

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REAGILA (cariprazine), antipsychotique



Intérêt clinique modéré dans le traitement de la schizophrénie mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ REAGILA a l'AMM dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.
- ▶ Sa supériorité a été démontrée uniquement par rapport au placebo sur les épisodes aigus de la schizophrénie avec une quantité d'effet modeste et en traitement d'entretien, sur la prévention de la rechute. Aucune étude évaluant le délai jusqu'à rechute *versus* comparateur actif n'a été réalisée.
- ▶ Sa supériorité a été démontrée sur les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie par rapport à la rispéridone à 26 semaines avec une quantité d'effet faible et non cliniquement pertinente et des limites méthodologiques.
- ▶ C'est une alternative aux autres antipsychotiques indiqués dans l'AMM.

Stratégie thérapeutique

- 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**
La place de REAGILA par rapport aux autres antipsychotiques n'est pas connue faute de donnée comparative dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie et la prévention des rechutes de schizophrénie. Contrairement à d'autres antipsychotiques récents, tels que LATUDA (larusidone), aucune étude comparative *versus* comparateur actif n'a été réalisée avec REAGILA 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 l'étude : dose de rispéridone non optimisée, choix de l'échelle d'évaluation symptomatique.

Données cliniques

- Trois études (RGH-MD16, RGH-MD-04 et RGH-MD-05) randomisées, double-aveugle ont évalué l'efficacité de la cariprazine par rapport au placebo sur les épisodes aigus de schizophrénie. La cariprazine a été supérieure au placebo sur la diminution du score d'intensité symptomatique PANSS à 6 semaines (critère de jugement principal) au cours des 3 études :
 - RGH-MD-16 : cariprazine à 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] ($p < 0,0001$).
 - RGH-MD-04 : cariprazine à 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] ($p < 0,0001$)

- RGH-MD-05 : cariprazine à doses flexibles de 3 à 6 mg/jour : diminution versus placebo de -6,8 [-11,3 ; -2,4] (p=0,0029)
- Une étude randomisée, double-aveugle a évalué l'efficacité de la cariprazine par rapport au placebo en traitement d'entretien sur la prévention de la rechute chez des patients atteints de schizophrénie. La posologie maximale journalière de cariprazine a été supérieure à celle de l'AMM. 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 (25ème percentile, p =0,001).
- Une étude randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité de la cariprazine par rapport à la rispéridone sur les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie. La posologie maximale autorisée de rispéridone était inférieure à celle de l'AMM pouvant conduire à une éventuelle 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). Aucune analyse sur des échelles spécifiques d'évaluation des symptômes négatifs existantes (CAINS, SANS ...) n'a été prévue au protocole. La cariprazine a été supérieure à la rispéridone sur la diminution du score des facteurs négatifs PANSS-FSNS à la semaine 26 (critère de jugement principal) : -1,5 [-2,39, -0,53] (p=0,002).
- Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés 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 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 issus de l'étude versus rispéridone ont été de même ordre de grandeur entre les 2 groupes de traitement. Les données de tolérance sont disponibles sur une durée limitée (72 semaines maximum).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REAGILA est modéré.
- REAGILA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 février 2019 (CT-16931)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »