine en ouvert de 20 semaines. Dans l'étude sur les symptômes négatifs, la variation moyenne du poids était de -0,3 kg pour cariprazine et de +0,6 kg pour rispéridone et une prise de poids PCS était observée chez 6 % des patients dans le groupe cariprazine contre 7,4 % dans le groupe rispéridone.

Allongement de l'intervalle QT

Avec la cariprazine, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été détecté par rapport au placebo dans un essai clinique visant à évaluer l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1 du RCP). Dans d'autres essais cliniques, seuls quelques allongements de l'intervalle QT non graves ont été rapportés avec la cariprazine. Pendant la période de traitement en ouvert à long terme, 3 patients (0,4 %) présentaient une valeur QTcB > 500 msec, dont un présentait également une valeur QTcF > 500 msec. Une augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 7 patients (1 %) pour QTcB et chez 2 patients (0,3 %) pour QTcF. Dans l'étude à long terme de maintien de l'effet, pendant la phase en ouvert, une augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 12 patients (1,6 %) pour QTcB et chez 4 patients (0,5 %) pour QTcF. Pendant la période de traitement en double aveugle, des augmentations de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion pour QTcB ont été observées chez 3 patients sous cariprazine (3,1 %) et chez 2 patients sous placebo (2 %). »

A noter également que le RCP mentionne que les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 13 juillet 2017 au 5 octobre 2017.

La cariprazine n'est pas commercialisée en Europe à la date de point de ce PSUR mais est en revanche commercialisée aux Etats-Unis depuis le 5 mars 2016 dans une indication plus large que celle autorisée en Europe : « traitement de la schizophrénie et traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I ». La posologie précisée dans le RCP américain pour les 2 indications concernées est identique à celle du RCP européen à savoir

une dose initiale journalière recommandée de 1,5 mg/jour jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour si besoin.

La population exposée à la cariprazine est estimée à 6 453 patients années durant la période couverte par le PSUR et à 27 156 patients/années depuis la commercialisation aux Etats-Unis.

Deux cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés et cet effet indésirable a été ajouté dans la rubrique 4.8. Effets indésirables du RCP (avec une fréquence indéterminée).

8.3.5 Données issues du PGR

REAGILA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de la cariprazine qui sont :

- risques identifiés importants : Symptômes extrapyramidaux incluant les dyskinésies tardives, Prise de poids
- risques potentiels importants : Syndrome malin des neuroleptiques, Changements métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie), Atteintes oculaires (affections du cristallin et cataracte), Idées et comportement suicidaire, Rhabdomyolyse, Toxicité pour le développement et la reproduction, Interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4
- informations manquantes : Utilisation lors de l'allaitement, Utilisation chez des patients de plus de 65 ans, Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

8.3.6 Données issues du RCP américain

Il est à noter que le RCP américain actualisé en février 2017 a inclus dans ses précautions d'emploi le risque de chute avec le traitement. Une somnolence, une hypotension orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle peuvent entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures.

Par ailleurs, le RCP américain met en exergue la mise en garde selon laquelle les traitements antipsychotiques augmentent le risque de décès chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et le fait que cette spécialité n'est pas recommandée dans cette indication.

Cette mention est également citée dans le RCP européen en rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de REAGILA dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes reposent principalement sur les données issues de :

- trois études (RGH-MD16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la cariprazine versus placebo sur les épisodes aigus de schizophrénie, bien qu'un groupe traitement actif ait été prévu dans deux des trois études (RGH-MD16 et RGH-MD04)
- une étude à long terme (26 à 72 semaines) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la cariprazine par rapport au placebo sur la « prévention » des rechutes de schizophrénie chez des patients ayant initialement répondu à la cariprazine (étude RGH-MD-06). La Commission souligne que cette étude a analysé le maintien de l'efficacité en traitement d'entretien plutôt qu'un réel effet préventif sur les rechutes.
- une étude à long terme (26 semaines) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la cariprazine versus rispéridone sur les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie (étude RGH-188-05)

Les trois études (RGH-MD16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05) ont inclus des patients avec diagnostic établi de schizophrénie et un épisode psychotique actuel d'une durée inférieure à 2 semaines. Elles ont comporté : une phase de « wash-out » de 7 jours, une phase en double-aveugle avec randomisation des patients selon les groupes pour recevoir le traitement étudié pendant 6 semaines (cariprazine à des doses fixées ou flexibles ou placebo ainsi qu'un groupe contrôle actif

rispéridone dans l'étude RGH-MD-16 ou aripiprazole dans l'étude RGH-MD-04) puis une phase de suivi de la tolérance pendant 2 semaines.

La cariprazine a été supérieure au placebo sur la diminution du score PANSS¹¹ à 6 semaines (critère de jugement principal) sur la population ITT au cours des 3 études :

- étude RGH-MD-16 : cariprazine à des doses fixes de 1,5 à 4,5 mg/j : diminution versus placebo de -7,5 [-11,8 ; -3,3] (p<0,0005) à -10,4 [-14,6 ; -6,2] (p< 0,0001).
- étude RGH-MD-04 : cariprazine à des doses fixes de 3 à 6 mg/j : diminution versus placebo de -6,0 [-10,1 ; -1,9] (p=0,0044) à -8,8 [-12,9 ; -4,7] (p < 0,0001)
- étude RGH-MD-05 : cariprazine à des doses flexibles de 3 à 6 mg/jour : diminution versus placebo de -6,8 [-11,3 ; -2,4] (p=0,0029)

La cariprazine a également été supérieure au placebo sur la variation du score CGI-S¹² à 6 semaines (critère de jugement secondaire) au cours de ces 3 études avec des différences de -0,4 [-0,6 ; -0,1] (p=0,004) à -0,6 [-0,9 ; -0,4] (< 0,0001) pour les études à doses fixes (RGH-MD-06 et RGH-MD-04) et -0,3 [-0,6, -0,1] (p=0,0115) à -0,5 [-0,8 ; -0,3] (p< 0,0001) pour l'étude RGH-MD-05 à doses flexibles.

L'étude RGH-MD-06 est une étude de phase III qui a inclus des patients avec diagnostic établi de schizophrénie depuis au moins 1 an. Elle a comporté une phase ouverte de 20 semaines où la posologie journalière de cariprazine de 3, 6 ou 9 mg/j (hors AMM) a été définie pour tous les patients selon la réponse et la tolérance, une phase en double-aveugle de 26 à 72 semaines où les patients ont été randomisés en 2 groupes et traités par cariprazine (3, 6 ou 9 mg/j) ou placebo et une phase de suivi de 4 semaines. La posologie maximale journalière de cariprazine autorisée au cours de cette étude a été supérieure à celle autorisée par l'AMM de 6 mg/jour.

Il est à noter que les taux de sortie d'étude ont été relativement élevés avec parmi les 765 patients inclus dans l'étude, seul un quart des patients (26 %, n=200/765) randomisés dans la phase en double-aveugle.

A 26 semaines, le taux de patients avec rechute a été significativement inférieur dans le groupe cariprazine versus placebo : 24,8 % versus 47,5 % (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,28-0,73] ; p=0,001). Un allongement significatif du délai avant une rechute a été observé dans le groupe cariprazine par rapport au groupe placebo : 224 jours versus 92 jours (25^{ème} percentile, p =0,001).

Aucune étude évaluant le délai jusqu'à rechute versus comparateur actif n'a été réalisée.

L'étude RGH-188-05 est une étude de phase III qui a inclus des patients avec diagnostic établi de schizophrénie depuis 2 ans et présentant des symptômes négatifs prédominants (score des facteurs négatifs PANSS-FSNS³⁷ ≥ 24) et un faible niveau de symptômes positifs (score des facteurs positifs de la PANSS-FSPS > 19³⁰).

Après une phase préliminaire de 4 semaines durant laquelle les symptômes négatifs des patients sous traitement antipsychotique habituel ont été évalués, les patients ont été randomisés, en double aveugle en 2 groupes et traités par cariprazine ou rispéridone. La phase en double-aveugle était constituée d'une phase de titration de 2 semaines afin d'atteindre les doses cibles de 4,5 mg/j pour le groupe cariprazine et 4 mg/j pour le groupe rispéridone et d'une phase d'entretien de 24 semaines aux doses atteintes. Des adaptations de traitement ont été autorisées au cours de la phase d'entretien (à partir de J21) avec une diminution ou augmentation de posologie jusque 3 ou 6 mg/jour. A noter que la posologie maximale autorisée de rispéridone est inférieure à celle autorisée par l'AMM de 10 mg/jour³⁸ pouvant conduire à une potentielle surestimation de l'effet de la cariprazine.

L'analyse principale a porté sur un sous-score de l'échelle PANSS (sous-score PANSS-FSNS) destinée à évaluer la symptomatologie de la schizophrénie dans son ensemble (symptômes positifs, négatifs et psychopathologie générale)³⁷. Aucune analyse sur des échelles spécifiques d'évaluation des symptômes négatifs existantes (CAINS, SANS ...) n'a été prévue au protocole.

³⁷ Le score des facteurs négatifs PANSS-FSNS, dérivé de l'échelle PANSS, comprenait 9 des 30 items de l'échelle PANSS (7 items de la composante « symptômes négatifs » et 2 items de la composante « psychopathologie générale ») et était compris entre 7 (symptômes les moins sévères) et 49 (symptômes de la plus haute sévérité).

³⁸ Le RCP précise que les posologies de plus de 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies plus faibles et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux.

La cariprazine a été supérieure à la rispéridone sur la diminution du score des facteurs négatifs PANSS-FSNS entre l'inclusion et à la semaine 26 (critère de jugement principal) sur la population ITT : -1,5 [-2,39, -0,53] (p=0,002).

La cariprazine a également été supérieure à la rispéridone sur l'augmentation du score PSP³⁶ à la semaine 26 (critère de jugement secondaire) sur la population ITT : +4,6 [2,7 ; 6,6] (p< 0,001).

En termes de tolérance, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des études à court terme ont été : les insomnies (13 % dans le groupe cariprazine versus 12 % dans le groupe placebo), l'akathisie (11 % versus 4 %) et les troubles extra-pyramidaux (7% versus 3%).

Le pourcentage de patients traités par cariprazine ayant présenté un EI grave a été de 2 à 6 % selon les études. Les EI graves les plus fréquents ont été les troubles psychotiques et la schizophrénie correspondant aux symptômes initiaux des patients et suggérant une efficacité insuffisante du traitement pour ces patients. De même, les arrêts de traitement pour EI dans les groupes cariprazine ont été de 8 à 11 % avec comme « EI » les plus fréquents la schizophrénie et les troubles psychotiques.

Parmi les EI d'intérêt, le pourcentage de patients ayant développé un parkinsonisme lié au traitement dans les groupes cariprazine a été de 6 à 11 % et le pourcentage de patients ayant développé une akathisie a été de 8 à 22 %.

Les EI rapportés dans les études à long terme ont été similaires à ceux observés au cours des études à court terme. Les EI issus de l'étude à 26 semaines versus rispéridone ont notamment été de même ordre de grandeur entre les 2 groupes de traitement.

Les données de tolérance sont disponibles à une durée limitée (72 semaines maximum au cours de l'étude RGH-MD-06).

Il est à noter également que les études fournies n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans . Le RCP mentionne que les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de REAGILA sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie.

De même, l'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

En conséquence, REAGILA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

Place de REAGILA dans la stratégie thérapeutique

La place de REAGILA par rapport aux autres antipsychotiques n'est pas connue faute de données comparatives dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie et la prévention des rechutes de schizophrénie.

La Commission souligne que contrairement aux autres antipsychotiques récemment évalués (cf. avis LATUDA⁴⁴), aucune étude comparative versus comparateur actif n'a été réalisée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Dans les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie, la supériorité de REAGILA par rapport à la rispéridone n'est pas retenue compte tenu de la faible quantité d'effet supplémentaire observée et des limites méthodologiques de cette étude (dose de rispéridone non optimisée, échelle d'évaluation symptomatique choisie).

En conclusion, au regard des données cliniques disponibles, REAGILA constitue une alternative aux autres traitements antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

³⁹ HAS. Guide ALD Schizophrénies. 2016.

⁴⁰ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

⁴¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management.2014.

⁴² Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013 ;14 : 2-44.

⁴³ Barnes TR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology.2011 ; 25 : 567-620.

⁴⁴ Avis de la Commission du 19 novembre 2014. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13782_LATUDA_PIC_INS_avis2_CT13782.pdf [accédé le 07/09/2018]

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.

► REAGILA est un traitement à visée symptomatique indiqué dans la schizophrénie.

► Compte tenu des données obtenues uniquement versus placebo et de l'étude réalisée versus rispéridone et de ses limites (cf. paragraphe « 08.4 Résumé et Discussion »), le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

► REAGILA constitue une alternative aux autres traitements antipsychotiques indiqués dans la schizophrénie.

Intérêt de Santé Publique :

► Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert avec la nécessité de disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés,
- l'efficacité démontrée sur des épisodes aigus de la schizophrénie sur des scores d'évaluation symptomatique (score PANSS) et du maintien de l'efficacité sur la « prévention⁵ » de la rechute chez des patients initialement répondeurs dans le traitement d'entretien par rapport au placebo,
- de la supériorité démontrée par rapport à la rispéridone sur un sous-score d'évaluation symptomatique des symptômes négatifs prédominants (score PANSS-FSNS), avec une quantité d'effet supplémentaire faible et non cliniquement pertinente, avec une possible surestimation de l'effet compte tenu notamment des posologies de rispéridone non optimisées,
- l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie et donc de l'absence de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié,
- l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins (ex : réduction du nombre des hospitalisations),

REAGILA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REAGILA est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée de la cariprazine sur les épisodes aigus de la schizophrénie versus placebo avec une quantité d'effet modeste sur un score d'évaluation symptomatique (-6 à -10,4 points selon les doses de cariprazine sur une échelle variant de 30 à 210),
- de la supériorité démontrée en traitement d'entretien sur la prévention de la rechute chez des patients initialement répondeurs à la cariprazine versus placebo (24,8 % versus 47,5 % de rechute (HR = 0,45 ; IC95% [0,28-0,73]),
- de la supériorité démontrée de la cariprazine sur les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie versus rispéridone à 26 semaines avec une quantité d'effet faible et non cliniquement pertinente (-1,4 points sur une échelle variant de 7 à 49), et des limites méthodologiques de cette étude (dose de rispéridone non optimisée, échelle d'évaluation symptomatique choisie),

la Commission considère que REAGILA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

010.3 Population cible

Selon les données du régime général au 31/12/2016⁴⁵, le taux de prévalence des ALD pour schizophrénie ou autre trouble psychotique (code CIM-10 : F20 à F29) était de 480 pour 100 000 affiliés.

Extrapolé à la population française, le nombre de patients pris en charge en ALD pour une schizophrénie est estimé à environ 300 000 personnes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴⁵ Prévalence des ALD au 31/12/2016. Disponible en ligne : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>