



Pr REXULTI^{MD} est indiqué en appoint à des antidépresseurs pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez les adultes ayant obtenu une réponse inadéquate aux traitements antérieurs avec des antidépresseurs prescrits pour l'épisode dépressif en cours³.

ARTICLE DE RECHERCHE

Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: A phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants

Michael E. Thase, M.D.; James M. Youakim, M.D.; Aleksandar Skuban, M.D.; Mary Hobart, Ph. D.; Carole Augustine, M.A.; Peter Zhang, Ph. D.; Robert D. McQuade, Ph. D.; William H. Carson, M.D.; Margaretta Nyilas, M.D.; Raymond Sanchez, M.D. et Hans Eriksson, M.D.⁴

Options unquotidiennes simples en matière de schémas posologiques pour vos patients

Posologie recommandée avec un schéma d'ajustement flexible³

Option A

1. Instaurer avec



1 semaine



1 semaine

2. Atteindre la dose recommandée/ Dose maximale de



Option B

1. Instaurer avec



1 semaine

2. Atteindre la dose recommandée/ Dose maximale de



D'après la monographie de produit

REXULTI^{MD} se prend par voie orale, avec ou sans aliments.

- Les augmentations de la dose doivent être effectuées à 1 semaine d'intervalle, selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament. Il faut réévaluer périodiquement s'il convient de poursuivre le traitement et si sa posologie est appropriée.
- On ignore la durée requise du traitement d'appoint par REXULTI. Lorsque REXULTI est prescrit en association avec des antidépresseurs pour traiter un TDM, ce doit être pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée.

Veuillez consulter la monographie pour obtenir des renseignements complets sur la posologie.

► Renseignements importants sur l'innocuité

Utilisation clinique :

Lorsqu'il considère le recours à REXULTI à titre de traitement d'appoint, le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées aux antipsychotiques, qui constituent la classe de médicaments à laquelle REXULTI appartient. Les préoccupations relatives à l'innocuité de cette classe de médicaments comprennent : le gain pondéral; l'hyperlipidémie; l'hyperglycémie; la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques. REXULTI ne devrait être prescrit à des patients atteints de TDM que par des cliniciens qui ont de l'expérience dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité associés à cette classe de médicament et qui en connaissent l'importance.

L'efficacité et l'innocuité de REXULTI dans le traitement d'appoint du TDM ont été démontrées lors d'essais contrôlés par placebo de 6 semaines menés à double insu chez des patients adultes. On ignore donc la durée requise du traitement d'appoint par REXULTI. Lorsque REXULTI est prescrit en association avec des antidépresseurs pour traiter un TDM, ce doit être pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée. On ignore si l'efficacité de ce produit dans le cadre du traitement d'appoint est attribuable à REXULTI seulement ou si elle est le résultat du traitement d'appoint à un antidépresseur.

- L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été évaluées de manière systématique chez les patients de 65 ans et plus atteints de TDM. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés.
- REXULTI n'est pas indiqué chez les enfants (de moins de 18 ans) et n'est pas recommandé chez ces derniers.

► Objectif

Évaluer l'efficacité ainsi que les profils d'innocuité et de tolérabilité de ^{Pr}REXULTI^{MD} pris en dose fixe de 2 mg/jour dans le traitement d'appoint du TDM, chez des patients dont la réponse aux antidépresseurs était inadéquate^{4*}.

De 1 à 4 semaines

SÉLECTION

Critères d'admissibilité³

- Patients adultes
- TDM (critères du DSM-IV-TR), avec ou sans symptômes d'anxiété
- Réponse inadéquate (selon le patient) à 1 à 3 traitements antidépresseurs antérieurs durant l'épisode en cours

8 semaines

PÉRIODE PROSPECTIVE (À SIMPLE INSU)

Antidépresseur + placebo

- Antidépresseurs utilisés durant la phase de traitement prospectif :
 - Escitalopram
 - Paroxétine CR
 - Duloxétine
 - Fluoxétine
 - Sertraline
 - Venlafaxine XR
- Réponse inadéquate à un traitement antidépresseur prospectif de 8 semaines, définie par :
 - Amélioration < 50 % du score HAMD-17 par rapport au départ et score HAMD-17 ≥ 14 à la 8^e semaine
 - Score CGI-I ≥ 3 à la 8^e semaine

Les patients avaient obtenu une réponse inadéquate à divers traitements antidépresseurs avant la répartition aléatoire³

► Quelques caractéristiques démographiques initiales⁴

	Antidépresseur + REXULTI (n = 188)	Antidépresseur + placebo (n = 191)
Âge (moyenne)	44,1 ans	45,2 ans
% de femmes	69,1 %	71,7 %
Ancienneté de l'épisode en cours	13,5 mois	13,7 mois
Survenue récurrente d'épisodes	88,8 %	89,5 %
Nombre d'épisodes au cours de la vie	3,8	3,8
Score MADRS total	26,6	27,1
Score SDS moyen	6,0	6,3

Un traitement d'appoint du trouble dépressif majeur ayant démontré son efficacité

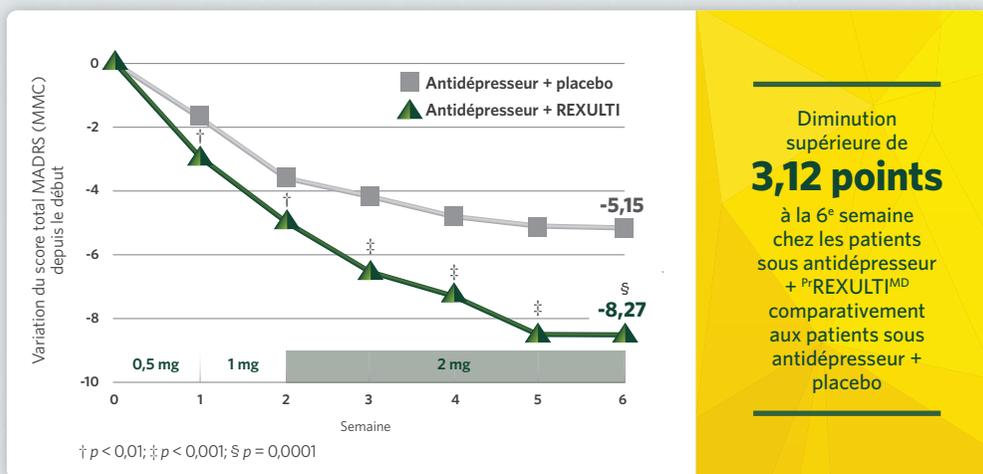
▶ **Étude avec répartition aléatoire à double insu, portant sur l'emploi de doses fixes pendant 6 semaines chez des patients dont la réponse à un antidépresseur pris seul était inadéquate³**

6 semaines

PÉRIODE DE TRAITEMENT AVEC RÉPARTITION ALÉATOIRE (À DOUBLE INSU)

▶ **Paramètre d'évaluation principal**

Atténuation des symptômes dépressifs mesurés sur l'échelle MADRS à la 6^e semaine (évaluation effectuée par le clinicien)^{3,4}



Diminution
supérieure de
3,12 points
à la 6^e semaine
chez les patients
sous antidépresseur
+ ^{Pr}REXULTI^{MD}
comparativement
aux patients sous
antidépresseur +
placebo

Score total MADRS initial, antidépresseur + placebo : 27,14 (n = 191);
antidépresseur + REXULTI : 26,61 (n = 187)

D'après la monographie de produit et Thase *et al.*
(y compris le supplément)

Les symptômes dépressifs ont été mesurés au moyen du score total à l'échelle MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), un questionnaire de diagnostic clinique administré par un médecin évaluant sur une échelle de 0 à 6 les symptômes du patient à l'égard de 10 items, un score plus élevé indiquant un symptôme plus grave :

- **Tristesse apparente**
- **Tristesse rapportée**
- **Tension intérieure**
- **Diminution du sommeil**
- **Diminution de l'appétit**
- **Difficultés de concentration**
- **Lassitude**
- **Émoussement affectif**
- **Pensées pessimistes**
- **Idées suicidaires**

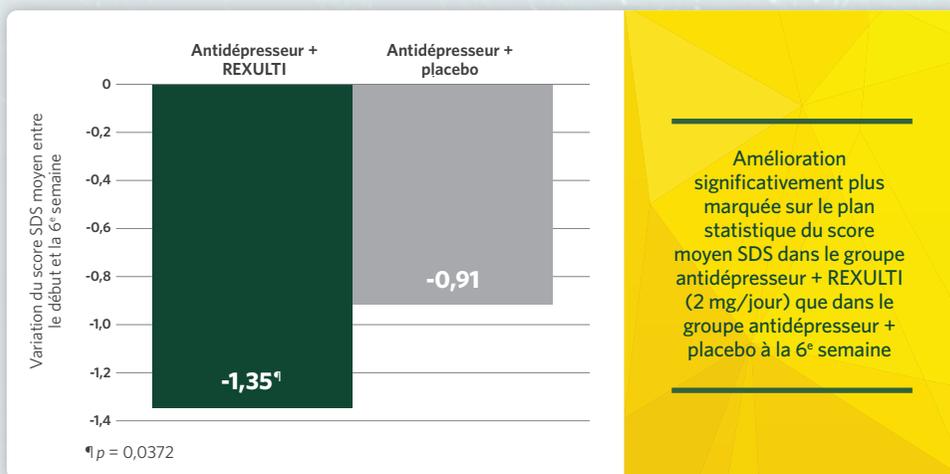
DSM-IV-TR : 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé; CR : à libération contrôlée; XR : à libération prolongée; HAMD-17 : 17-item *Hamilton Depression Rating Scale* (échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton à 17 items); CGI-I : *Clinical Global Impression of Improvement* (impression clinique globale de l'amélioration de la maladie); MADRS : *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg); MMC : moyenne des moindres carrés; SDS : *Sheehan Disability Scale* (échelle d'évaluation de l'incapacité de Sheehan).

* Par définition : amélioration de < 50 % du score HAMD-17 obtenu initialement, score HAMD-17 ≥ 14 à la 8^e semaine et score CGI-I ≥ 3 à la 8^e semaine.

L'efficacité de PrREXULTI^{MD} dans le traitement d'appoint du TDM a été évaluée chez plus de 187 patients³.

► Paramètre secondaire clé

Amélioration démontrée des capacités fonctionnelles à la 6^e semaine^{3,4}



D'après la monographie de produit et Thase *et al.* (matériel supplémentaire)

D'après les scores à l'échelle d'évaluation de l'incapacité de Sheehan (SDS), un outil évaluant l'incapacité fonctionnelle dans trois domaines interdépendants, un score plus élevé indiquant une incapacité plus grande^{3,5}:

• Travail/Études

• Vie sociale

• Vie familiale

L'amélioration dans les domaines de la vie sociale et de la vie familiale était plus marquée chez les patients sous antidépresseur + REXULTI (2 mg/jour) que chez les patients sous antidépresseur + placebo ($p < 0,05$), mais ce n'était pas le cas dans le domaine du travail ou des études.

	Antidépresseur + REXULTI	Antidépresseur + placebo	Valeur de p
Travail/Études	-1,09	-0,90	0,4771
Vie sociale	-1,54	-1,04	0,0323
Vie familiale	-1,33	-0,73	0,0129

D'après Thase *et al.* (matériel supplémentaire)

Profil d'innocuité démontré

► Profil d'innocuité et de tolérabilité³

Les événements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) dans le groupe traité au moyen d'un antidépresseur et de ^{Pi}REXULTI^{MD} (de 1 à 2 mg) ont atteint $\geq 5\%$ et étaient supérieurs à ceux du groupe traité au moyen d'un antidépresseur et d'un placebo au cours des essais cliniques de phase III de courte durée³

	Antidépresseur + REXULTI (mg/jour)		Antidépresseur + placebo (n = 819)
	1 mg (n = 226)	2 mg (n = 380)	
Acathésie	4 %	8 %	3 %
Fatigue	3 %	2 %	1 %
Céphalées	9 %	4 %	6 %
Rhinopharyngite	7 %	3 %	3 %
Agitation	2 %	6 %	1 %
Somnolence	4 %	5 %	1 %
Tremblements	4 %	2 %	1 %
Gain de poids	7 %	7 %	2 %

D'après la monographie de produit

La plupart des cas d'acathésie ont été d'intensité légère ou modérée et, dans les essais à doses fixes, leur intensité dépendait de la dose administrée. Les cas d'arrêt du traitement motivé par une acathésie ont tous été signalés chez des patients qui ont reçu REXULTI (0,3 % dans le groupe antidépresseur + REXULTI à 2 mg/jour).

► Événements indésirables sélectionnés dans les essais cliniques de phase III de courte durée (6 semaines)³

Variation du poids

	Antidépresseur + REXULTI (mg/jour)		Antidépresseur + placebo (n = 819)
	1 mg (n = 225)	2 mg (n = 379)	
Variation moyenne du poids	+1,3 kg	+1,6 kg	+0,3 kg
Incidence des gains de poids $\geq 7\%$	4,9 %	4,5 %	1,8 %

D'après la monographie de produit

Les antipsychotiques ont été associés à des modifications d'ordre métabolique, dont le gain de poids. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence : Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. L'analyse des résultats de 13 études contrôlées par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menées auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients traités. Même si les causes de mortalité étaient variées, la plupart des décès étaient soit d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (p. ex., pneumonie).

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Régulation de la température corporelle
- Risque de chutes et de somnolence
- Contient du lactose
- Hypotension orthostatique
- Risque d'allongement de l'intervalle QT
- Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler tout antécédent d'abus de drogue
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Des cas d'hyperglycémie et d'acidose diabétique ont été signalés
- Gain pondéral
- Dyslipidémie
- Hyperprolactinémie
- Priapisme
- Risque de leucopénie/neutropénie
- Thromboembolie veineuse
- Réactions d'hypersensibilité graves
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Dyskinésie tardive
- Risque de crises d'épilepsie/convulsions
- Risque de suicide
- Risque de comportements compulsifs/troubles du contrôle des impulsions
- Effets indésirables cutanés graves
- Dysphagie
- Ne pas utiliser durant la grossesse ou l'allaitement
- Administrer avec prudence aux patients âgés vu la possibilité d'un risque accru d'événements indésirables cérébrovasculaires potentiellement mortels
- Surveillance et tests de laboratoire : la glycémie, le bilan lipidique à jeun et le poids corporel, de même que la formule sanguine complète, la numération et la formule leucocytaires, le taux de prolactine et la tension artérielle doivent être déterminés au début du traitement et vérifiés périodiquement par la suite.

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de produit au www.rexultimonographie.ca pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document.

Vous pouvez également obtenir la monographie en nous appelant au **1 877 341-9245**.

Passages retenus de l'essai PYXIS

- ▶ Phase prospective pendant laquelle la **réponse à l'antidépresseur prescrit s'est révélée inadéquate**.
- ▶ Évaluation de l'efficacité chez plus de 187 patients répondant aux critères du DSM-IV-TR pour le TDM, présentant ou non des symptômes d'anxiété et ayant obtenu une réponse inadéquate à de 1 à 3 traitements antidépresseurs antérieurs durant l'épisode en cours, ainsi qu'une réponse inadéquate au traitement antidépresseur durant la phase prospective de l'essai.
- ▶ À la 6^e semaine, **diminution significativement plus importante des symptômes dépressifs**, objectivée par le score MADRS total, pendant l'emploi d'un antidépresseur avec PrREXULTI^{MD} (2 mg/jour) que celui d'un antidépresseur avec un placebo.
- ▶ **Amélioration plus marquée des capacités fonctionnelles**, objectivée par le score SDS moyen (paramètre secondaire clé) pendant l'emploi d'un antidépresseur + REXULTI que celui d'un antidépresseur + placebo. Les différences par rapport à l'association antidépresseur + placebo dans le domaine du travail ou des études n'étaient pas statistiquement significatives.

Références : 1. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024;1-47. 2. CANMAT. Données internes. Lettre du CANMAT au CCPP. 3. Monographie de REXULTI. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 4. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: A phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2015a;76(9):1224-1231 (incl. le supplément). 5. Sheehan DV. Sheehan Disability Scale (SDS) - Overview. 1983.



Toutes les marques de commerce suivies des mentions ^{MD} ou ^{MC} sont protégées (déposées ou non) par leurs propriétaires ou concédants de licence. Pour obtenir plus d'information, veuillez visiter le www.otsukacanada-tm-mc.ca.

© Otsuka Canada Pharmaceutique et Lundbeck Canada Inc. Tous droits réservés.

OTS-REX-00104F

