



Consortium canadien
**d'intervention précoce
pour la psychose**

**Quelle est la place des options
pharmacothérapeutiques dans nos
algorithmes de traitement des premiers
épisodes psychotiques?**



Howard Margolese, MDCM, M. Sc., FRCPC

Professeur agrégé, Université McGill, Montréal (QC)

Directeur, Programme d'évaluation et de prévention de la psychose, PEPP-MUHC

Président, CCIPP

Montréal (Québec)

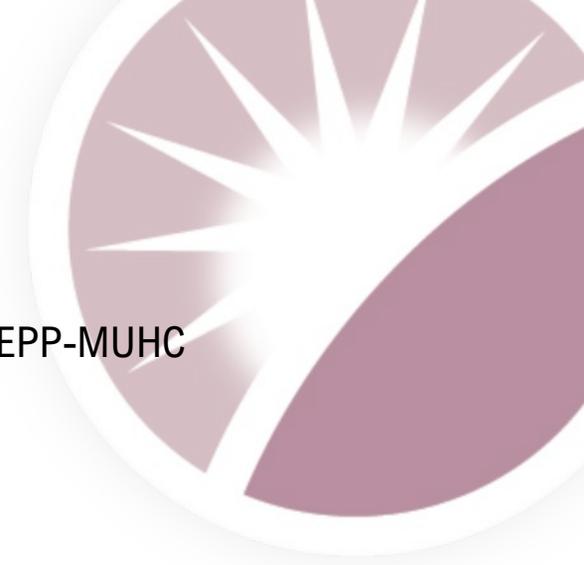


Jason Morrison, M.D., M. Sc., FRCPC

Professeur agrégé, Université Dalhousie

Directeur, Programme de détection précoce de la psychose de la Nouvelle-Écosse

Halifax (Nouvelle-Écosse)



Divulcation d'intérêts

Dr Howard Margolese :

1. Membre de comités consultatifs ou de bureaux des conférenciers : Abbvie, Bausch Health, BI, HLS, Janssen, Newron, Otsuka, Lundbeck, Teva;
2. Subventions, recherche ou études cliniques : AIFred, Fondation HGM, SyneuRx.

Dr Jason Morrison :

Aucun



Objectifs d'apprentissage

Après avoir pris part à cette session, les participants seront mieux à même de faire ce qui suit :

- Évaluer les nouvelles options pharmacothérapeutiques actuellement offertes au Canada ou sur le point de l'être;
- Comprendre la place de ces options thérapeutiques parmi les options actuellement offerte pour nos patients avec premier épisode et psychose précoce;
- Appliquer une approche algorithmique aux traitements pharmacothérapeutiques.



Interactivité

Lorsque tous les nouveaux médicaments seront disponibles (incluant Cobenfy, cariprazine, rispéridone SC et aripiprazole tous les deux mois), quand devrez-vous alors envisager la clozapine?

- a. Après avoir essayé au moins un médicament de chaque classe avec un mode d'action différent (c.-à-d. un de chaque « génération » d'antipsychotiques);
- b. Après au moins un médicament de deuxième et de troisième génération ou 2 échecs;
- c. Après 2 échecs ou plus à dose adéquate, d'une durée adéquate, dont au moins un APAP (injectable à longue action);
- d. La clozapine n'est pas indiquée chez les patients atteints de psychose précoce.



Un mot sur la nomenclature des médicaments

Il n'y a pas de consensus mondial sur la nomenclature des médicaments psychotropes utilisés pour la schizophrénie et le trouble bipolaire

Exemples	Chlorpromazine, Halopéridol, Perphénazine	Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone	Aripiprazole, Brexpiprazole, Cariprazine
Première utilisation	Années 50	Années 80	Années 2000
Typicalité/temporalité	Typique/conventionnelle	Atypique	Atypique
Génération	1 ^{re} génération	2 ^e génération	3 ^e génération
Nomenclature basée sur la neuroscience (cible pharmacologique/ mode d'action)	Exemple : Halopéridol Cible : DA Mode d'action : Antagoniste	Exemple : Olanzapine Cible : DA et 5HT Mode d'action : Antagoniste	Exemple : Aripiprazole Cible : DA et 5HT Mode d'action : Agoniste partiel et antagoniste

5HT : sérotonine; DA : dopamine

D'après King C, et al. *J Psychiatry Neurosci.* 2002; 27(3):168-75; Seifert R, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393(8):1331-9.



Un mot sur la nomenclature des médicaments

Il n'y a pas de consensus mondial sur la nomenclature des médicaments psychotropes utilisés pour la schizophrénie et le trouble bipolaire

Exemples	Chlorpromazine, Halopéridol, Perphénazine	Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone	Aripiprazole, Brexpiprazole, Cariprazine
Première utilisation	Années 50	Années 80	Années 2000
Typicalité/temporalité	Typique/conventionnelle	Atypique	Atypique
Tout au long de cette présentation, nous référerons aux différents agents par leur génération.			3 ^e génération
Nomenclature basée sur la neuroscience (cible pharmacologique/ mode d'action)	Exemple : Halopéridol Cible : DA Mode d'action : Antagoniste	Exemple : Olanzapine Cible : DA et 5HT Mode d'action : Antagoniste	Exemple : Aripiprazole Cible : DA et 5HT Mode d'action : Agoniste partiel et antagoniste

5HT : sérotonine; DA : dopamine

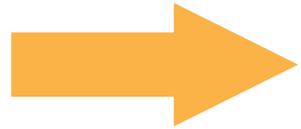
D'après King C, et al. *J Psychiatry Neurosci.* 2002; 27(3):168-75; Seifert R, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393(8):1331-9.



L'évolution des antipsychotiques

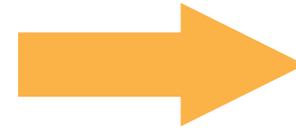
1^{re} génération (années 50 et 60)

Chlorpromazine
Fluphénazine
Halopéridol
Loxapine
Perphénazine
Thioradizine



2^e génération (années 70 à 2000)

Asénapine
Clozapine
Lurasidone
Olanzapine
Palipéridone
Quétiapine
Rispéridone
Ziprasidone



3^e génération (années 2000 à 2020)

Aripiprazole
Brexpiprazole
Cariprazine

Comparativement à la 1^{re} génération¹⁻³ :

- ↑ Efficacité pour certains, mais pas tous les agents
- ↓ Risque de SEP
- ↑ Meilleure qualité de vie pour certains
- ↑ **probabilité d'effets secondaires métaboliques**

Comparativement à la 2^e génération^{4,5} :

- ↑ Efficacité pour les symptômes négatifs et cognitifs
- ↓ Risque/sévérité des effets secondaires métaboliques
- ↑ **Risque d'acathisie**

* La cariprazine est un agent expérimental étudié par Santé Canada.

Davis JM, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:553-64; 2. Leucht S, et al. *Lancet*. 2009; 373:31-41; 3. Gründer G, et al. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):717-29.

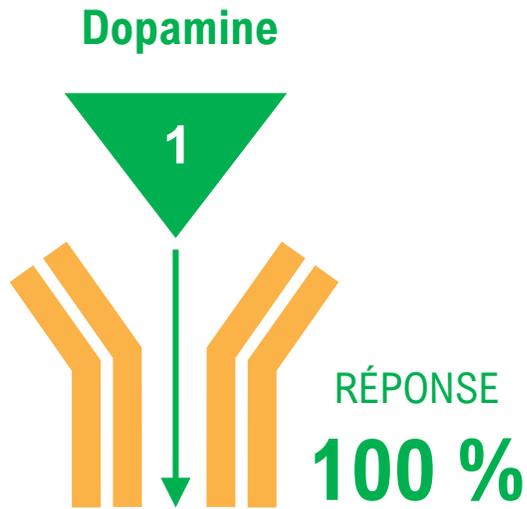
Nouvelles options orales et d'APAP

Nouvelles options orales

1. Cariprazine (Vraylar)
Déjà disponible, mais pas encore très utilisée en raison des délais de remboursement;
2. Xanomeline/trospium (Cobenfy)
Disponible aux États-Unis et possiblement bientôt au Canada (pas encore d'échéancier);
3. Agonistes du TAAR 1 (*Trace Amine-Associated Receptor 1*)
 - Dans les études de phase 3 pour la schizophrénie, le groupe sous traitement ne s'est pas distingué du groupe placebo;
 - Ne serait pas abordé davantage aujourd'hui.



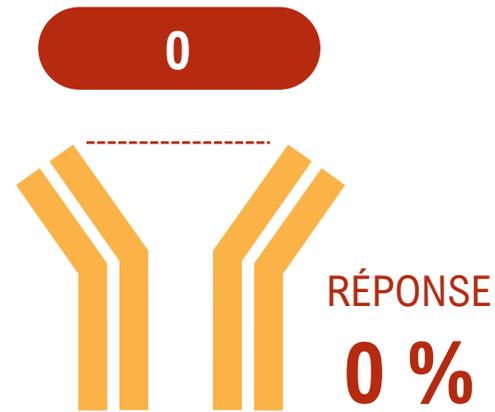
Pharmacologie des antipsychotiques de 3^e génération : Qu'est-ce qu'un agoniste partiel?



L'activité intrinsèque d'un agoniste complet (comme la dopamine) est de **1**
Effet maximal produit (100%) au récepteur

Antipsychotiques de 1^{re} et 2^e générations

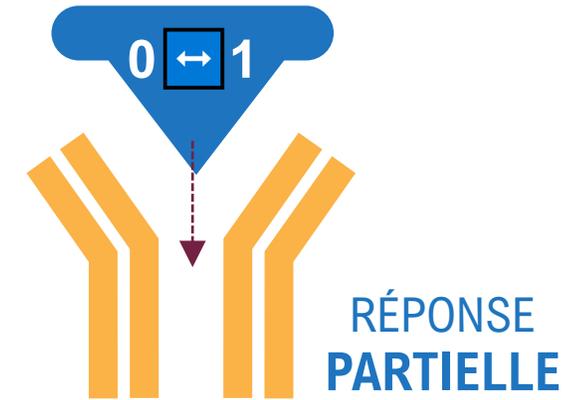
Antagoniste D₂



L'activité intrinsèque des antagonistes est de **0**
Aucun effet produit (0 %) et/ou prévention de tout effet à ce récepteur

Antipsychotiques de 3^e génération

Agoniste partiel D₂

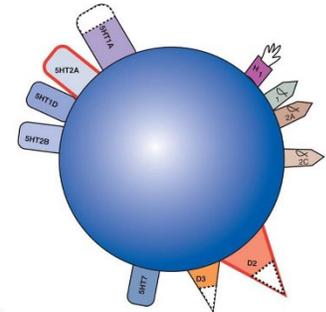


L'activité intrinsèque d'un agoniste partiel est **entre 0 et 1**
Effet partiel produit au récepteur

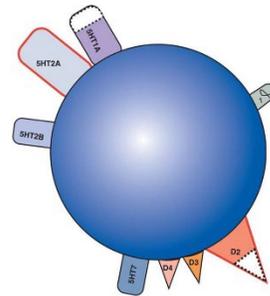
Antipsychotiques de 3^e génération

- Les antipsychotiques de 3^e génération montrent différents profils de liaison et d'affinités aux récepteurs

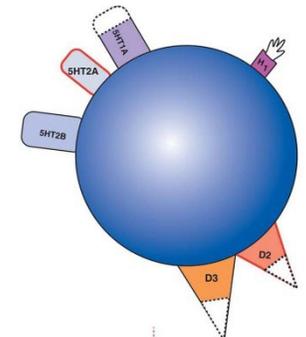
Aripiprazole



Brexpiprazole



Cariprazine*



Similarités et différences des antipsychotiques de 3^e génération Résumé

- L'aripiprazole, le brexpiprazole et la cariprazine* sont tous des agonistes partiels des récepteurs D₂ et D₃;
- Les 3 agents ont des différences et des similarités concernant les affinités de liaison aux récepteurs, incluant :
 - Affinités similaires pour le récepteur D₂
 - Affinités différentes pour le récepteur D₃
 - Affinités similaires pour les récepteurs H₁ et M₁
 - Affinités différentes pour les récepteurs 5HT_{1A} et 5HT_{2A}
- Différents profils de liaison et différentes affinités pour les récepteurs ont potentiellement des implications cliniques importantes en termes d'efficacité et d'effets secondaires potentiels.

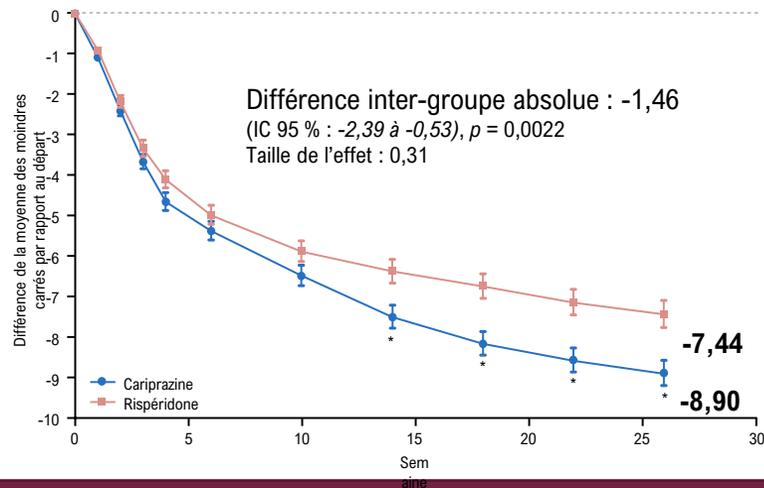
* La cariprazine est un agent expérimental étudié par Santé Canada.



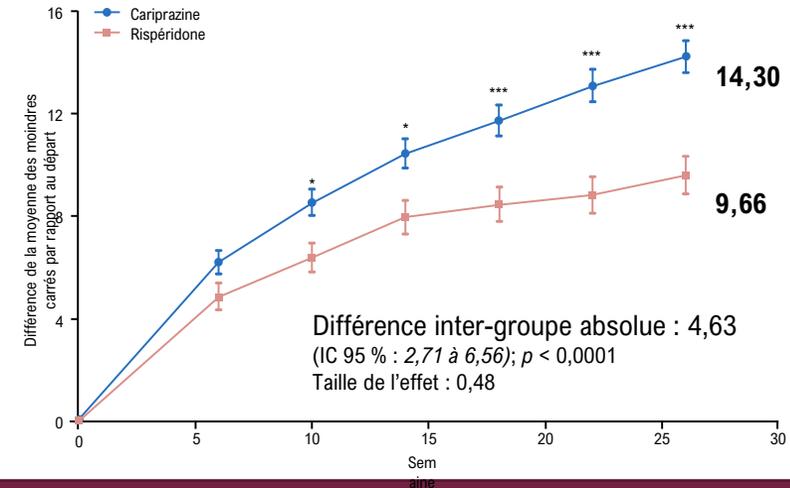
Cariprazine p/r à rispéridone en schizophrénie en présence de symptômes négatifs prédominants : Étude comparative prospective

N = 461 adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de schizophrénie stable à long terme (> 2 ans), en présence de symptômes négatifs prédominants (> 6 mois)

**Variation au PANSS-FSNS
(PANSS Factor Score for Negative Symptoms)**



**Variation du score total au test PSP
(Personal and Social Performance)**



Proportion ayant une réponse au PANSS-FSNS ≥ 20 % du départ à la semaine 26 : 69 % p/r à 58 % ($p = 0,0022$, NNT = 9)

* $p < 0,01$ p/r à rispéridone; *** $p < 0,0001$ p/r à rispéridone

Doses quotidiennes moyennes : Cariprazine 4,2 mg; Rispéridone 3,8 mg; IC : intervalle de confiance; PANSS : positive and negative syndrome scale

Németh G, et al. *Lancet*. 2017; 389(10074):1103-13.



Cariprazine : Indications au Canada

La Cariprazine est un antipsychotique atypique approuvé par Santé Canada en avril 2022 pour traiter :

- Schizophrénie chez les adultes;
- Manie bipolaire : traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes; et
- Dépression bipolaire : traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes.

Résumé de la posologie et de l'administration

Administrer la cariprazine une fois par jour avec ou sans nourriture

	Dose de départ	Dose recommandée
Schizophrénie	1,5 mg chaque jour	1,5 mg à 6 mg par jour
Manie bipolaire 1 (aiguë)	1,5 mg chaque jour	3 mg à 6 mg par jour
Dépression bipolaire 1	1,5 mg chaque jour	1,5 mg ou 3 mg par jour

Schizophrénie et manie bipolaire 1 : La dose peut être augmentée de 1,5 mg à 3 mg au jour 2. Selon la réponse clinique et la tolérabilité, la dose peut être augmentée graduellement par paliers de 1,5 mg ou de 3 mg. Les doses supérieures à 6 mg/jour ne procuraient pas de bienfaits significatifs, mais augmentaient le risque d'effets indésirables liés à la dose. La dose maximale recommandée est de 6 mg/jour.

Dépression bipolaire 1 : Selon la réponse clinique et la tolérabilité, la dose peut être augmentée à 3 mg 1 fois par jour le 15^e jour. La dose maximale recommandée est de 3 mg.



Cobenfy (KarXT)

- Agoniste central M1/M4 (Xanoméline);
- Avec antagoniste périphérique M1/M4 (Trospium);
- Modulateur indirect de la dopamine, de la sérotonine et du glutamate/GABA;
- Antipsychotique de 4^e génération n'agissant pas directement sur la dopamine;
- Mais agit en réduisant la quantité de dopamine atteignant les synapses (retirer votre pied de l'accélérateur de votre voiture au lieu d'appuyer sur les freins);
- Résultats positifs dans les études de phase 3, incluant des études de prolongation à long terme de 52 semaines;
- Approuvé par la FDA en septembre 2024.



Safety and Efficacy of KarXT (Xanomeline–Trospium) in Schizophrenia in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EMERGENT-2 Trial

Christoph U. Correll,¹⁻³ Andrew C. Miller,⁴ Sharon Sawchak,⁴ Inder Kaul,⁴ Steven M. Paul,⁴ Stephen K. Brannan⁴

¹The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY; ²Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁴Karuna Therapeutics, Boston, MA

NEI Congress

Conclusions

- In the phase 3 EMERGENT-2 study, KarXT demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in PANSS total score vs placebo starting at week 2, which was maintained through all time points in the trial
- KarXT also met tested secondary endpoints, demonstrating a statistically significant reduction in both positive and negative symptoms of schizophrenia vs placebo
- Consistent with prior trials, KarXT was generally well tolerated. The most common TEAEs were all mild to moderate in severity and mostly cholinergic in nature
- KarXT was not associated with common problematic side effects of currently available antipsychotics, including somnolence, weight gain, or extrapyramidal symptoms
- KarXT has the potential to be the first in a new class of treatments for patients with schizophrenia based on muscarinic receptor agonism

Reference

1. Brannan SK, et al. *N Engl J Med*. 2021;394(8):717-726.

Disclosures

CLC has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from AbbVie, Acadia, Alkermes, Allergan, Angelini, Aristo Pharma, Boehringer Ingelheim, Cardio Diagnostics, Cerevel, ONX Therapeutics, Compass Pathways, Damitsa, Geddon Richter, Hikma, Holmusk, Intra-Cellular Therapies, Janssen/Johnson & Johnson, Karuna Therapeutics, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, MedinCell, Merck, Mindpax, Mitsubishi Tanabe Pharma, Mylan, Neurocrine Biosciences, Novron, Noven, Otsuka, Pharmabrain, PPD, Recordati, Relmada, Reviva, ROVI, Scijrus, SK Life Science, Sunovion, Sun Pharma, Supernus, Takeda, Teva, and Viatris; provided expert testimony for Janssen and Otsuka; served on a data safety monitoring board for Lundbeck, Relmada, Reviva, ROVI, Supernus, and Teva; has received grant support from Janssen and Takeda; received royalties from UpToDate; and is a stock option holder of Cardio Diagnostics, Mindpax, and LB Pharma. ACM, SS, IK, SMP, and SKB are employees of and hold equity in Karuna Therapeutics.

Acknowledgments

The authors thank Matthew Jacobson, CMPP, and Paula Stuckart of Apollo Medical Communications for medical writing and editorial support, which was funded by Karuna Therapeutics. The EMERGENT-2 study was sponsored by Karuna Therapeutics.

Copies of this poster obtained by QR code are for personal use only and may not be used as a whole or in part without permission from the authors and study sponsor.



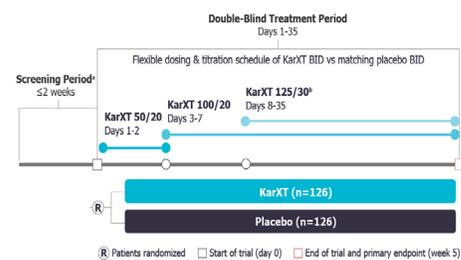
Background

- KarXT combines the dual M₁/M₄ preferring muscarinic receptor agonist xanomeline with the peripherally restricted muscarinic receptor antagonist trospium
- In the 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 EMERGENT-1 trial (NCT03697252), KarXT met the primary endpoint of a significant reduction in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score through week 5 vs placebo, improved other key efficacy measures, and was generally well tolerated¹

Methods

- EMERGENT-2 (NCT04659161) was a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, 5-week trial of KarXT vs placebo (Figure 1)

Figure 1. EMERGENT-2 Trial Design



KarXT dose is expressed as xanomeline/trospium (mg/mg). *Without of prior oral lithium and/or antipsychotics. †Optimal increase in dose based on tolerability determined by a clinician. BID, twice daily.

- Adult patients aged 18-65 years with a confirmed DSM-5 diagnosis of schizophrenia and a recent worsening of psychotic symptoms warranting hospitalization were enrolled
- Eligible patients were randomized 1:1 to KarXT or matched placebo
- Dosing of KarXT (xanomeline/trospium) started at 50 mg/20 mg twice daily (BID) and increased to a maximum dose of 125 mg/30 mg BID
- Primary efficacy endpoint: change from baseline to week 5 in PANSS total score compared with placebo
- Secondary efficacy endpoints: change from baseline to week 5 in PANSS positive subscale, PANSS negative subscale, and PANSS Marder negative factor subscale scores; Clinical Global Impression–Severity (CGI-S) score at week 5; and percentage of PANSS responders at week 5²

Statistical Analyses

- Efficacy analyses were performed in the modified intent-to-treat population, defined as all randomized patients who received ≥1 dose of study medication, had a baseline PANSS assessment, and had ≥1 postbaseline PANSS assessment
- Safety analyses were performed in the safety population, defined as all patients who received ≥1 dose of study drug

*Analysis is ongoing and results to be presented at a future meeting.

Results

- A total of 252 patients at 22 study sites in the United States were enrolled
- There were no meaningful differences in baseline demographics and characteristics between treatment groups (Table 1)

Table 1. Baseline Demographics and Characteristics (ITT Population)

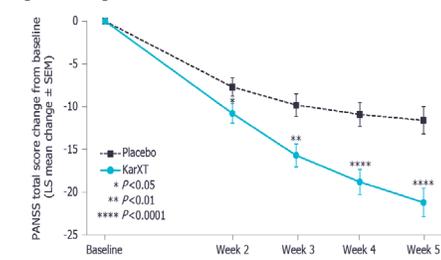
	KarXT (n=126)	Placebo (n=126)
Mean age, years (SD)	45.6 (10.4)	46.2 (10.8)
Sex, n (%)		
Male	95 (75.4)	95 (75.4)
Female	31 (24.6)	31 (24.6)
Race, n (%)		
Asian	2 (1.6)	1 (0.8)
Black	97 (77.0)	92 (73.0)
White	26 (20.6)	31 (24.6)
Other	1 (0.8)	2 (1.6)
PANSS total score, mean (SD)	98.3 (8.9)	97.9 (9.7)
PANSS positive subscale score, mean (SD)	26.8 (3.7)	26.7 (4.0)
PANSS negative subscale score, mean (SD)	22.9 (4.0)	22.9 (3.8)
PANSS Marder negative factor subscale score, mean (SD)	22.9 (5.0)	22.5 (4.7)

ITT, defined as all randomized patients; ITT, intent-to-treat; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SD, standard deviation.

Primary Endpoint: Change in PANSS Total Score vs Placebo at Week 5

- KarXT demonstrated a statistically significant and clinically meaningful 9.6-point reduction in PANSS total score compared with placebo at week 5 (−21.2 KarXT vs −11.6 placebo, $P < 0.0001$; Cohen's d effect size=0.61) (Figure 2)
- KarXT demonstrated a statistically significant improvement in PANSS total score starting at week 2 (first postbaseline rating) and maintained such improvement through all time points in the trial

Figure 2. Change From Baseline in PANSS Total Score vs Placebo at Week 5

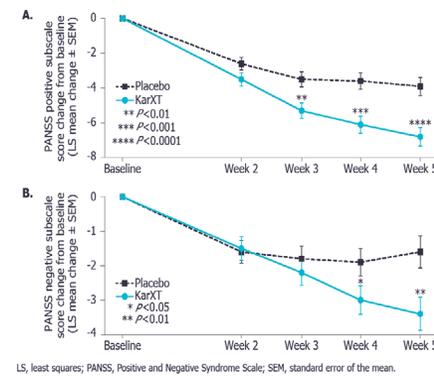


LS, least squares; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SEM, standard error of the mean.

Secondary Endpoints: Change in PANSS Subscale Scores and CGI-S Score vs Placebo at Week 5

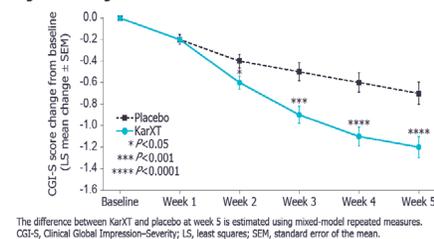
- KarXT met tested secondary endpoints, demonstrating a statistically significant reduction in PANSS positive and negative subscale scores (Figure 3) and CGI-S score (Figure 4) compared with placebo

Figure 3. Change From Baseline in (A) PANSS Positive Subscale Score and (B) PANSS Negative Subscale Score



LS, least squares; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SEM, standard error of the mean.

Figure 4. Change From Baseline in CGI-S Score vs Placebo at Week 5



The difference between KarXT and placebo at week 5 is estimated using mixed-model repeated measures. CGI-S, Clinical Global Impression–Severity; LS, least squares; SEM, standard error of the mean.

Safety and Tolerability

- KarXT was generally well tolerated (Table 2), with a side effect profile substantially consistent with prior trials
- Overall discontinuation rates were similar between KarXT and placebo arms (25% vs 21%)
- Common treatment-emergent adverse events (TEAEs; ≥5%) were all mild to moderate in severity and mostly transient in nature
- Commonly reported TEAEs generally began within the first 2 weeks of treatment (Figure 5) and were intermittent and time limited in nature
 - Vomiting was intermittent and generally mild. About one-third of vomiting TEAEs were only a single episode of emesis
 - One patient in both the KarXT and placebo arms had an increase in supine systolic blood pressure of ≥15 mmHg or diastolic blood pressure of ≥10 mmHg at day 35
- KarXT was not associated with weight gain, Parkinsonism, dystonia, akathisia, prolactin elevation, or sedation, which are common AEs of current antipsychotic medications

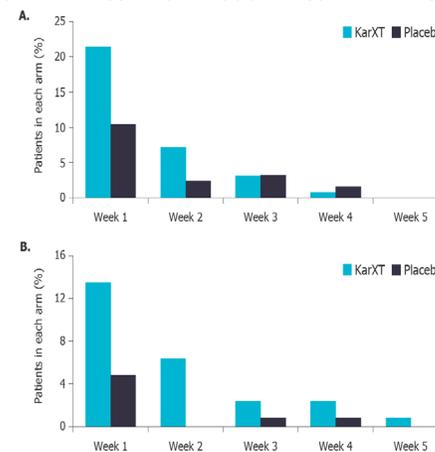
Table 2. Safety and Tolerability During the 5-Week Treatment Period (Safety Population)

Variable	KarXT (n=126)	Placebo (n=125)
Any TEAE, n (%)	95 (75.4)	73 (58.4)
Serious TEAE, ^a n (%)	2 (1.6)	2 (1.6)
TEAE leading to discontinuation, n (%)	9 (7.1)	7 (5.6)
TEAE occurring in ≥5% of patients in the KarXT group, n (%)		
Constipation	27 (21.4)	13 (10.4)
Dyspepsia	24 (19.0)	10 (8.0)
Nausea	24 (19.0)	7 (5.6)
Vomiting	18 (14.3)	1 (0.8)
Headache	17 (13.5)	15 (12.0)
Hypertension ^b	12 (9.5)	1 (0.8)
Dizziness	11 (8.7)	4 (3.2)
Gastroesophageal reflux disease	8 (6.3)	0 (0)
Abdominal discomfort	7 (5.6)	4 (3.2)
Diarrhea	7 (5.6)	4 (3.2)
Mean change from baseline to week 5 in body weight, kg ± SD	2.2 ± 3.62	2.0 ± 4.0
≥7% increase in body weight from baseline, n (%)	16 (12.7)	19 (15.2)
Mean change from baseline to week 5 in Simpson-Angus Scale Score, ±SD	0.4 ± 0.95	0.3 ± 0.76
Mean change from baseline to week 5 in Barnes Akathisia Rating Scale score, ± SD	-0.1 ± 1.09	-0.2 ± 0.98

^aSerious TEAEs were 2 cases of suicidal ideation in the KarXT group, 1 case of appendicitis in the placebo group, and 1 case of worsening of schizophrenia in the placebo group.

^bHypertension is the MedDRA preferred term and is not necessarily reflective of clinical hypertension. MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD, standard deviation; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Figure 5. Onset of (A) Constipation/Dyspepsia and (B) Nausea/Vomiting



Cobenfy

- Cobenfy montre une efficacité face aux symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie;
- Faible risque d'effets secondaires (à court et à long terme), particulièrement les effets secondaires extrapyramidaux et métaboliques (incluant le gain de poids) comparativement à la norme de soins actuelle;
- Les principaux effets secondaires sont reliés aux systèmes GI/GU en raison des effets muscariniques périphériques du trospium; constipation/rétention urinaire.





CHLORURE DE XANOMÉLINE-TROSPIUM POUR LA SCHIZOPHRÉNIE



AVANT DE PRESCRIRE



Enzymes hépatiques et bilirubine



Fréquence cardiaque

SCHÉMA POSOLOGIQUE

DOSE DE DÉPART

DOSE GÉRIATRIQUE MAXIMALE

DOSE MAXIMALE



DEUX FOIS PAR JOUR
50 mg xanoméline
20 mg trospium

DEUX FOIS PAR JOUR
100 mg xanoméline
20 mg trospium

DEUX FOIS PAR JOUR
125 mg xanoméline
30 mg trospium

 au moins **1 heure** avant les repas ou au moins **2 heures** après

Nouvelles options d'APAP

1. Aripiprazole tous les 2 mois;
 2. Rispéridone sous-cutanée – Uzedy;
 3. Rispéridone injectable à libération prolongée (IM) – Okedi – approuvée par Santé Canada en mars 2024;
 - Q4 semaines;
 - Ne serait pas abordée davantage aujourd'hui.
- Celles-ci sont essentiellement de nouvelles formulations de médicaments que vous connaissez et utilisez déjà.



Aripiprazole tous les mois p/r à tous les deux mois

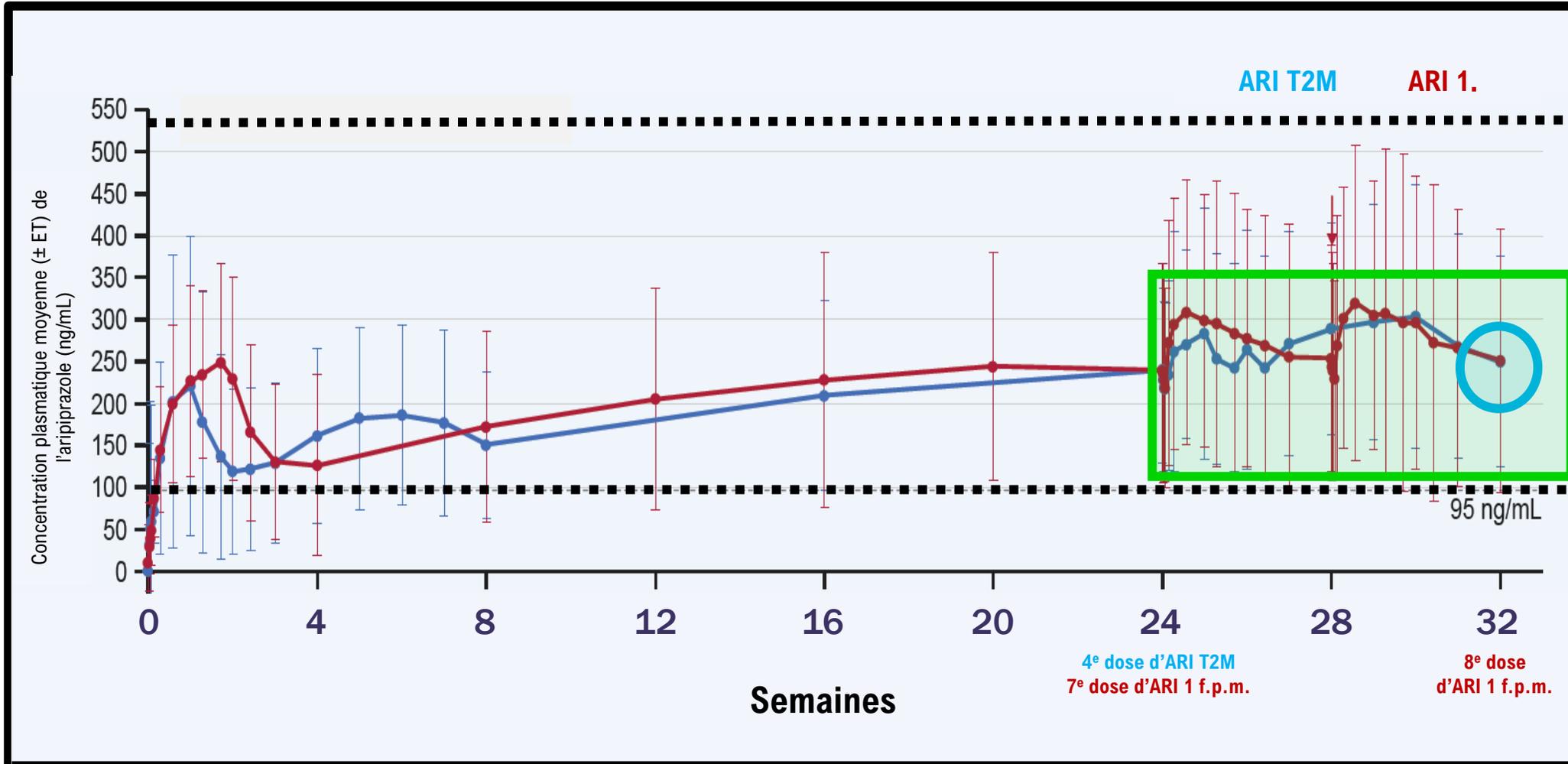
Aripiprazole tous les mois

Aripiprazole tous les 2 mois

- Poudre dans un flacon
- Reconstitution avec eau pour préparations injectables fournie dans l'emballage
- Seringue à remplir
- Agitez vigoureusement (30 s)
- Injection IM dans le deltoïde ou le fessier
- Doses : 300 et 400 mg

- Seringue préremplie
- Prêt à utiliser
- Tapez (≥ 10 x) et agitez vigoureusement (≥ 10 s)
- Injection IM seulement dans le fessier
- Doses : 720 et 960 mg

Concentration plasmatique selon le temps écoulé (Harlin M *et al.* CNS Drugs 2023)



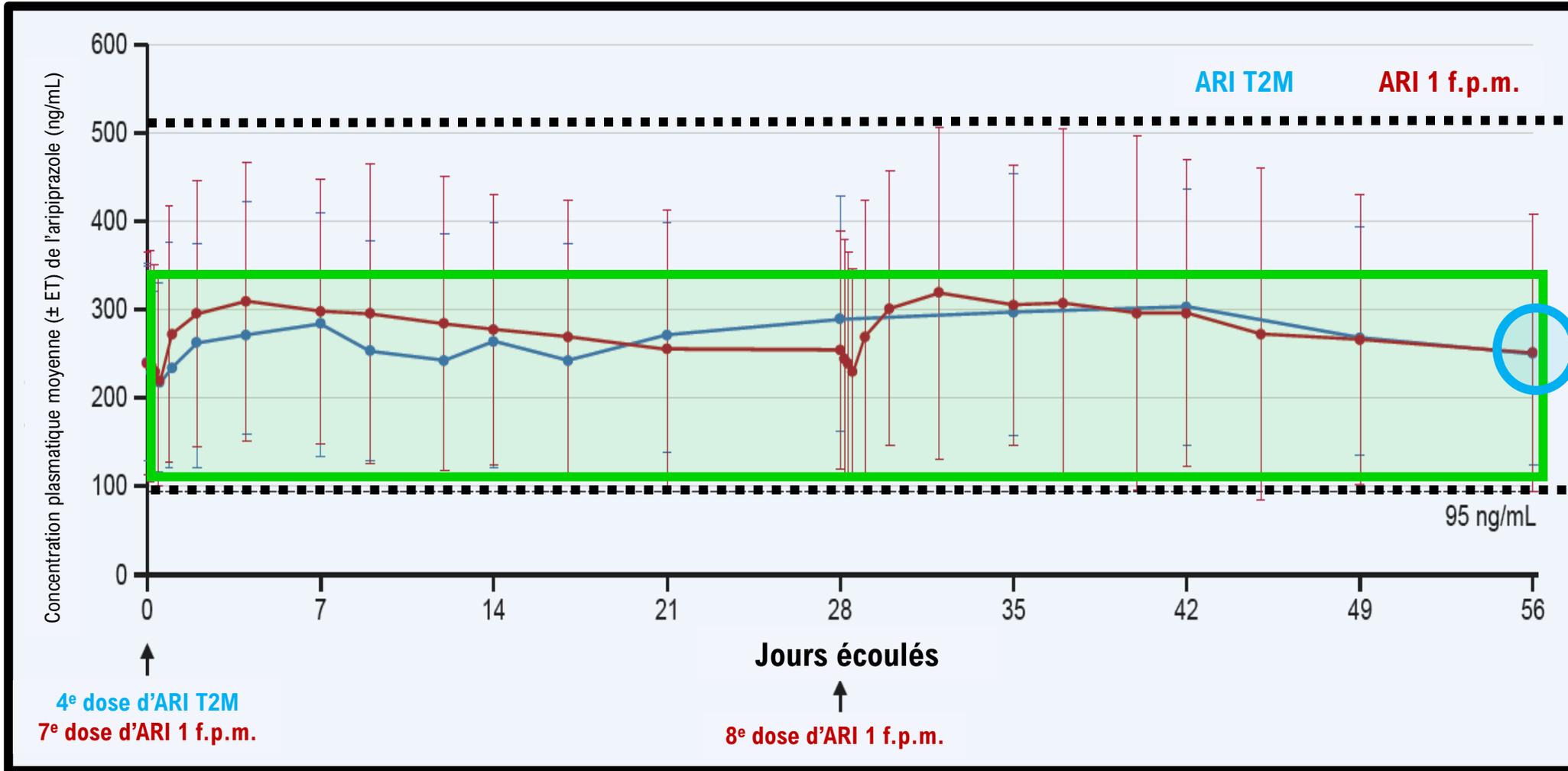
75^e percentile de la $C_{max,ée}$
après la prise orale
de 30 mg d'aripiprazole
(534 ng/mL)

$C_{min,ée}$ médiane après la
prise orale de 10 mg
d'aripiprazole (94 ng/mL)

4^e dose d'ARI T2M
7^e dose d'ARI 1 f.p.m.

8^e dose
d'ARI 1 f.p.m.

Concentration plasmatique selon le temps écoulé (Harlin M *et al.* CNS Drugs 2023)



75^e percentile de la $C_{max,ée}$ après la prise orale de 30 mg d'aripiprazole (534 ng/mL)

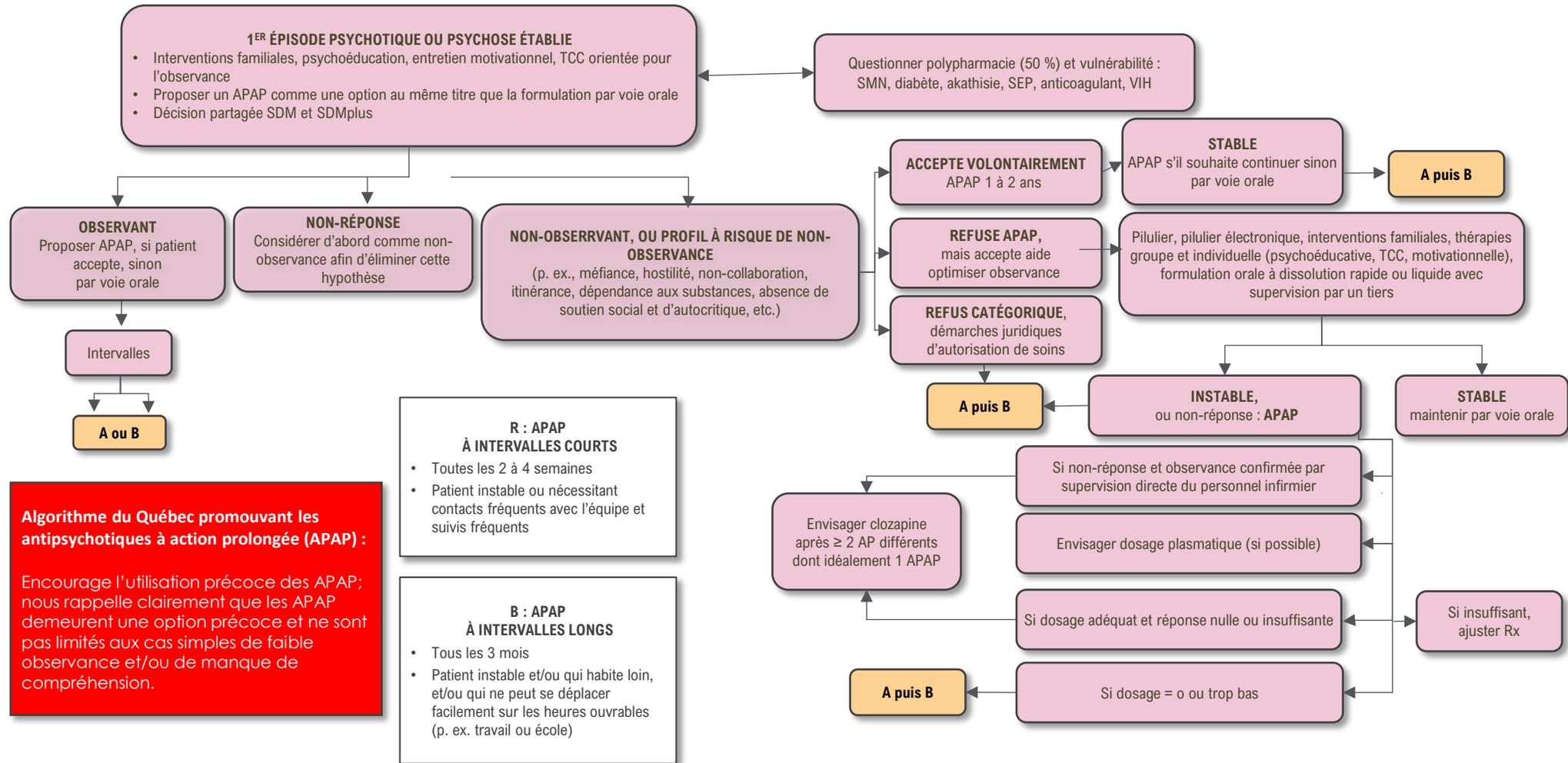
$C_{min,ée}$ médiane après la prise orale de 10 mg d'aripiprazole (94 ng/mL)

Uzedy (rispéridone)

- Rispéridone sous-cutanée;
- Instaurez comme 1 fois par mois (50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg) ou tous les 2 mois (100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg) le jour après la dernière dose de rispéridone;
- 2 pointes d'absorption; tôt et tard donc aucun supplément PO ou schéma d'instauration nécessaire;
- Concentrations plasmatiques thérapeutiques dans les 6 à 24 h;
- Les concentrations plasmatiques maximales de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone sont atteintes dans les 8 à 14 jours;
- Demi-vie entre 14 et 22 jours;
- Peut être administré dans le haut du bas ou l'abdomen.



Algorithme QAAPAPLE 2019



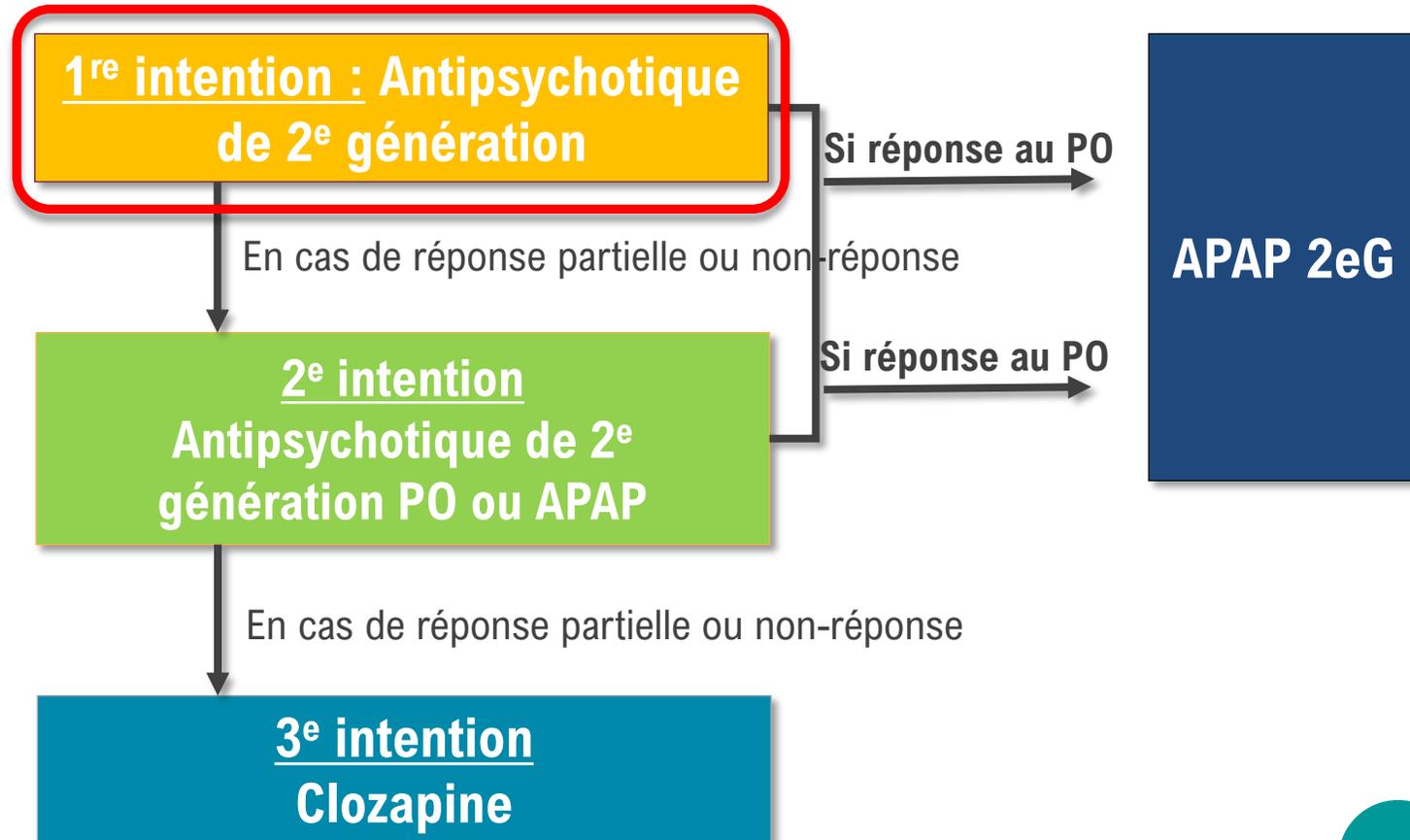
Algorithme du Québec promouvant les antipsychotiques à action prolongée (APAP) :

Encourage l'utilisation précoce des APAP; nous rappelle clairement que les APAP demeurent une option précoce et ne sont pas limités aux cas simples de faible observance et/ou de manque de compréhension.



Algorithme de traitement pour la schizophrénie

Ce qui devrait arriver



**Quelle est la place de ces nouveaux traitements
dans nos algorithmes de traitement actuels?**

Considérations dans l'adoption de nouveaux traitements

- Comparativement aux traitements actuels, les nouveaux agents offrent des avantages :
 - Efficacité améliorée pour les symptômes psychotiques spécifiques, particulièrement les symptômes négatifs ou cognitifs?
 - Efficacité améliorée pour les symptômes/troubles comorbides incluant les dépendances?
 - Tolérabilité améliorée/facilitation de l'observance au traitement?
 - Convenance comme adjuvant chez les répondants partiels à la clozapine?
 - Facilitant ou renforçant les traitements non pharmacologiques?
- Y a-t-il un risque que les nouveaux traitements puissent distraire les cliniciens de leur respect des lignes directrices actuelles, comme l'utilisation des APAP ou de la clozapine?



Valeur ajoutée aux traitements actuels?

	Efficacité	Symptômes négatifs	Cognition	Tolérabilité	Observance	Autre
Risperidone Uzedy	NC	NC	NC	NC	+++	
Aripiprazole tous les 2 mois	NC	NC	NC	NC	+++	
Cariprazine	NC	+	NC	+	+/-	Symptômes d'humeur
Cobenfy	?	NC	?	+	+/-	Traitement d'appoint?



Principes de l'algorithme de traitement pharmacologique actuel

- Utiliser un modèle de prise de décision partagée (CAN);
- Commencer la médication à la dose la plus faible et augmenter (CAN);
- Préférer des agents avec :
 - Taux réduits d'effets secondaires métaboliques (TOUS);
 - A2G p/r aux A1G (AUS, CCIPP);
 - Agents avec des options à action prolongée (CCIPP);
- Changer si aucune réponse après 4 semaines, prolonger à 8 semaines si réponse partielle (CAN);
- Éviter la polypharmacie d'antipsychotiques (CAN);
- Offrir aux patients des options d'APAP tôt dans le traitement (CAN);
- Offrir la clozapine après 2 échecs optimisés d'autres agents (ALL);
- Aucune recommandation spécifique chez les patients réfractaires à la clozapine (CAN).



Algorithme simplifié du traitement des premiers épisodes psychotiques

1^{er} essai d'antipsychotique

Prioriser un A2G à faible dose, ayant de faibles ES métaboliques
Considérer un APAP

2^e essai d'antipsychotique

Utiliser un A2G APAP si non utilisé lors du 1^{er} essai

Cobenfy
Cariprazine

Essai de la clozapine



Résumé

- La rispéridone SC offre une troisième option d'A2G APAP;
- L'aripiprazole tous les 2 mois offre une deuxième option pour les patients intéressés par moins de visites en clinique et les patients dont l'observance est inégale;
- La cariprazine peut offrir un avantage chez ceux manifestant principalement des symptômes négatifs, et elle est une autre option d'agoniste partiel de la DA;
- Cobenfy offre un mode d'action novateur et son rôle dans l'arsenal pharmacologique demeure à être élucidé;
- Aucune de ces nouvelles options ne devrait retarder l'offre de la clozapine pour leur 3^e essai thérapeutique chez les patients qui ne répondent pas.



Discussion - Améliorer l'observance aux traitements actuels

- Quelle est la combinaison d'antipsychotiques à prise orale, d'APAP et de clozapine prescrite par vos équipes?
- Comment encouragez-vous l'utilisation des APAP et de la clozapine? Des stratégies efficaces?
- Inquiétudes quant à l'arrêt ou la modification du traitement lors des transitions (p. ex. externe à interne, congé de l'équipe IPP)?

