

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 avril 2014****ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre + solvant pour suspension
injectable à libération prolongée**

B/1 (CIP : 3400927721908)

**ABILIFY MAINTENA 300 mg, poudre + solvant pour suspension
injectable à libération prolongée**

B/1 (CIP : 3400927721847)

Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

DCI	Aripiprazole
Code ATC	N05AX12 (autres antipsychotiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« ABILIFY MAINTENA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral. »

SMR	Important
ASMR	ABILIFY MAINTENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	15/11/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	N N05 N05A N05AX N05AX12	Système nerveux central Psycholeptiques Antipsychotiques Autres antipsychotiques Aripiprazole
--------------------	--------------------------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement d'ABILIFY MAINTENA, une forme injectable à action prolongée de l'antipsychotique aripiprazole, indiquée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole par voie orale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ABILIFY MAINTENA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral. »

04 POSOLOGIE

« La posologie initiale et d'entretien recommandée d'ABILIFY MAINTENA est de 400 mg.

Il doit être administré une fois par mois en une seule injection intramusculaire dans le muscle fessier.

Après la première injection, le traitement par 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs de façon à maintenir une concentration thérapeutique d'aripiprazole pendant l'instauration du traitement.

Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg une fois par mois doit être envisagée. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique qui se caractérise par la présence, à des degrés divers de délires, hallucinations, désorganisation de la pensée et appauvrissement psychique. Sa gravité est liée au handicap qu'elle entraîne, à son âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et à son retentissement majeur sur le plan personnel, social, familial ou professionnel.

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses : prise en charge psychologique, éducation thérapeutique, mesures d'accompagnement et de soutien social (aides financières, logement, travail, socialisation...).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie.

Une adhésion mauvaise ou partielle au traitement est un problème majeur dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie.

Les antipsychotiques sous forme injectable à action prolongée représentent une option thérapeutique lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents.

Huit antipsychotiques injectables à action prolongée sont commercialisés en France (cf. tableau 1).

¹ Hasan A. 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. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 2–44.

² National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf>

³ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans la schizophrénie sont les antipsychotiques. En traitement d'entretien, les antipsychotiques peuvent être proposés par voie orale ou injectable à action prolongée.

Les antipsychotiques injectables à action prolongée disponibles en France sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Listes des antipsychotiques injectables à longue durée d'action

DCI (spécialités)	Date de l'AMM	Indications de l'AMM	SMR	ASMR
Flupentixol (FLUANXOL LP) <i>Lundbeck</i>	1983	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Fluphénazine (MODECATE) <i>Sanofi Aventis</i>	1992	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Halopéridol (HALDOL DECANOAS) <i>Janssen Cilag</i>	1983	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Olanzapine (ZYPADHERA) <i>Lilly</i>	2008	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement	modéré	V
Pipotiazine (PIPORTIL) <i>Sanofi Aventis</i>	1988	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Rispéridone (RISPERDALCONSTA LP) <i>Janssen Cilag</i>	2003	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux	important	IV
Palipéridone XEPLION <i>Janssen Cilag</i>	2011	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone	important	V
Zuclophentixol (CLOPIXOL) <i>Lundbeck</i>	1987	Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité	important	NA

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABILIFY MAINTENA sont les antipsychotiques par voie orale ou les antipsychotiques injectables à action prolongée indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur deux études randomisées en double aveugle :

- Une étude pivot d'une durée de 38 semaines, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ABILIFY MAINTENA versus l'aripiprazole oral dans le traitement d'entretien de patients adultes atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole oral (étude 247, ASPIRE EU) ;
- Une étude d'une durée de 52 semaines, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ABILIFY MAINTENA versus placebo dans le traitement d'entretien de patients adultes atteints de schizophrénie stabilisés sous ABILIFY MAINTENA (étude 246, ASPIRE US).

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une étude « en miroir » menée aux Etats-Unis ayant comparé le pourcentage d'hospitalisations chez 183 patients traités pendant six mois par ABILIFY MAINTENA au pourcentage d'hospitalisation avant l'introduction d'ABILIFY MAINTENA⁴. En raison de sa méthodologie, cette étude ne sera pas détaillée.

7.1.1 Etude 247

7.1.1.1 Méthodologie

L'étude 247 est une étude multicentrique randomisée en double aveugle de non-infériorité versus l'aripiprazole par voie orale.

L'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole injectable à action prolongée à celle de l'aripiprazole oral dans le traitement d'entretien de patients adultes atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole oral.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 60 ans ;
- Avoir un diagnostic de schizophrénie selon les critères DSM-IV-TR et une histoire documentée de la maladie depuis au moins trois années ;
- Recevoir un traitement par antipsychotique oral ou injectable à action prolongée autre que clozapine ;
- Nécessiter un traitement chronique par antipsychotique indiqué par l'investigateur.

⁴ Kane JM et al. Hospitalisation rate in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *Journal of Medical Economics* 2013;16:917-25.

L'étude s'est déroulée en quatre étapes (cf. figure 1) :

- Une phase d'observation de 2 à 42 jours visant à évaluer l'éligibilité des patients ;
- Une phase de conversion de 4 à 6 semaines au cours de laquelle les patients passaient de leur ancien traitement antipsychotique oral ou à action prolongée à un traitement par aripiprazole oral de 10 à 30 mg/jour en monothérapie ;
- Une phase de stabilisation de 8 à 28 semaines au cours de laquelle une stabilité des symptômes devait être observée pendant au moins 8 semaines consécutives ;
- Une phase de randomisation en double aveugle de 38 semaines.

L'évaluation de la stabilité des symptômes était fondée sur l'absence d'hospitalisation, l'évaluation des symptômes psychotiques sur l'échelle PANSS⁵, l'impression clinique globale sur l'échelle CGI-S⁶ et le risque suicidaire sur l'échelle CGI-SS⁷.

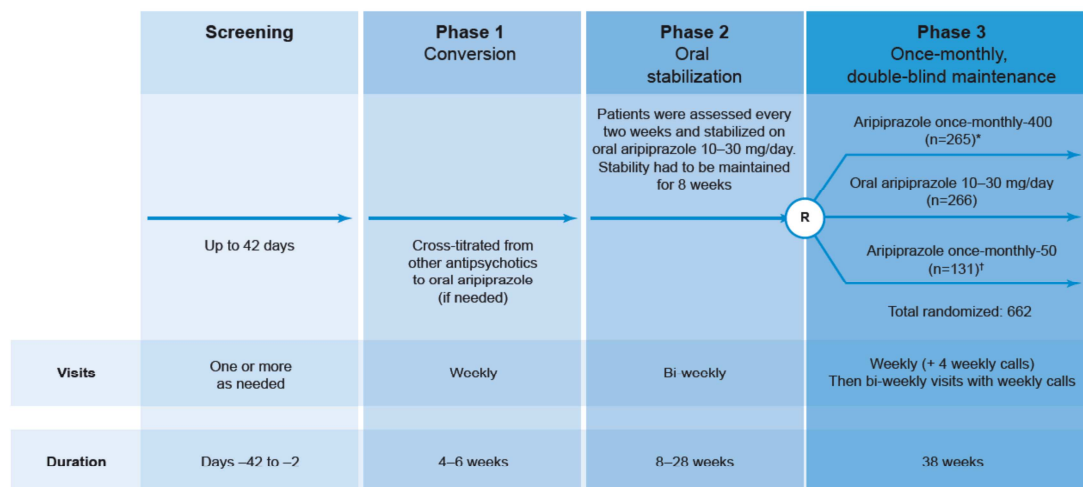
Les patients ayant remplis les critères de la phase de stabilisation ont été randomisés en double aveugle en trois groupes aripiprazole (schéma 2 : 2 : 1) :

- injectable à action prolongée 400 mg administré en une injection intramusculaire toutes les quatre semaines ;
- par voie orale 10 à 30 mg/jour ;
- injectable à action prolongée à faible dose, 50 mg administré en une injection intramusculaire toutes les quatre semaines (bras contrôle « pseudo-placebo »).

Les patients traités par aripiprazole injectable à action prolongée (bras 400 mg et bras contrôle) ont continué à recevoir 10 à 20 mg/jour d'aripiprazole oral pendant les 14 premiers jours de la phase en double aveugle.

Une baisse de la dose d'aripiprazole injectable à action prolongée (de 400 mg à 300 mg/mois ou de 50 mg à 25 mg pour le bras contrôle) et un retour à la dose initiale étaient autorisés une fois au cours de la phase double aveugle.

Figure 1. Déroulé de l'étude 247



*Single decrease to 300 mg and return to 400 mg allowed, if needed.

[†]Single decrease to 25 mg and return to 50 mg allowed, if needed.

⁵ L'échelle PANSS (positive and negative syndrome scale) est une échelle d'évaluation des symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement une schizophrénie. Elle comporte 30 items, cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère), répartis en 3 groupes : 7 items sur les symptômes positifs, 7 sur les symptômes négatifs et les 16 restants sur la psychopathologie générale.

⁶ L'échelle CGI-S (clinical global impression of severity) est une échelle d'impression clinique globale sur la sévérité de l'état clinique (hétéro-évaluation). Le score est compris entre 1 (normal, pas du tout malade) et 7 (parmi les patients les plus malades).

⁷ L'échelle CGI-SS (Clinical global impression of severity of suicide) est une échelle d'impression clinique pour l'évaluation du risque suicidaire. Elle est composée de deux parties : une partie 1 qui évalue la gravité des pensées et comportements suicidaires sur une échelle de 1 (pas du tout suicidaire) à 5 (tentative de suicide) et une partie 2 qui évalue le changement dans les pensées et comportements suicidaires sur une échelle de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé).

Le critère de jugement principal était la proportion estimée de patients présentant une exacerbation des symptômes psychotiques à la 26^{ème} semaine de la phase double aveugle (analyse de Kaplan-Meier).

L'exacerbation des symptômes psychotiques était définie par la présence d'au moins un des quatre critères suivants :

- 1) un score d'impression clinique globale CGI-I ≥ 5 ⁸ et une augmentation des symptômes psychotiques évalués sur l'échelle PANSS⁹ ;
- 2) une hospitalisation consécutive à une augmentation des symptômes psychotiques ;
- 3) un risque suicidaire évalué sur l'échelle CGI-SS¹⁰ ;
- 4) un comportement violent ayant pour conséquence une auto-mutilation, un préjudice corporel causé à une autre personne ou une dégradation de biens.

Le test de non-infériorité entre l'aripiprazole injectable à action prolongée et l'aripiprazole oral a été réalisé en utilisant un intervalle de confiance (IC) à 95 % (test bilatéral) pour la différence des proportions estimées de patients présentant une exacerbation des symptômes psychotiques. La non-infériorité a été jugée confirmée si la limite supérieure de l'IC 95 % était inférieure à la marge définie au protocole de 11,5 %.

Les critères secondaires incluaient notamment :

- Le délai de survenue d'une exacerbation des symptômes ;
- Le pourcentage de patients « répondeurs » correspondant aux patients considérés comme stabilisés. L'évaluation de la stabilité était basée sur l'absence d'hospitalisation, l'évaluation des symptômes psychotiques sur l'échelle PANSS, l'impression clinique globale sur l'échelle CGI-S et le risque suicidaire sur l'échelle CGI-SS.
- Le pourcentage de patients en rémission définie comme ayant un score ≤ 3 pour chacun des items spécifiques du score PANSS pendant une période de 6 mois.

⁸ L'échelle CGI-I (clinical global impression of improvement) est une échelle d'impression clinique globale sur l'amélioration de l'état clinique (hétéro-évaluation). Le score est compris entre 1 (très fortement amélioré) à 7 (très fortement aggravé). Le score 5 correspond à une « légère aggravation ».

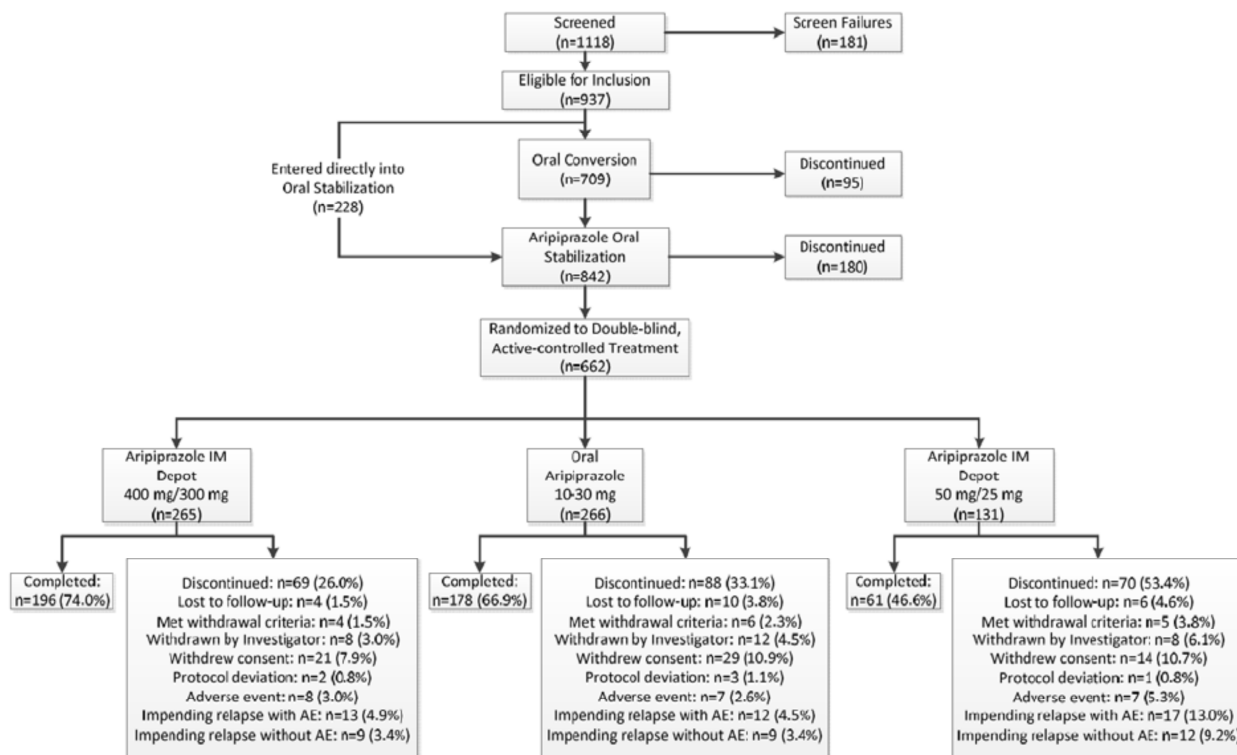
⁹ Dans l'étude 247, le critère retenu était un score > 4 sur l'un des items suivants de l'échelle PANSS : une désorganisation conceptuelle, un comportement hallucinatoire, de la méfiance, des pensées de nature inhabituelle ou une augmentation absolue ≥ 2 d'un de ces scores depuis la randomisation.

¹⁰ Dans l'étude 247, le critère retenu était un score CGI-SS de 4 (tendance suicidaire sévère) ou 5 (tentative de suicide) dans la partie 1 et/ou un score de 6 (dégradé) ou 7 (fortement dégradé) dans la partie 2.

7.1.1.2 Résultats

La répartition des patients dans les différentes phases de l'étude est détaillée dans la figure 2. Au total, 662/937 patients éligibles à l'inclusion ont été randomisés dans la phase double aveugle. Parmi eux, 435 (66 %) ont effectué les 38 semaines de traitement.

Figure 2. Répartition des patients dans les différentes phases au cours de l'étude



Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 41 ans (écart-type [ET] : 10 ans) ; 406 (61,3 %) étaient des hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic de schizophrénie était de 27 ans (ET : 9 ans).

Les antipsychotiques les plus fréquemment reçus par les patients avant l'entrée dans l'étude étaient l'aripiprazole (216/662 patients, 32,6 %), la rispéridone (132 patients, 19,9 %), l'olanzapine (104 patients, 15,7 %), et la quétiapine (63 patients, 9,5 %).

Au début de la phase en double aveugle, aucun patient n'était hospitalisé ; le score PANSS moyen était de 57,1 (écart-type [ET] : 12,8).

Critère principal

La proportion de patients avec exacerbation des symptômes psychotiques a été de 7,12 % (ET : 1,62) dans le groupe aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois versus 7,76 % (ET : 1,72) dans le bras aripiprazole oral 10-30 mg/jour, soit une différence de - 0,64 %. L'IC à 95 % [- 5,26 à 3,99] de la différence du pourcentage estimé de patients présentant une exacerbation des symptômes psychotiques excluait la marge de non-infériorité prédéfinie de 11,5 %. La non-infériorité a donc été jugée confirmée (cf. tableau 2).

Il y a eu moins de patients avec une exacerbation des symptômes dans le groupe aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois par rapport au bras contrôle (aripiprazole injectable à action prolongée 50/25 mg/mois).

Tableau 2. Proportion estimée de patients présentant une exacerbation des symptômes psychotiques à la 26ème semaine de la phase en double aveugle

Test	Traitement de la phase en double aveugle	Nombre de patients randomisés	Proportion estimée d'exacerbation (%) (ET)	Différence (%)	IC 95 %	Valeur de p
Non-infériorité	Aripiprazole IM 400-300 mg/mois	265	7,12 (1,62)	-0,64	-5,26 ; 3,99	0,7871
	Aripiprazole oral 10-30 mg/jour	266	7,76 (1,72)			
Supériorité	Aripiprazole IM 400-300 mg/mois	265	7,12 (1,62)	-14,68	23,09 ; -6,27	0,0006
	Aripiprazole IM 50-25 mg/mois	131	21,80 (3,97)			

Critères secondaires

- Délai jusqu'à survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques

Il n'a pas été observé de différence sur le délai de survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques entre le bras traité par aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois et le bras traité par aripiprazole oral pendant la phase double aveugle de 38 semaines (cf. figure 3).

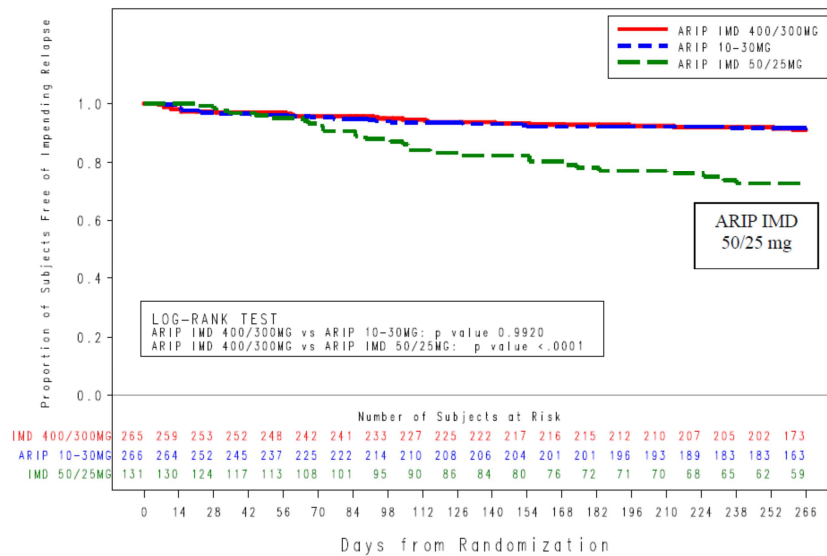
- Le pourcentage de patients répondeurs

Le pourcentage de patients répondeurs (répondant aux critères de stabilité des symptômes psychotiques) à la fin de la phase double aveugle était de 89,8 % (237/264) dans le bras aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois versus 89,4 % (235/263) dans le bras aripiprazole oral 10-30 mg/jour ($p = 0,87$) et 75,2 % (97/129) dans le bras aripiprazole injectable à action prolongée contrôle 50-25 mg ($p < 0,001$).

- Le pourcentage de patients en rémission

Le pourcentage de patients en rémission à la fin de la phase double aveugle était de 48,8 % (105/215) dans le bras aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois versus 53,2 % (107/201) dans le bras aripiprazole oral 10-30 mg/jour et 59,7 % (43/72) dans le bras aripiprazole injectable à action prolongée contrôle 50-25 mg/mois. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,3700$ et $p = 0,1097$, respectivement).

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à exacerbation des symptômes psychotiques au cours de la phase double aveugle



7.1.2 Etude 246¹¹

7.1.2.1 Méthodologie

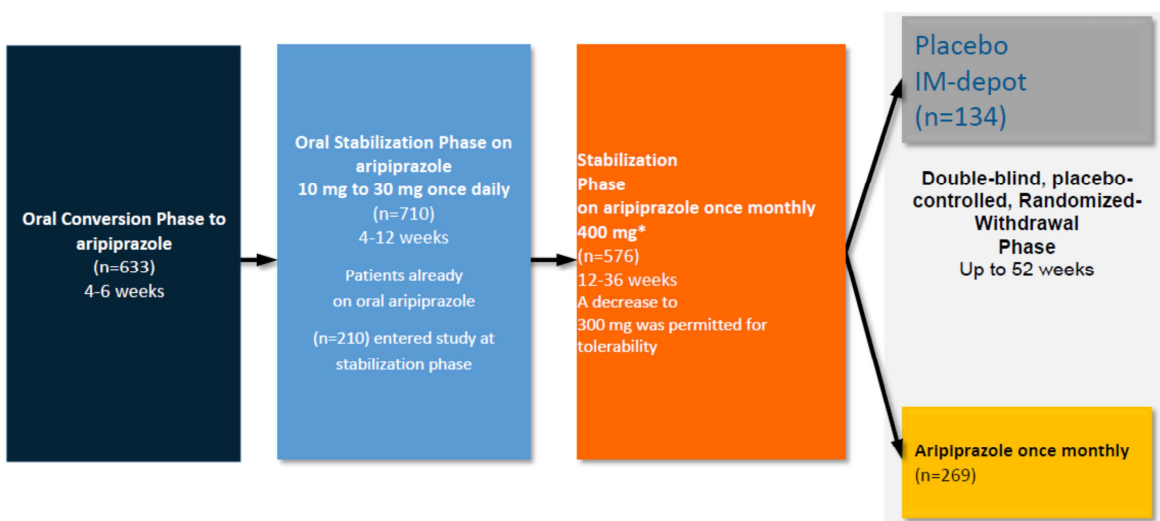
L'étude 246 est une étude multicentrique randomisée en double aveugle de supériorité versus placebo.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole injectable à action prolongée en comparaison au placebo chez des patients adultes atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole injectable à action prolongée.

Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux de l'étude 247.

L'étude s'est déroulée en cinq étapes (cf. figure 4).

Figure 4. Déroulé de l'étude 246



¹¹ Kane JM et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73:617-24.

Les patients ayant remplis les critères de stabilité lors de la phase de stabilisation par voie injectable ont été randomisés en double aveugle en deux groupes (schéma 2 : 1) :

- aripiprazole injectable à action prolongée 400 mg administré en une injection intramusculaire toutes les quatre semaines ;
- placebo.

Le critère principal était le délai jusqu'à exacerbation des symptômes psychotiques à partir de la date de randomisation.

L'étude a été interrompue sur la base des résultats de l'analyse intermédiaire prévue au protocole après survenue de 80 événements (exacerbations des symptômes psychotiques).

7.1.2.2 Résultats

A l'arrêt de l'étude, 843 patients étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude et parmi eux, 403 avaient débuté la phase en double aveugle.

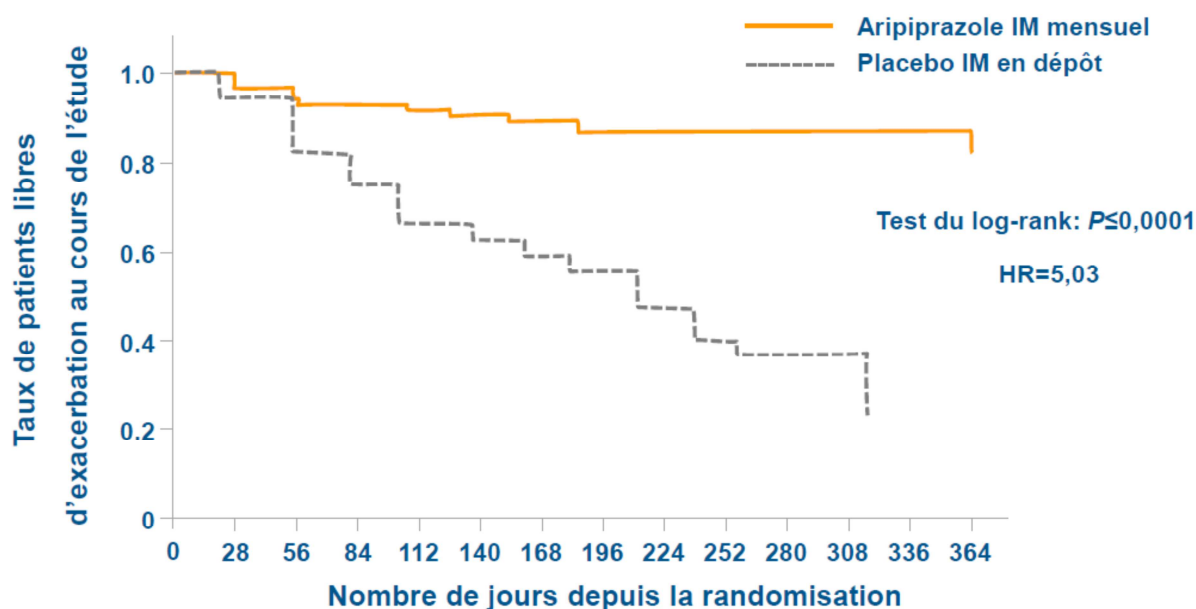
Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 41 ans (ET : 11 ans) ; 241 (59,8 %) étaient des hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic de schizophrénie était de 26 ans (ET : 9 ans).

Critère principal

Le délai jusqu'à la survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques a été significativement plus court chez les patients ayant reçu le placebo en comparaison à ceux traités par aripiprazole injectable à action prolongée (HR : 5,03 ; IC 95 % [3,15 à 8,0] ; cf. figure 5).

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier du délai médian jusqu'à exacerbation des symptômes psychotiques au cours de la phase double aveugle (analyse finale)



HR = hazard ratio ; IM = intramusculaire.

D'après Kane JM et al. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):617-624.

Critère secondaire

- Pourcentage de patients avec une exacerbation des symptômes

Le pourcentage de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques a été de 39,6 % (53/134) dans le bras placebo versus 10,0 % (27/269) dans le bras aripiprazole à action prolongée ($p < 0,0001$) lors de l'analyse finale.

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études cliniques 246 et 247

7.2.1.1 Événements fréquents

Les événements indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités par l'aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois au cours de la phase double aveugle des études 246 et 247 sont décrits dans le tableau 3.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la prise de poids (9 %), l'akathisie (8 %), l'insomnie (6 %) et la douleur au point d'injection (5 %).

La douleur au point d'injection est survenue dans un délai médian de 2 jours après l'injection et a persisté pendant une durée médiane de 4 jours.

Tableau 3. Événements indésirables incidents survenus chez au moins 5 % des patients traités par traités par l'aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois au cours de la phase double aveugle des études 246 et 247.

Événement indésirable n (%)	Aripiprazole IM action prolongée 400-300 mg n = 534 (283,5 PA)	Aripiprazole oral 10-30 mg n = 266 (154,1 PA)	Aripiprazole IM action prolongée 50 mg-25 mg n = 131 (67,8 PA)	Placebo n = 134 (43,0 PA)
Douleur au site d'injection	28 (5,2)	6 (2,3)	1 (0,8)	5 (3,7)
Rhinopharyngite	31 (5,8)	25 (9,4)	9 (6,9)	7 (5,2)
Perte de poids	35 (6,6)	16 (6,0)	12 (9,2)	4 (3,0)
Prise de poids	50 (9,4)	35 (13,2)	7 (5,3)	13 (9,7)
Akathisie	43 (8,1)	18 (6,8)	11 (8,4)	8 (6,0)
Céphalées	42 (7,9)	30 (11,3)	7 (5,3)	7 (5,2)
Anxiété	35 (6,6)	13 (4,9)	10 (7,6)	10 (7,5)
Insomnie	58 (10,9)	37 (13,9)	18 (13,7)	12 (9,0)

PA : patient-année

Symptômes extrapyramidaux

Pendant la phase en double aveugle des études 246 et 247, l'aripiprazole injectable à action prolongée 400-300 mg/mois a été plus fréquemment associé à la survenue de symptômes extrapyramidaux (98/534 patients, 18 %) que l'aripiprazole oral (31/266 patients, 12 %) et l'aripiprazole injectable contrôle (13/134 patients, 10 %). Dans le groupe traité par l'aripiprazole injectable à action prolongée, les événements les plus fréquemment rapportés étaient l'akathisie (44/534 patients, 8 %), les symptômes parkinsoniens (37/534 patients, 7 %) suivis des dystonies (16/534 patients, 3 %).

Poids

Pendant la phase en double aveugle de l'étude 247, l'incidence d'une prise de poids ≥ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 9 % (25/264) dans le groupe aripiprazole injectable à action prolongée et de 12 % (31/266) dans le groupe aripiprazole oral. L'incidence d'une perte de poids ≥ 7 % entre l'inclusion et la dernière visite a été de 10,2 % (27/264) pour l'aripiprazole injectable à action prolongée et de 4,5 % (12/266) pour l'aripiprazole oral.

Dans l'étude 246, il n'a pas été observé de différence entre l'aripiprazole injectable à action prolongée et le placebo sur la variation du poids corporel.

7.2.2 Plan de gestion des risques

Dans le cadre du plan de gestion des risques validé avec l'agence européenne du médicament, les risques importants identifiés ont été les suivants :

- syndromes extrapyramidaux incluant les dyskinésies tardives,
- syndrome malin des neuroleptiques,
- leucopénie.

Les risques importants potentiels sont les suivants :

- convulsions,
- l'hyperglycémie / diabète,
- risque suicidaire,
- hypotension orthostatique,
- dyslipidémies.

Se reporter au rapport d'évaluation européen pour une information détaillée.

07.3 Résumé & discussion

► Une étude (étude 247, 937 patients inclus, 662 patients randomisés) a comparé l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA 400 mg ou 300 mg en une injection intramusculaire mensuelle à celle de l'aripiprazole oral 10-30 mg/jour chez des patients atteints de schizophrénie dont les symptômes étaient stabilisés sous aripiprazole oral.

La proportion de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques après 26 semaines de traitement a été de 7,12 % (ET : 1,62) dans le groupe ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois versus 7,76 % (ET : 1,72) dans le groupe aripiprazole oral 10-30 mg/jour soit une différence de - 0,64 % (IC 95 % : [- 5,26 à 3,99]) qui a permis de conclure à la non-infériorité d'ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois par rapport à l'aripiprazole oral.

► Une étude (étude 246, 843 patients inclus, 403 patients randomisés) randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA 400 mg ou 300 mg/mois versus placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois. L'étude a été arrêtée sur la base des résultats d'une analyse intermédiaire. Le délai jusqu'à survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques a été significativement plus court chez les patients ayant reçu le placebo en comparaison à ceux traités par ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois (HR : 5,03 ; IC 95 % [3,15 à 8,0]).

► Au cours des études 246 et 247, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par ABILIFY MAINTENA ont été la prise de poids (9 %), l'akathisie (8 %), l'insomnie (6 %) et la douleur au point d'injection (5 %).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie.

La prescription d'un antipsychotique sous une forme injectable à action prolongée peut être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé et lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents.

ABILIFY MAINTENA administré en une injection intramusculaire mensuelle est une alternative thérapeutique aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés sous aripiprazole oral.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique qui se caractérise par la présence, à des degrés divers, de délires, hallucinations, désorganisation de la pensée et appauvrissement psychique. Sa gravité est liée au handicap qu'elle entraîne, à son âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et à son retentissement majeur sur le plan personnel, social, familial ou professionnel.
- ▶ ABILIFY MAINTENA 400mg et 300 mg administré en une injection intramusculaire mensuelle est un traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par l'aripiprazole oral.
- ▶ L'efficacité d'ABILIFY MAINTENA à la dose de 400 mg ou 300 mg/mois a été non inférieure à celle de l'aripiprazole oral 10-30 mg sur l'exacerbation des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés sous aripiprazole oral (n = 662) et supérieure à celle du placebo sur le délai de rechute (n = 403). Le profil de tolérance d'ABILIFY MAINTENA n'a pas été différent de celui de l'aripiprazole par voie orale à l'exception des douleurs au point d'injection.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.
 - ▶ Compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour les spécialités ABILIFY MAINTENA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABILIFY MAINTENA est important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ABILIFY MAINTENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée.

09.3 Population cible

D'après l'European Brain Council¹², environ 300 000 personnes souffrent de schizophrénie en France.

¹² Andlin-Sobocki et al. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol. 2005;12 Suppl 1:1-27.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

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