

Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Octobre-Décembre 2023

Comité de rédaction

Éditeurs :

Nicolas Dugré
Pharm. D., M. Sc., BCACP
Sébastien Dupuis
Pharm. D., M. Sc.

Éditrice / traduction anglaise :

Xue Feng
Pharm. D., M. Sc., BCOP

Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau
Québécois des Pharmaciens
(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

Membres :

Yip Lann Chau
B. Pharm., M. Sc.
Diane Duchesne
B. Pharm., M. Sc.
Camille Gauthier
Pharm. D., M. Sc.
Anne-Marie Lévesque
Pharm. D., M. Sc., BCCCP
Josée Mainville
B. Pharm.
Valérie Phaneuf
B. Pharm.
Cynthia Vachon
B. Pharm., M. Sc.

Secrétariat :

Céline Bourget

Prastérone et atrophie vulvovaginale / Prasterone and vulvovaginal atrophy..... 2-4

La cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes / Cariprazine in the Treatment of Schizophrenia in Adults.....4-11

Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information désuète, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

La prastérone : une nouvelle recrue pour la santé de la femme ?!

Cynthia Théberge, B. Pharm., Laurence Roy, Pharm. D. et Emy Dugré, Pharm. D.

La prastérone, également connue sous le nom de déhydroépiandrostérone (DHEA) et commercialisée sous le nom de Intrarosa[®], est une hormone se transformant en œstrogène et en androgène au niveau des cellules vaginales.¹ Elle est indiquée pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale chez la femme ménopausée et est disponible en ovule vaginal contenant 6,5 mg de prastérone (0,5 %) à administrer une fois par jour au coucher.¹

La prastérone a été évaluée dans trois études randomisées contrôlées (ERC-210, 231 et 238) de 12 semaines comparant la prastérone 0,5 % à un placebo chez 696 femmes ménopausées souffrant d'atrophie vulvovaginale et de dyspareunie [pH vaginal moyen 6,4, score auto-rapporté de dyspareunie moyen (échelle 0 à 3) de 2,58].²

- Diminution du pH vaginal : prastérone -1,0 vs placebo -0,28 (différence de 0,72; $p < 0,0001$)
- Diminution du score de dyspareunie : prastérone -1,40 vs placebo -0,94 (différence de 0,46; $p < 0,0001$)

Sous-analyse chez 602 participantes rapportant une sécheresse vaginale modérée ou sévère [score auto-rapporté de sécheresse vaginale moyen (échelle de 0 à 3) de 2,31]²:

- Diminution du score de sécheresse vaginale: prastérone -1,46 vs placebo -1,15 (différence de 0,31; $p < 0,0001$)

Les effets indésirables qui ont été rapportés par plus de 2 % des participantes et rapportés plus fréquemment par les femmes recevant la prastérone que le placebo sont les écoulements vaginaux suivants l'application (8,3 % vs 3,4 %) et les infections urinaires (4,8 % vs 4,4 %).² Une étude ouverte sans comparateur évaluant la prastérone 0,5 % chez 154 femmes ménopausées non-hystérectomisées durant 52 semaines n'a pas identifié d'autres effets indésirables.³ Les concentrations sériques de DHEA, d'œstrogène et d'androgènes sont demeurées dans les valeurs normales pour des femmes ménopausées d'âge comparable.

Aucune étude randomisée contrôlée n'a comparé la prastérone aux autres traitements hormonaux. Une méta-analyse en réseau publiée en 2021 a examiné 29 essais randomisés contrôlés évaluant les traitements pour le syndrome génito-urinaire de la ménopause chez 8311 participantes.⁴ Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les œstrogènes vaginaux et la prastérone. La prastérone est en attente de décision par la RAMQ et coûte environ 45 \$ pour 28 jours de traitement contre environ 20 \$ pour l'estradiol intravaginal (Vagifem[®]), environ 20 \$ pour l'anneau d'estradiol-17 β (Estring[®]) et moins de 10 \$ pour les crèmes d'œstrogènes conjugués (Premarin^{MD}) ou d'estrone (Estragyn[®]), tous des produits couverts par la RAMQ.

Notre avis

Bien que la prastérone soit une option supplémentaire efficace pour atténuer la dyspareunie et la sécheresse modérée à sévère associées à l'atrophie vulvovaginale postménopause, elle est plus dispendieuse et nécessite une application plus fréquente que les autres traitements hormonaux locaux, sans avantage claire. En attendant de nouvelles données démontrant un avantage évident de la prastérone, son utilisation devrait être réservée en deuxième ligne de traitement, c'est à dire chez les femmes présentant des effets indésirables ou une contre-indication aux autres traitements hormonaux topiques.

Références

1. Endocetics Inc. Monographie de produit : Intrarosa. Québec, Canada. 2019.
2. Labrie F, Archer DF, Martel C et coll. Menopause. 2017;24(11):1246-1256.
3. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L, et coll. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;25(3):181-90.
4. Li B, Duan H, Chang Y, et coll. Pharmacol Res. 2021;164:105360.

Prasterone: a New Addition to Women's Health?!

Cynthia Théberge, B. Pharm., Laurence Roy, Pharm. D. et Emy Dugré, Pharm. D.

Prasterone, also known as dehydroepiandrosterone (DHEA) and marketed under the name Intrarosa[®], is a hormone that transforms inside the vaginal cells into estrogen and androgen following intravaginal administration.¹ It is indicated for the treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy and is presented as a vaginal ovule containing 6.5 mg of prasterone (0.5%), to be administered once daily at bedtime.¹

Prasterone was evaluated in three 12-week randomized controlled trials (RCT-210, 231, and 238) comparing prasterone 0.5% with placebo in 696 postmenopausal women suffering from vulvovaginal atrophy and dyspareunia [average vaginal pH of 6.4, self-reported average dyspareunia score (on a scale of 0 to 3) of 2.58].²

- Decrease in vaginal pH: prasterone -1.0 vs placebo -0.28 (a decrease of 0.72; $p < 0.0001$)
- Decrease in dyspareunia score: prasterone -1.40 vs placebo -0.94 (a decrease of 0.46; $p < 0.0001$)

Subgroup analysis of 602 participants with moderate or severe vaginal dryness [self-reported average vaginal dryness score (on a scale of 0 to 3) of 2.31]²:

- Decrease in vaginal dryness score: prasterone -1.46 vs placebo -1.15 (a decrease of 0.31; $p < 0.0001$)

Adverse effects reported by over 2% of participants, more frequently among those receiving prasterone than the placebo, include application site discharge (8.3% vs. 3.4%) and urinary tract infections (4.8% vs. 4.4%).² In an open-label, non-comparator study evaluating prasterone 0.5% in 154 non-hysterectomized postmenopausal women for 52 weeks, no other adverse effects were identified.³ Serum levels of DHEA, estrogen, and androgens remained within the normal range for postmenopausal women of comparable age.

No randomized controlled trials have directly compared prasterone to other hormonal treatments. A network meta-analysis, published in 2021, examined 29 randomized controlled trials evaluating various treatment regimens for genitourinary syndrome of menopause in 8311 participants.⁴ The analysis did not reveal a statistically significant difference between vaginal estrogens and prasterone. In terms of drug coverage, a decision for prasterone is pending at RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec), and it carries an approximate cost of \$45 for a 28-day treatment. As references, intravaginal estradiol (Vagifem[®]) is priced at around \$20, the estradiol-17 β ring (Estring[®]) is approximately \$20, and conjugated estrogen creams (Premarin[®]) or estrone creams (Estragyn[®]) cost less than \$10, all of which are products covered by RAMQ.

Our opinion

While prasterone proves effective as an additional option for relieving dyspareunia and moderate-to-severe dryness associated with postmenopausal vulvovaginal atrophy, it is more costly and requires more frequent application compared to other topical hormone treatments, without a clear benefit. Until new data showcasing the unequivocal advantages of prasterone emerge, it should be employed as a second-line treatment, reserved for women experiencing adverse effects or contraindications to alternative topical hormonal treatments.

References

1. Endocetics Inc. Product Monograph: Intrarosa. Quebec, Canada. 2019.
2. Labrie F, Archer DF, Martel C et al. Menopause. 2017;24(11):1246-1256.
3. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L, et al. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;25(3):181-90.
4. Li B, Duan H, Chang Y, et al. Pharmacol Res. 2021;164:105360.

La cariprazine dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte

Brahim Bourbia, étudiant en pharmacie. Révisé par : Josée Mainville, B. Pharm.

La cariprazine (Vraylar[®]) est un antipsychotique atypique de 3^e génération relativement nouveau sur le marché. Celui-ci fut approuvé par la FDA en 2015¹ et par Santé Canada en avril 2022² pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire de type 1 chez l'adulte (épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs). La dose initiale en schizophrénie est de 1,5 mg DIE, et la dose cible recommandée varie entre 1,5 à 6 mg DIE.²

Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La cariprazine présente une activité agoniste partiel pour les récepteurs D₂, D₃ et 5-HT_{1A}. Une affinité plus faible pour les récepteurs 5-HT_{2A} (antagoniste) comparativement à la plupart des autres antipsychotiques atypiques a aussi été observée, de même qu'une affinité relativement élevée (antagoniste) pour les récepteurs α_{1B} et une affinité faible (antagoniste) pour les récepteurs H₁.^{3,4,5} La cariprazine se différencie des autres antipsychotiques par son affinité élevée pour les récepteurs dopaminergiques D₃ (supérieure à son affinité pour les récepteurs D₂, notamment à faible dose, surpassant même celle de la dopamine).^{4,5} Le réel avantage clinique de l'affinité élevée de cette molécule pour les récepteurs D₃ reste à déterminer, mais pourrait **théoriquement** contribuer à l'amélioration des symptômes cognitifs et négatifs^a de la schizophrénie.^{4,5}

La cariprazine a une demi-vie de 2 à 4 jours et un de ses métabolites actifs (didesméthyle cariprazine), de 1 à 3 semaines.^{4,5} Par conséquent, en présence d'inobservance au traitement, cela peut être avantageux. Par contre, la réponse au traitement et l'apparition des effets indésirables peuvent survenir tardivement.^{4,5}

Études - Données à court terme

L'efficacité à court terme de la cariprazine chez les adultes présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie a été démontrée dans trois essais contre placebo, randomisés et à double insu, d'une durée de six semaines. Ces essais cliniques n'ont cependant pas permis d'évaluer l'effet de la cariprazine sur les symptômes négatifs prédominants.

- Étude regroupant 732 patients, dont 64% ont terminé l'étude, et où de la cariprazine à 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg/jour fut administrée.⁶ Une amélioration comparativement au placebo des scores PANSS^b (Δ moy. MC) respectivement de -7,6, -8,8 et -10,4 ($p \leq 0,001$) fut observée, de même qu'une amélioration statistiquement significative du score CGI-S^c pour les trois doses étudiées de cariprazine.⁶
- Étude regroupant 617 patients, dont 67 % ont terminé l'étude, sous cariprazine 3 mg ou 6 mg/jour.⁷ Une amélioration comparativement au placebo des scores PANSS^b (Δ moy. MC) de respectivement -6 (IC à 95 % : -10,1 à -1,9; p ajusté = 0,0044) et -8,8 (IC à 95 % : -12,9 à -4,7; p ajusté < 0,0001) fut démontrée.⁷ Une amélioration du score CGI-S^c (Δ moy. MC) pour les deux doses étudiées, soit respectivement -0,4 (IC à 95 % : -0,6 à -0,2 ; p ajusté = 0,0044) et -0,5 (IC à 95 % : -0,7 à -0,3 ; p

ajusté < 0,0001)⁷ fut également observée.

- Étude regroupant 446 patients, dont 60,5 % ont terminé l'étude. Les patients ont reçu des doses de cariprazine variant de 3 à 6 mg/jour ou de 6 à 9 mg/jour.⁸ Une amélioration des scores PANSS^b (Δ moy. MC) de respectivement -6,8 ($p = 0,003$) et -9,9 ($p < 0,001$) et une amélioration du score CGI-S^c de -0,3 ($p = 0,012$) et -0,5 ($p < 0,001$) fut obtenue.⁸

Étude - Données à long terme

- L'efficacité à long terme a été étudiée lors d'un essai randomisé multicentrique, mais n'a pas été clairement démontrée (durée totale de l'étude jusqu'à 97 semaines). L'essai débutait par une phase de 20 semaines en devis ouvert suivie d'une phase en double insu variant de 26 à 72 semaines.⁹ Un taux de rechute inférieur chez les patients sous cariprazine (24,8 %) comparativement au placebo (47,5%) a été obtenu.⁹

Il est possible que pour les patients qui utilisaient la cariprazine durant la phase en devis ouvert et qui utilisaient, par la suite, le placebo durant la phase en double insu, l'effet résiduel de la cariprazine (long temps de demi-vie) reçue durant la phase en devis ouvert influence les résultats, notamment le taux de rechute plus faible durant le premier mois sous placebo.

Également, une grande proportion d'abandon limite la généralisation des résultats (seulement 264 patients ont complété l'étude ouverte et 200 patients seulement ont été éligibles à la phase en double insu).⁹

Étude sur les symptômes négatifs prédominants

- Un essai randomisé contrôlé, en double insu, chez 461 patients a comparé la cariprazine à la rispéridone pour le traitement des symptômes négatifs prédominants en schizophrénie durant 26 semaines.¹⁰ Les patients sous cariprazine ont eu une réduction supérieure à la rispéridone de leur score PANSS-FSNS (factor score for negative symptoms) à la semaine 26, soit une différence de -1,46 (Δ moy. MC) (IC à 95 % : -2,39 à -0,53 ; $p = 0,0022$) et une amélioration supérieure de leur score au *Personal and Social Performance* (Δ moy. MC) soit une différence de +4,63 ($p < 0,0001$).¹⁰

L'INESSS considère comme **non cliniquement significative** la différence moyenne des moindres carrés (-1.46) obtenue en comparant les variations moyennes des moindres carrés du score PANSS-FSNS de la cariprazine et de la rispéridone, entre le début de l'étude et la semaine 26. En effet, certains auteurs ont suggéré qu'une différence minimale de -1.5 point devrait être obtenue pour avoir une « différence minimale cliniquement importante ». ^{11,12} Quant à l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ¹³, on considère que « la différence minimale importante pour montrer un effet clinique est incertaine (pour les scores des symptômes négatifs). » Par contre, certains auteurs s'appuient sur cette étude, entre autres, pour recommander l'utilisation de la cariprazine en première ligne dans le traitement des symptômes négatifs prédominants en schizophrénie. ¹⁴

En ce qui concerne le comparateur utilisé dans cette étude, tel que souligné par l'ACMTS, l'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes négatifs prédominants n'est pas démontrée. ¹³ Il est donc difficile de savoir si la cariprazine est vraiment plus efficace contre les symptômes négatifs prédominants comparativement à la rispéridone.

Quant à l'Association européenne de psychiatrie¹⁵ (EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia), ces experts ne font pas de recommandations favorisant un antipsychotique atypique spécifique pour le traitement des symptômes négatifs prédominants ou persistants. Les auteurs reconnaissent par contre que les résultats jusqu'à maintenant obtenus avec la cariprazine sont prometteurs.

Donc, davantage de données sont nécessaires pour établir l'efficacité de la cariprazine dans le traitement des symptômes négatifs prédominants ou persistants.

Comparaison indirecte -Traitement de maintien de la schizophrénie

Schneider-Thoma et coll. ont réalisé une méta-analyse en réseau rassemblant 18 152 participants. Une différence claire d'efficacité entre les antipsychotiques pour la prévention des rechutes **n'a pu être** démontrée. Quant à la cariprazine, elle diminuerait les rechutes comparativement au placebo.¹⁶

Innocuité

Basée surtout sur les études à court terme, l'insomnie, l'acathésie et les céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment cités. La cariprazine a aussi été associée à un faible gain de poids. Bien qu'aucune conclusion définitive concernant les différences entre l'aripiprazole, le brexpiprazole et la cariprazine ne puisse être tirée et qu'une comparaison directe dans des études est nécessaire, l'aripiprazole et la cariprazine diminueraient la prolactine davantage mais causeraient plus d'acathésie comparativement au brexpiprazole. Ce dernier étant associé à un risque plus élevé de gain de poids.^{4,5,6,7,8,17}

Remboursement par les assureurs publics

Les assureurs publics des différentes provinces canadiennes ne remboursent pas le produit. Le Québec fait exception à la règle : pour le traitement de la schizophrénie, la cariprazine est payée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) de façon conditionnelle comme médicament d'exception.¹² Le prix coûtant pour 30 gélules est de 152 \$, et ce, peu importe la force. L'ACMTS a reconduit, en août 2023, sa recommandation de ne pas rembourser la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie.¹³

Notre avis

En conclusion, la cariprazine est certes une nouvelle option de traitement pour diminuer les symptômes de la schizophrénie et présente un mécanisme d'action singulier et une **innocuité favorable**, au moins à court terme, mais elle est relativement onéreuse.

Cette molécule ne nous semble donc pas un traitement de première intention, étant donné son efficacité relativement similaire aux autres antipsychotiques, notamment à court terme.

Plus d'études sont requises pour justifier une utilisation prioritaire de la cariprazine comparativement aux autres antipsychotiques dans le traitement des **symptômes négatifs prédominants** de certains patients. Elle demeure toutefois une option à envisager chez ceux-ci lorsque d'autres essais pharmacologiques n'ont pas été concluants. Il est également primordial d'étudier l'impact de ce médicament sur la **qualité de vie**, de même que son effet dans le traitement des **symptômes cognitifs**.

Pour ce qui est de l'**efficacité à long terme**, selon des données limitées, la cariprazine préviendrait les rechutes comparativement au placebo et permettrait de maintenir la rémission. Davantage d'études au long cours sont nécessaires.

^a **Symptômes positifs** : ex. : idées délirantes, hallucinations; **Symptômes négatifs** : ex. : retrait social, émoussement affectif.

^b **PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)** : Échelle utilisée pour évaluer la symptomatologie psychotique organisée en trois échelles : symptômes positifs, symptômes négatifs et la psychopathologie générale. Les symptômes évalués touchent, entre autres, les symptômes positifs, négatifs, cognitifs et affectifs.

^c **CGI (Clinical Global Impressions)** : Deux composantes : **CGI-Severity** : évalue la gravité de la maladie; **CGI-Improvement** : évalue l'amélioration par rapport au début du traitement.

Références

1. U.S. Food and Drug Administration. VRAYLAR® (cariprazine) capsules, 2022.
2. Santé Canada. VRAYLAR® (cariprazine) gélules, 2022.
3. Tarzian M, Ndrio M, Kaja S, et coll. Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy. *Cureus*. 2023;15(5): e39309.
4. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectrums*. 2016;21(2):123–7.
5. Cambridge University Press. Cariprazine. *Prescriber's Guide*. 2020;137–46.
6. Durgam S, Starace A, Li D, et coll. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophrenia Research*. 2014;152(2–3):450–7.
7. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et coll. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(12): e1574-82.
8. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et coll. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35(4):367–73.
9. Durgam S, Earley W, Li R, et coll. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016;176(2-3):264-71.
10. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et coll. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10074):1103–13.
11. Czobor P, Sebe B, Acsai K, et coll. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post-hoc analyses of a phase III clinical trial. *Front Psychiatry* 2022;13:816339.
12. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Avis au ministre sur Vraylar® (Schizophrénie). Québec: Gouvernement du Québec; 2022.
13. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS : Cariprazine (Vraylar®). *Revue canadienne des technologies de la santé*. 2023;3(2).
14. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; Volume 15:1525–35.
15. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, et coll. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry* 2021;64(1):1-15.
16. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et coll. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;399(10327):824-36.
17. Keks N, Hope J, Schwartz D, et coll. Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia. *CNS Drugs*. 2020;34(5):473–507.

Cariprazine in the Treatment of Schizophrenia in Adults

Brahim Bourbia, pharmacy student. Reviewed by: Josée Mainville, B. Pharm.

Cariprazine (Vraylar®) is a relatively new third-generation atypical antipsychotic on the market. It received approval from the FDA in 2015¹ and gained approval from Health Canada in April 2022². This medication is indicated for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder in adults (acute management of maniac, mixed, or depressive episodes). The initial dose for schizophrenia is 1.5 mg once daily, with recommended target dose ranging from 1.5 to 6 mg once daily.²

Mechanism of Action and Pharmacokinetics

Cariprazine acts as a partial agonist for D₂, D₃, and 5-HT_{1A} receptors. It has a lower affinity for 5-HT_{2A} receptors (antagonist) compared to most other atypical antipsychotics, as well as a relatively high affinity (antagonist) for α_{1B} receptors and a low affinity (antagonist) for H₁ receptors.^{3,4,5} Cariprazine distinguishes itself from other antipsychotics by exhibiting a notably high affinity for dopaminergic D₃ receptors (surpassing its affinity for D₂ receptors, particularly at lower doses, and even exceeding that of dopamine itself).^{4,5} While the clinical implications of this molecule's elevated affinity for D₃ receptors are still under investigation, there is a **theoretical** possibility that it could play a role in enhancing cognitive and negative symptoms in schizophrenia.^{4,5}

Cariprazine exhibits a half-life ranging from 2 to 4 days, and one of its active metabolites (didesmethyl cariprazine) possesses a half-life of 1 to 3 weeks.^{4,5} This extended half-life can be advantageous in situations of treatment non-adherence. However, it's essential to note that the onset of treatment response and potential side effects may be delayed due to the pharmacokinetic characteristics of the medication.^{4,5}

Clinical Trials - Short-Term Data

The short-term efficacy of cariprazine in adults with acute exacerbation of schizophrenia has been demonstrated in three randomized, double-blind, placebo-controlled trials lasting six weeks each. However, these clinical trials did not allow for the assessment of cariprazine's effect on predominant negative symptoms.

- In a study randomizing 732 patients, where 64% successfully completed the trial, cariprazine was administered at daily doses of 1.5 mg, 3 mg, and 4.5 mg.⁶ The results revealed a significant improvement in PANSS^b scores (least squares mean difference) of -7.6, -8.8, and -10.4, respectively, compared to the placebo ($p \leq 0.001$). Additionally, all three doses of cariprazine showed a positive impact on CGI-S^c scores.⁶
- In a study randomizing 617 patients, where 67% successfully completed the trial and received cariprazine at doses of 3 mg or 6 mg per day, significant improvements compared to placebo in PANSS^b scores (least squares mean difference) of -6 (95% CI: -10.1 to -1.9; adjusted $p = 0.0044$) for the 3 mg dose and -8.8 (95% CI: -12.9 to -4.7; adjusted $p < 0.0001$) for the 6 mg dose, were demonstrated respectively.⁷ Additionally, both doses exhibited improvement in CGI-S^c scores (least squares mean difference) of -0.4 (95% CI: -0.6 to -0.2; adjusted $p = 0.0044$) and -0.5 (95% CI: -0.7 to -0.3; adjusted $p < 0.0001$), respectively.⁷

- In a study randomizing 446 patients, with a completion rate of 60.5%, doses of cariprazine ranging from 3 to 6 mg per day or from 6 to 9 mg per day were administered.⁸ Improvement in PANSS^b scores (least squares mean difference) of -6.8 ($p = 0.003$) and -9.9 ($p < 0.001$) and an improvement in CGI-S^c scores (least squares mean difference) of -0.3 ($p = 0.012$) and -0.5 ($p < 0.001$) were observed.⁸

Clinical Trial - Long-Term Data

- The long-term efficacy (total duration of study up to 97 weeks) was evaluated in a multicenter randomized trial, but was not clearly demonstrated. The trial began with a 20-week open-label phase followed by a double-blind phase ranging from 26 to 72 weeks.⁹ A lower relapse rate was observed in patients on cariprazine (24.8%) compared to the placebo (47.5%).⁹

Patients who transitioned from cariprazine in the open-label phase to a placebo during the double-blind phase may experience an influence from the residual effects of cariprazine, attributable to its extended half-life. This potential influence could explain the observed lower relapse rate during the initial month under placebo.

Additionally, a significant proportion of dropouts limits the generalization of results (only 264 patients completed the open-label phase, and only 200 patients were eligible for the double-blind phase).⁹

Clinical Trial on Predominant Negative Symptoms

- In a 26-week double-blind, controlled, randomized trial involving 461 patients, cariprazine was compared to risperidone for the treatment of predominant negative symptoms in schizophrenia.¹⁰ Patients receiving cariprazine exhibited a greater reduction in their PANSS-FSNS (factor score for negative symptoms) at week 26 compared to those on risperidone, showing a difference of -1.46 (least squares mean difference) (95% CI: -2.39 to -0.53; $p = 0.0022$). Furthermore, they demonstrated a superior improvement in their Personal and Social Performance score (least squares mean difference) with a difference of +4.63 ($p < 0.0001$).¹⁰

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) considers the least-squares mean difference (-1.46) obtained by comparing the least-squares mean changes in the PANSS-FSNS score of cariprazine and risperidone, from baseline to week 26, to be non-clinically significant. Indeed, some authors have suggested that a minimum difference of -1.5 points should be obtained to have a *minimal clinically important difference*.^{11,12} For the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),¹³ the *minimal important difference* for the mean difference is considered as uncertain, as the value for showing a clinical effect is unknown (for negative symptoms scores). Despite this uncertainty, some authors, drawing on this study among others, recommend the use of cariprazine as a first-line treatment for predominant negative symptoms in schizophrenia.¹⁴

Regarding the chosen comparator in this study, as highlighted CADTH, the efficacy of risperidone in addressing predominant negative symptoms lacks demonstrated evidence.¹³ It is therefore challenging to determine whether cariprazine is more effective in treating predominant negative symptoms compared to risperidone.

As for the European Psychiatric Association ¹⁵ (EPA guidance on the treatment of negative symptoms in schizophrenia), experts refrain from offering recommendations favoring a specific atypical antipsychotic for the treatment of predominant or persistent negative symptoms. Nevertheless, the authors acknowledge the promising nature of the results obtained with cariprazine thus far.

Therefore, additional data are needed to establish the effectiveness of cariprazine in the treatment of predominant or persistent negative symptoms.

Indirect Comparison - Maintenance Treatment of Schizophrenia

Schneider-Thoma *et al.* conducted a network meta-analysis which includes 18,152 participants. The analysis **did not** demonstrate a clear difference in efficacy between various antipsychotics for preventing relapses. As for cariprazine, it appears to reduce relapses compared to placebo.¹⁶

Safety

Primarily based on short-term studies, the most frequently cited adverse effects of cariprazine include insomnia, akathisia, and headaches. Cariprazine has also been linked to a modest weight gain. While definitive conclusions about the distinctions between aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine cannot be drawn solely from these short-term studies, and direct comparative studies are needed, current data suggest that compared to brexpiprazole, aripiprazole and cariprazine exhibit higher reductions in prolactin and an increased occurrence of akathisia. Conversely, brexpiprazole is associated with a higher risk of weight gain.^{4,5,6,7,8,17}

Reimbursement by Public Insurers

Cariprazine is not reimbursed by public insurers of different Canadian provinces, except for Quebec, where it receives conditional coverage from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) as an exceptional medication for the treatment of schizophrenia.¹² The cost for a 30-capsule supply is \$152, regardless of the dosage strength. In August 2023, CADTH reaffirmed its recommendation against reimbursing cariprazine for the treatment of schizophrenia.¹³

Our Opinion

In conclusion, cariprazine emerges as a novel treatment option for alleviating symptoms of schizophrenia, offering a unique mechanism of action and demonstrating **favourable safety profiles**, particularly in the short term. However, it is relatively expensive.

Hence, considering its comparable efficacy to other antipsychotics, particularly in the short term, cariprazine does not appear to be a first-line treatment option.

Additional studies are necessary to provide a basis for prioritizing the utilization of cariprazine over other antipsychotics, specifically in addressing **predominant negative symptoms** in certain patient groups. Nonetheless, it remains a viable option for consideration in instances where previous pharmacological trials have not yielded conclusive results. It is also crucial to study the impact of this medication on **quality of life** as well as its effect in treating **cognitive symptoms**.

Regarding **long-term efficacy**, limited available data suggest that cariprazine appears to be effective in preventing relapses and supporting maintenance of remission compared to placebo. Additional long-term studies are needed.

^a **Positive Symptoms:** e.g., delusional ideas, hallucinations; **Negative Symptoms:** e.g., social withdrawal, affective flattening.

^b **PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale):** A scale used to assess psychotic symptoms organized into three scales: positive symptoms, negative symptoms, and general psychopathology. Evaluated symptoms include positive, negative, cognitive, and affective symptoms, among others.

^c **CGI (Clinical Global Impressions):** Two components: **CGI-Severity** assesses the severity of the illness; **CGI-Improvement** assesses improvement compared to the beginning of treatment.

References

1. U.S. Food and Drug Administration. VRAYLAR® (cariprazine) capsules, 2022.
2. Health Canada. VRAYLAR® (cariprazine) capsules, 2022.
3. Tarzian M, Ndrio M, Kaja S, et al. Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy. *Cureus*. 2023;15(5): e39309.
4. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectrums*. 2016;21(2):123–7.
5. Cambridge University Press. Cariprazine. *Prescriber's Guide*. 2020;137–46.
6. 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 Research*. 2014;152(2–3):450–7.
7. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(12): e1574-82.
8. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35(4):367–73.
9. 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. *Schizophr Res* 2016;176(2-3):264-71.
10. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10074):1103–13.
11. Czobor P, Sebe B, Acsai K, et al. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post-hoc analyses of a phase III clinical trial. *Front Psychiatry* 2022;13:816339.
12. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Avis au ministre sur Vraylar® (Schizophrénie). Québec: Gouvernement du Québec; 2022.
13. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation : Cariprazine (Vraylar). *Canadian Journal of Health Technologies*. 2023;3(2).
14. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; Volume 15:1525–35.
15. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry* 2021;64(1):1-15.
16. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;399(10327):824-36.
17. Keks N, Hope J, Schwartz D, et al. Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia. *CNS Drugs*. 2020;34(5):473–507.