

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

aripiprazole

**ABILIFY MAINTENA 300 mg,  
ABILIFY MAINTENA 400 mg,****Poudre et solvant pour suspension injectable à libération  
prolongée**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 juillet 2022

- Schizophrénie
- Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

**Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique par rapport à XEPLION (palmitate de palipéridone) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables. Les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que celle des antipsychotiques de première génération. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents chez les patients suffisamment stabilisés par traitement oral lors de la phase initiale du traitement.

Dans son avis de renouvellement d'inscription de 2015<sup>2</sup>, la Commission avait maintenu la place d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) administré en une injection intramusculaire mensuelle en tant qu'alternative thérapeutique aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés sous aripiprazole oral.

### Place du médicament

Compte-tenu :

- des données de la primo-inscription ayant démontré la non-infériorité de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* aripiprazole oral en termes d'efficacité sur l'exacerbation des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés sous aripiprazole oral et sa supériorité *versus* placebo sur le délai de rechute,
- des nouvelles données de qualité de vie comparatives issues d'une étude en simple-aveugle (critère de jugement principal évalué en aveugle par l'investigateur) ayant démontré la non-infériorité et la supériorité de la stratégie de traitement d'entretien sous ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) avec une quantité d'effet modeste sur une courte durée de traitement de 28 semaines (différence de 4,7 points sur une échelle de 126 points ; IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036),
- des nouvelles données issues de comparaisons indirectes (méta-analyse en réseau Ostuzzi et al. 2021) ayant rapporté une supériorité en termes d'acceptabilité (définie comme le pourcentage d'arrêt de traitement toutes causes confondues) de l'aripiprazole LP par rapport à 5 antipsychotiques injectables LP, dont le palmitate de palipéridone mensuel,
- et de son profil de tolérance connu,

la Commission considère que ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle est une alternative préférentielle à XEPLION (palmitate de palipéridone) en injection mensuelle en termes d'acceptabilité et de qualité de vie dans la stratégie de traitement d'entretien des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives. Il est souligné que la supériorité en termes d'efficacité vis-à-vis des autres antipsychotiques injectables à longue durée d'action de 2<sup>nde</sup> génération n'a en revanche pas été démontrée.

## Recommandations particulières

Prenant en compte l'AMM de ABILIFY MAINTENA restreignant son usage aux patients stabilisés sous aripiprazole oral, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de prescription définies dans son AMM et de restreindre celles-ci aux spécialistes et services de psychiatrie, en alignement à plusieurs autres antipsychotiques injectables de 2<sup>nde</sup> génération également indiqué dans la même situation clinique : ZYPADHERA (pamoate monohydraté d'olanzapine), XEPLION et TREVICTA (palmitate de palipéridone).



<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation de l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) à la demande du laboratoire
<b>Indication(s) concernée(s)</b>	« <b>Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.</b> »
<b>SMR</b>	IMPORTANT
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ des données de la primo inscription ayant démontré la non-infériorité de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle <i>versus</i> aripiprazole oral en termes d'efficacité sur l'exacerbation des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés sous aripiprazole oral et sa supériorité <i>versus</i> placebo sur le délai de rechute.</li> <li>→ des nouvelles données de qualité de vie comparatives issues d'une étude en simple-aveugle (critère de jugement principal évalué en aveugle par l'investigateur) ayant démontré la non-infériorité et la supériorité de la stratégie de traitement d'entretien sous ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle <i>versus</i> palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) avec une quantité d'effet modeste sur une courte durée de traitement de 28 semaines (différence de 4,7 points sur une échelle de 126 points ; IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036),</li> <li>→ des nouvelles données issues de comparaisons indirectes (méta-analyse en réseau Ostuzzi et al. 2021) ayant rapporté une supériorité en termes d'acceptabilité (définie comme le pourcentage d'arrêt d'étude toutes causes confondues) de l'aripiprazole LP par rapport à 5 antipsychotiques injectables LP, dont le palmitate de palipéridone mensuel,</li> <li>→ et de son profil de tolérance connu,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère qu'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), dans le cadre de la stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la même molécule orale au préalable, <b>apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)</b> par rapport au palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) dans la stratégie de traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives.</p>
<b>ISP</b>	ABILIFY MAINTENA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	La Commission considère que ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle est une alternative préférentielle à XEPLION (palmitate de palipéridone) en injection mensuelle en termes d'acceptabilité et de qualité de vie dans la stratégie de traitement d'entretien des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives. Il est souligné que la supériorité en termes d'efficacité vis-à-vis des autres antipsychotiques injectables à longue durée d'action de 2 <sup>nde</sup> génération n'a en revanche pas été démontrée.

<b>Population cible</b>	La population rejointe de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) est estimée à environ 20 000 patients. Cette population est susceptible d'évoluer selon la stratégie thérapeutique future.
<b>Recommandations</b>	<p>→ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Prenant en compte l'AMM de ABILIFY MAINTENA restreignant son usage aux patients stabilisés sous aripiprazole oral, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de prescription définies dans son AMM et de restreindre celles-ci aux spécialistes et services de psychiatrie, en alignement à plusieurs autres antipsychotiques injectables de 2<sup>de</sup> génération également indiqué dans la même situation clinique : ZYPADHERA (pamoate monohydraté d'olanzapine), XEPLION et TREVICTA (palmitate de palipéridone).</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>7</b>
<b>2. Indications</b>	<b>7</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>7</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>8</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>10</b>
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>13</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>13</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>14</b>
8.1 Efficacité	16
8.2 Qualité de vie	19
8.3 Tolérance	24
8.4 Données d'utilisation	26
8.5 Résumé & discussion	28
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>31</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>32</b>
10.1 Service Médical Rendu	32
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	33
10.3 Population cible	33
<b>11. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>34</b>
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>35</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [20 juillet 2022]

# 1. Contexte

Il s'agit de la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) 300 et 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, à la demande du laboratoire, dans l'indication « traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral ».

Les spécialités ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) 300 et 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, disposent d'une AMM centralisée dans l'indication concernée depuis le 15 novembre 2013.

Dans son avis d'inscription du 23 avril 2014<sup>1</sup>, la Commission avait octroyé à ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) un service médical rendu (SMR) important et une absence d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

La Commission a maintenu le niveau de SMR de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) lors de son renouvellement d'inscription en date du 20 mai 2015<sup>2</sup>.

## 2. Indications

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

## 3. Posologie

« Chez les patients n'ayant jamais pris d'aripiprazole, la tolérance de l'aripiprazole oral doit être établie avant l'instauration du traitement par ABILIFY MAINTENA.

ABILIFY MAINTENA ne nécessite pas de titration de la dose.

La dose initiale peut être administrée selon l'un des deux schémas suivants :

- une injection initiale : le jour de l'initiation, administrer une injection de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA et poursuivre le traitement avec 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral par jour, pendant 14 jours consécutifs afin de maintenir les concentrations thérapeutiques d'aripiprazole pendant l'initiation du traitement ;
- deux injections initiales : le jour de l'initiation, administrer deux injections distinctes de 400 mg d'ABILIFY MAINTENA dans des sites d'injection différents (voir Mode d'administration), et administrer une dose de 20 mg d'aripiprazole oral.

Après l'injection initiale, la dose d'entretien recommandée d'ABILIFY MAINTENA est de 400 mg.

ABILIFY MAINTENA doit être administré une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections).

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 ».

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) en date du 23 Avril 2014. Site HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1743369/fr/abilify-maintena-aripiprazole](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743369/fr/abilify-maintena-aripiprazole) [accédé le 10 mai 2022]

<sup>2</sup> Avis de la Commission du 20 mai 2015. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038113/fr/abilify-abilify-maintena-aripiprazole](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038113/fr/abilify-abilify-maintena-aripiprazole) [accédé le 10 mai 2022]

## 4. Besoin médical

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par la présence, à différents degrés de sévérités, d'idées délirantes, d'hallucinations (symptômes positifs), d'une désorganisation de la pensée et d'un émoussement de la vie psychique, émotionnelle et sociale (symptômes négatifs). Il s'agit d'une maladie fréquente ; elle toucherait environ 0,7 à 1 % de la population mondiale<sup>3</sup>. Les troubles schizophréniques débutent le plus souvent chez les jeunes adultes (pic d'incidence entre 18 et 25 ans) et touchent autant les hommes que les femmes.

Son étiologie est complexe et repose à la fois sur des facteurs génétiques et socio-environnementaux (stress, consommation de substance psychogène...).

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à des comorbidités psychiatriques et somatiques.

Les facteurs de bon pronostic de la maladie sont notamment le sexe féminin, une situation sociale et familiale stable lors du premier épisode psychotique, une prise de conscience de sa maladie et un suivi actif avec les médecins, ou encore une prise en charge rapide dès l'apparition des premiers symptômes psychotiques. D'autres facteurs sont au contraire moins favorables, notamment le sexe masculin, l'isolement social, les antécédents familiaux, une progression rapide des symptômes négatifs, ou encore une longue période de latence avant les premiers soins<sup>2</sup>.

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie notamment les antipsychotiques de seconde génération, disposant d'une tolérance meilleure que celle des antipsychotiques de première génération, et étant recommandés en première intention<sup>4</sup>.

Une observance mauvaise ou partielle au traitement est un problème majeur dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie, car une des principales causes de rechute. Parmi les facteurs de risque de mauvaise observance sont retrouvés l'acceptation du traitement et de la maladie, la capacité à suivre un traitement et sa complexité, ainsi que ses effets secondaires.

Lors de la phase d'entretien, le choix se fait entre le neuroleptique efficace pris quotidiennement par voie orale ou l'introduction de la molécule identique d'action prolongée par voie injectable. 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.

L'arsenal thérapeutique comporte plusieurs antipsychotiques injectable à action prolongée actuellement pris en charge (cf. rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents » de cet avis)

<sup>3</sup> INSERM. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>

<sup>4</sup> HAS.Guide ALD Schizophrénies. Decembre 2017.

**Il persiste cependant un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses à longues durées d'action efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'observance et l'acceptabilité du traitement. Le besoin médical est donc partiellement couvert.**

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

La Commission de la transparence considère que l'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) s'intègre dans une stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la forme orale d'une molécule avant de passer en traitement d'entretien avec la forme injectable de la même molécule. Aussi, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les stratégies qui aboutissent à la mise en place d'un traitement d'entretien injectable après stabilisation par une voie orale dans le respect des AMM.

### 5.1 Médicaments

Les CCP de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) sont les autres antipsychotiques de seconde génération indiqués dans la stratégie thérapeutique de traitement d'entretien telle que définie ci-dessus et étant recommandés en première intention car moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antipsychotiques de 2 <sup>nd</sup> e génération injectable à longue durée d'action						
TREVICTA (palipéridone palmitate) Janssen-Cilag	Oui	TREVICTA, injection trimestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone	05/10/2016 (inscription)	Important	TREVICTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).	Oui
RISPERDAL CONSTA L.P. et génériques (rispéridone)	Oui	RISPERDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux	16/03/2016 (renouvellement)	Important	Sans objet	Oui

Janssen-Cilag			d'inscription)			
XEPLION (paliperidone palmitate) Janssen-Cilag	Oui	<p>XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.</p> <p>Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire</p>	01/02/2012 (inscription)	<p>- Important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone</p> <p>- Insuffisant dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral</p>	XEPLION n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone	Oui

ZYPADHERA et génériques (olanzapine) Lilly	Non	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement	23/09/2009 (inscription)	Modéré	ZYPADHERA n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients schizophrènes. Cette forme à libération prolongée représente une alternative thérapeutique à un traitement de maintien par olanzapine orale.	Oui
---	-----	---	-----------------------------	--------	--	-----

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle) sont utilisées pour la prise en charge de la schizophrénie.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.**

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Les spécialités ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) disposent d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for the treatment of schizophrenia* »

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

## 7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis <b>(motif de la demande)</b>	23 avril 2014 (Inscription)
Indication	ABILIFY MAINTENA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.
SMR ( <b>libellé</b> )	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.
ASMR ( <b>libellé</b> )	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
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Études demandées	Sans objet

Date de l'avis	20 mai 2015
<b>(motif de la demande)</b>	(Renouvellement de l'inscription)
Indication	ABILIFY MAINTENA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.
SMR ( <b>libellé</b> )	Maintien du SMR important
ASMR ( <b>libellé</b> )	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'adulte : L'aripiprazole est une option thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. La forme injectable de longue durée d'action 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.
Études demandées	Sans objet

## 8. Analyse des données disponibles

Parmi les données soumises par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation, les données des études suivantes sont détaillées dans cet avis :

Données d'efficacité et d'acceptabilité :

- les données de la méta-analyse en réseau d'Ostuzzi et al. publiée en 2021<sup>5</sup> dont l'objectif était de comparer la prévention des rechutes et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de psychoses non affectives.

→ Données de qualité de vie :

- l'étude QUALIFY<sup>6,7</sup> : étude de phase III de non-infériorité (avec analyse de la supériorité prévue au protocole), en simple aveugle (critère de jugement principal évalué en aveugle par l'investigateur), de l'aripiprazole LP par rapport au palmitate de palipéridone (XEPLION) dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie chez des patients adultes atteints de schizophrénie.

→ Données de tolérance :

- Données issues des études cliniques :

<sup>5</sup> Ostuzzi G et al. Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotics for People With Nonaffective Psychoses: A Network Meta-Analysis, *ajp.psychiatryonline.org*, 2021

<sup>6</sup> Naber D., Hansen K., et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and Palipéridone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 168 (2015) 498–504.

<sup>7</sup> Potkin S., Loze J., Forray C., et al. Multidimensional Assessment of Functional Outcomes in Schizophrenia: Results From QUALIFY, a Head-to-Head Trial of Aripiprazole Once-Monthly and Paliperidone Palmitate. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2017) 20(1): 40–49.

- l'étude 248<sup>8</sup> : étude d'extension en ouvert ayant inclus des patients de novo et des patients des études pivots de la primo-inscription de l'aripiprazole LP (ABILIFY MAINTENA) (études 247<sup>9</sup> et 246<sup>10</sup>) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance au long terme de l'aripiprazole LP chez des patients adultes atteints de schizophrénie.
- l'étude QUALIFY.
- données de pharmacovigilance issues du PGR (Plan de Gestion des Risques) et des PSUR (Periodic Safety Update Report) couvrant la période allant du 17 juillet 2018 au 16 juillet 2019
- données issues du RCP

#### → Données d'utilisation

- l'étude ETAP (non publiée), étude observationnelle de cohortes évaluant la prise en charge médicamenteuse au long cours des patients adultes atteints de schizophrénie en France réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2017.
- données de consommation du GERS en France sur l'année 2021.

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs différentes limites :

- une analyse post-hoc de l'étude pivot 247<sup>11</sup> de la primo-inscription d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) évaluant l'efficacité de l'aripiprazole LP chez les patients obèses et chez les patients non-obèses. Cette analyse post-hoc n'ayant pas été prévue au protocole est considérée comme exploratoire et ne sera par conséquent pas détaillée dans le présent avis.
- le modèle de comparaison mixte de Majer et al. publié en 2015<sup>12</sup> dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole LP en administration mensuelle par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée comme traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de schizophrénie. La portée des résultats est cependant notamment limitée par les points suivants :
  - le faible nombre d'études incluses dans la méta-analyse (n= 6 études dont 2 sous aripiprazole)
  - les risques de biais des 6 études incluses sont non négligeables, avec remise en cause pour les 6 essais de l'assignation secrète, et pour 4 sur 6 d'une randomisation correctement effectuée ; aucune mesure de la qualité des essais sur les autres sources de biais n'est fournie.
  - l'absence d'évaluation des hypothèses sous-jacentes à la réalisation d'une méta-analyse en réseau.

En raison des limites méthodologiques dans la sélection des études, le biais de publication, le biais de report sélectif des critères, la multiplicité non contrôlée des analyses, l'hétérogénéité des études incluses, de la définition des critères et statistiques des résultats, ces résultats ne permettent pas de conclure.

<sup>8</sup> Peters-Strickland T., Baker R. et al. Aripiprazole once-monthly 400 mg for long-term maintenance treatment of schizophrenia: a 52-week open-label study. *NPJ Schizophr.* 2015; 1: 15039.

<sup>9</sup> De Hert M., Eramo A. et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in obese and nonobese patients with schizophrenia: a post hoc analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11 1299–1306.

<sup>10</sup> Peters-Strickland T., Zhao C. et al. Effects of aripiprazole once-monthly on symptoms of schizophrenia in patients switched from oral antipsychotics. *CNS Spectrums*, page 1 of 6. © Cambridge University Press 2016.

<sup>11</sup> De Hert M., Eramo A. et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in obese and nonobese patients with schizophrenia: a post hoc analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11 1299–1306.

<sup>12</sup> Majer I et al. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *Journal of Market Access & Health Policy* 2015, 3: 27208.

- la méta-analyse d'Oya et al. publiée en 2015<sup>13</sup> dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de l'aripiprazole LP en injection mensuelle par rapport à l'aripiprazole oral ou au placebo en traitement de la schizophrénie. En l'absence de données d'intérêts supplémentaires fournies par cette étude par rapport aux données de comparaisons directes déjà analysées, et en raison de ses faiblesses méthodologiques, cette méta-analyse ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- la méta-analyse de Pae et al. publiée en 2017<sup>14</sup> dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole LP versus le palmitate de palipéridone (XEPLION) dans le traitement à court terme de la schizophrénie ; cette méta-analyse ayant uniquement sélectionné des études à court-terme (< 16 semaines), ne correspondant pas à l'indication AMM de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) en traitement d'entretien de la schizophrénie, elle ne sera par conséquent pas détaillée.
- les études Schöttle 2018<sup>15</sup> et ReLIAM<sup>16</sup> : études observationnelles prospectives réalisées en Allemagne et au Canada respectivement, et ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole LP dans le traitement de la schizophrénie en conditions réelles d'utilisation. Ces études n'ayant pas été réalisées en France, elles ne reflètent pas les conditions réelles d'utilisation nationales. Aussi elles ne seront pas détaillées dans le présent avis.
- l'étude PRELAPSE<sup>17,18</sup>, étude de phase IV, d'acceptabilité réalisée aux États-Unis, évaluant l'impact d'un traitement par antipsychotique injectable à action prolongée (APAP) sur le délai avant hospitalisation chez des patients à un stade précoce de schizophrénie. En raison des limites de transposabilité aux patients français, cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis.

## 8.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis CT d'inscription du 23/04/2014)

L'inscription des spécialités ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) a reposé sur deux études randomisées en double aveugle (avis CT du 23/04/2014)<sup>1</sup> :

- « une étude (étude 247 d'une durée de 38 semaines, 937 patients inclus, 662 patients randomisés) a comparé l'efficacité de l'aripiprazole LP 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 aripiprazole LP 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<sub>95 %</sub> : [- 5,26 à 3,99]) qui a permis de

<sup>13</sup> Oya K et al. Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: a systematic review and metanalysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11 2299–2307.

<sup>14</sup> Pae C et al. Comparison between long-acting injectable aripiprazole versus Palipéridone palmitate in the treatment of schizophrenia: systematic review and indirect treatment comparison. *International Clinical Psychopharmacology* 2017, 00:000–000.

<sup>15</sup> Schöttle D., Janetzky W., Luedecke D., et al. Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study. *Schöttle et al. BMC Psychiatry* (2018) 18:365.

<sup>16</sup> Mustafa S., Bougie J., Miguelez M., et al. Real-life assessment of aripiprazole monthly (Abilify Maintena) in schizophrenia: a Canadian naturalistic non-interventional prospective cohort study. *Mustafa et al. BMC Psychiatry* (2019) 19:114.

<sup>17</sup> Kane et al. The Prevention of Relapse and Hospitalization in First Episode and Early Phase Schizophrenia: Results From the Prelapse Trial. Abstract ACNP 2019

<sup>18</sup> Kane JM, Schooler NR, Marcy P, et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3):18m12546

conclure à la non-infériorité d'ABILIFY MAINTENA 400-300 mg/mois par rapport à l'aripiprazole oral »

- « une étude (étude 246 d'une durée de 52 semaines, 843 patients inclus, 403 patients randomisés) randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de l'aripiprazole LP 400 mg ou 300 mg/mois versus placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous aripiprazole LP 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 aripiprazole LP 400-300 mg/mois (HR : 5,03 ; IC<sub>95 %</sub> [3,15 à 8,0]). »

### 8.1.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation

#### → Méta-analyse d'Ostuzzi et al. (2021)

Une méta-analyse en réseau a été réalisée avec pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et l'observance de l'aripiprazole LP en une injection intramusculaire mensuelle versus 11 antipsychotiques injectables à action prolongé (APAP) chez les patients adultes atteints de psychoses non-affectives (DSM III).

Les APAP inclus étaient les suivants : pipotiazine AP, zuclopenthixol AP, halopéridol AP, flupentixol AP, fluphénazine AP, palipéridone AP 1 mois, palipéridone AP 3 mois, rispéridone AP, olanzapine AP, brompéridol AP et perphénazine AP.

#### Méthodologie générale

Une revue systématique de la littérature (RSL) a tout d'abord été réalisée via les bases de données électroniques (MEDLINE, Embase, PsycINFO, le registre central Cochrane des essais cliniques, et CINAHL), sur les sites répertoriant les essais cliniques et sur les bases de données des agences réglementaires et des laboratoires pharmaceutiques jusqu'en juin 2020. La sélection, l'analyse de la qualité méthodologique et l'extraction des données ont été réalisées de manière indépendante par deux évaluateurs (et par un troisième en cas de désaccord) selon des critères déterminés a priori.

Ont été inclus les études cliniques comparatives randomisées incluant des adultes atteints d'un trouble psychotique non-affectif nécessitant un traitement d'entretien et évaluant les antipsychotiques à action prolongée (APAP) de 1ère et de 2ème génération selon la classification ATC.

Les critères de jugement principaux évalués ont été les suivants :

- rechute : proportion de patients ayant eu au moins une rechute avant la fin de l'étude
- acceptabilité : proportion de patients ayant arrêté l'étude avant sa fin toutes causes confondues

La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle à effet aléatoire fréquentiste. L'hypothèse de transitivité a été analysée en identifiant les potentiels modificateurs d'effet (ie. le double aveugle, la taille de l'échantillon, la durée de suivi et la dose d'antipsychotique) et en comparant leur distribution à travers les comparaisons du réseau. L'hypothèse d'absence d'hétérogénéité entre essais a été évaluée en utilisant I<sup>2</sup> et l'hypothèse de cohérence du réseau a reposé sur la comparaison des effets directs et indirects quand on disposait de boucles fermées dans le réseau de comparaisons. L'absence de biais de publication a été évaluée par des funnels plots et le test d'asymétrie de Egger pour les comparaisons utilisant au moins 10 essais (comme recommandé par la Cochrane).

Pour chacun des deux critères de jugement principaux, ont également été réalisées quatre analyses de sensibilité excluant les essais sans double aveugle ; les essais comparant les antipsychotiques à

un placebo ; les essais impliquant  $\leq 50$  patients inclus et ayant été publiés avant 1990 ; et les essais présentant un risque élevé de biais.

## Résultats

Au total 78 études cliniques (n = 11 505 patients) ont été incluses dans la méta-analyse en réseau : 50 % des études comparaient des APAP entre eux, la durée de suivi moyen était de 40,5 semaines (allant de 12 à 104 semaines), 76,7 % de ces études étaient double-aveugle. La majorité des études (86 %) incluait des patients atteints de schizophrénie (correspondant à l'AMM de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP)).

Les résultats ont montré que :

- Sur les rechutes : la palipéridone (3-mois), l'aripiprazole (RR = 0,51 ; IC<sub>95%</sub> 0,28-0,93]) et la fluphénazine ont été supérieurs à l'halopéridol
- Sur l'acceptabilité : l'aripiprazole a été supérieur au brompéridol (RR = 2,10 ; IC<sub>95%</sub> : [1,03-4,28]), à la fluphénazine (RR = 1,37 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-1,76]), à la palipéridone (1-mois) (RR = 1,43 ; IC<sub>95%</sub> [1,14 ; 1,79]), à la pipotiazine, (RR = 1,50 ; IC<sub>95%</sub> [1,09 ; 2,05]), et à la rispéridone (RR = 1,42 ; IC<sub>95%</sub> [1,11-1,82]).

Les critères de jugement secondaires étant purement exploratoires, seuls ceux d'intérêt ont été rapportés à titre d'information ; les résultats ont suggéré :

- une absence de différence en termes d'efficacité entre les différents antipsychotiques à libération prolongée,
- une supériorité en termes de tolérance (pourcentage d'arrêt de traitement en lien avec un événement indésirable) de l'aripiprazole LP par rapport à la palipéridone (1 mois) (RR=0,50 ; IC<sub>95%</sub> [0,30 ; 0,83]).

L'ensemble des hypothèses requises pour la validité d'une méta-analyse en réseau a été évalué (transitivité, cohérence, absence de biais au niveau des essais inclus, absence de biais de publication ou de report et absence d'hétérogénéité de l'effet traitement au sein des différents essais).

La portée des résultats est cependant notamment limitée par les points suivants :

- les critères d'inclusion des études avec l'inclusion d'études en ouvert pour un peu moins d'un quart des études (23,3 %)
- les critères d'inclusion des patients avec l'inclusion d'études réalisées chez des patients atteints d'autres pathologies que la schizophrénie (14 %), ne correspondant pas à l'AMM de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP)
- l'hétérogénéité en termes de durée de suivi des patients (12 à 104 semaines)
- l'absence de description de l'état stabilisé préalablement sous traitement oral des patients dans certaines études, ne correspondant pas à l'AMM de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP)
- l'inclusion d'études utilisant des traitements à des dosages hors AMM.

## 8.2 Qualité de vie

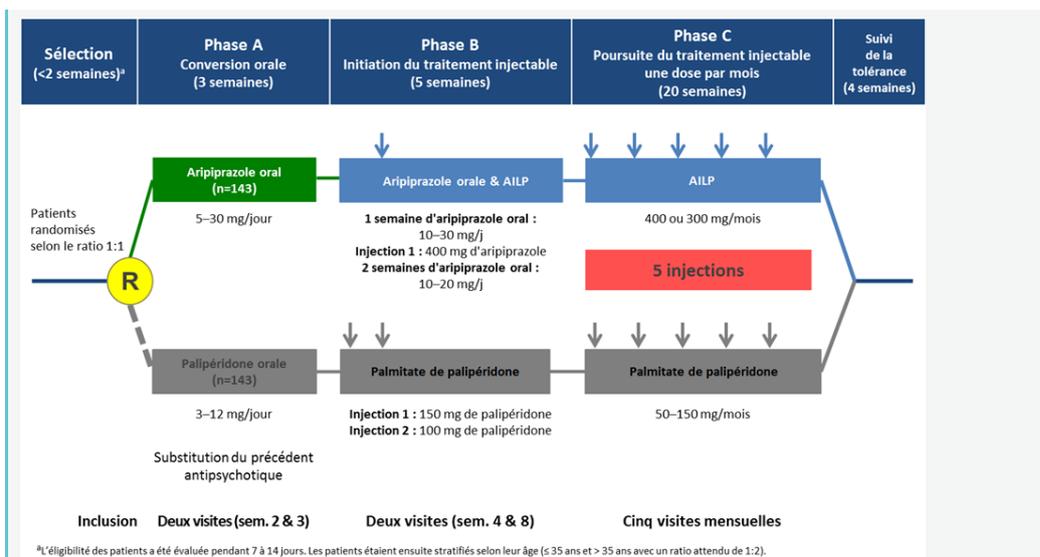
### 8.2.1 Etude QUALIFY

<b>Référence</b>	<b>Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and Palipéridone palmitate in the treatment of schizophrenia</b> <b>Multidimensional Assessment of Functional Outcomes in Schizophrenia: Results From QUALIFY, a Head-to-Head Trial of Aripiprazole Once-Monthly and Paliperidone Palmitate</b> <small>Erreur ! Signet non défini.</small>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01795547
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité de l'aripiprazole LP (ABILIFY MAINTENA) par rapport au palmitate de palipéridone (XEPLION) chez des patients adultes atteints de schizophrénie en termes de variation du score QLS (Quality of Life Scale) à la semaine 28.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, de non-infériorité (avec évaluation de la supériorité prévue au protocole), multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, (avec une évaluation en aveugle par l'évaluateur des scores QLS et IAQ) en groupe parallèles, comparative versus palmitate de palipéridone.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date de la première visite du premier patient inclus : 28/02/2013 Date de la dernière visite du dernier patient : 29/09/2014 Etude conduite dans 71 centres dans 10 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 16 patients).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- patients âgés de 18 à 60 ans</li><li>- diagnostic de schizophrénie selon les critères DSM-IV-TR<sup>19</sup>,</li><li>- score CGI-S<sup>20</sup> ≥3 (légèrement malade) et ≤5 (manifestement malade),</li><li>- nécessité de changer le traitement antipsychotique en cours.</li></ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- diagnostic primaire d'un autre trouble que la schizophrénie selon les critères DSM-IV-TR</li><li>- exacerbation aiguë des symptômes psychotiques,</li><li>- patients présentant un risque important de comportement violent ou de suicide</li><li>- antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.</li></ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	L'étude a été divisée en trois phases de traitement : <ul style="list-style-type: none"><li>- phase A = phase de conversion orale (3 semaines) : de la randomisation à la semaine 3,</li><li>- phase B = phase d'initiation du traitement injectable (5 semaines) : de la semaine 3 à la semaine 8,</li><li>- phase C = phase de poursuite du traitement injectable (20 semaines) : de la semaine 8 à la semaine 28.</li></ul> Les visites ont eu lieu une fois par semaine entre les semaines 2 et 4, puis une fois toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 28.

<sup>19</sup> DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*) : 4<sup>ème</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux- texte révisé, publié par l'American Psychiatric Association en 2011.

<sup>20</sup> Echelles CGI (*Clinical Global Impression*) : échelle mesurant la gravité, l'amélioration ou la détérioration de l'état des patients pendant des études cliniques. Elle comporte deux sous-échelles évaluées par des médecins :

- CGI-S (*severity of illness*) : évaluant la sévérité de l'état actuel du patient.
- et CGI-I (*global improvement*) : évaluant l'amélioration (ou la détérioration) de l'état du patient.



### Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le ratio 1 : 1 comme suit :

- groupe aripiprazole : les patients recevaient 5 à 30 mg/jour d'aripiprazole administré par voie orale (phase A), puis 10 à 30 mg/jour d'aripiprazole administré par voie orale pendant 1 semaine avant l'injection d'aripiprazole IM 400 mg à J28, suivie d'une dose de 10 à 20mg/jour d'aripiprazole administrée par voie orale pendant 14 jours (phase B), puis 300 ou 400 mg d'aripiprazole par voie IM toutes les 4 semaines pendant 20 semaines (phase C).
- groupe palipéridone : les patients recevaient 3 à 12 mg/jour de palipéridone par voie orale (phase A), puis une injection de palmitate de palipéridone (PP) IM 150 mg (234 mg pour les patients inclus dans des centres aux Etats-Unis) à J21 suivie d'une deuxième injection de 100 mg (156 mg pour les patients inclus dans des centres aux Etats-Unis) à J28 (phase B), puis 50 à 100 mg (78 à 234 mg pour les patients inclus dans des centres aux Etats-Unis) par voie IM toutes les 4 semaines pendant 20 semaines (phase C).

La randomisation a été stratifiée selon l'âge des patients (≤ 35 ans versus > 35 ans).

### Critère de jugement principal

Variation moyenne du score QLS total<sup>21</sup> entre l'inclusion et la semaine 28, évalué en aveugle par les médecins.

### Critères de jugement secondaires et exploratoires

- variation moyenne du score IAQ total<sup>22</sup> à la semaine 28, évalué en aveugle par les médecins
- variation moyenne du score CGI-S entre l'inclusion et la semaine 28, évalué par les médecins.
- variation moyenne des scores dans les 4 domaines de l'échelle QLS entre l'inclusion et la semaine 28, évalués par les médecins

<sup>21</sup> L'échelle QLS (*Quality of Life Scale*) est une échelle de qualité de vie spécifique de la schizophrénie destinée à évaluer le fonctionnement des personnes atteintes de schizophrénie, non hospitalisées, séparément de la présence ou de l'absence de symptômes psychotiques manifestes ou de la nécessité d'une hospitalisation.

L'échelle comporte 21 items dans 4 domaines (relations interpersonnelles, rôle instrumental, fondements intrapsychiques, objets/activités courantes), cotés chacun en 7 points (du plus sévère 0 au moins altéré 6). Le score est compris entre 0 et 126 points.

<sup>22</sup> Echelle IAQ (Investigator's Assessment Questionnaire) : échelle évaluée par le médecin permettant d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance des antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectif. Cette échelle est composée de 12 parties, pour lesquelles l'antipsychotique utilisé par le patient est comparé avec l'antipsychotique utilisé précédemment sur une échelle de 5 points allant de 1 (bien mieux) à 5 (bien pire). La somme de ces 12 parties varie de 12 (l'antipsychotique actuel est bien mieux que celui utilisé précédemment) à 60 points (l'antipsychotique actuel est bien pire que celui utilisé précédemment).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– variation moyenne du score SWN-S<sup>23</sup> (Subjective Well-being under Neuroleptic treatment – Short version) entre l'inclusion et la semaine 28, auto-évalué par les patients.</li> <li>– variation moyenne du score Tool<sup>24</sup> (Tolerability and Quality of Life questionnaire) entre l'inclusion et la semaine 28, auto-évalué par les patients.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Un total de 286 patients (143 randomisés dans chacun des deux groupes) était nécessaire pour comparer l'aripiprazole LP au palmitate de palipéridone et détecter une différence d'au moins 1 point en termes de variation du score QLS entre l'inclusion et la semaine 28 avec une puissance de 80 %.</p> <p>Cette estimation est basée sur l'hypothèse d'un écart-type de 15 points par rapport à l'inclusion et tient compte d'un taux d'abandon de 30 %.</p> <p>La marge de non-infériorité de 5 points a été calculée sur la base des résultats d'une étude évaluant l'olanzapine versus placebo, dans laquelle une différence moyenne de 10 points sur le score QLS a été observée<sup>25</sup>.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</p> <p>Critère de jugement principal :</p> <p>L'analyse principale a été réalisée dans la population FAS (Full Analysis Set) selon un modèle mixte à mesures répétées utilisant une matrice de covariance non structurée.</p> <p>La non-infériorité était confirmée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) était &gt;-5 points, ou, de manière équivalente, si la valeur de p était ≤ 0,025 pour le test unilatéral.</p> <p>Si la non-infériorité était confirmée, alors une analyse de la supériorité de l'aripiprazole LP versus le PP était prévue au protocole. La supériorité était confirmée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) était &gt; 0 point.</p> <p>Plusieurs analyses de sensibilité ont été prévues au protocole et effectuées sur le critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– au sein de la population per-protocol,</li> <li>– analyses de covariance (ANCOVA) utilisant les méthodes de LOCF (last observation carried forward) et OC (observed cases) : les facteurs fixes étaient le traitement administré et le pays, et la covariable était le score QLS total à l'inclusion.</li> </ul> <p>Une analyse en sous-groupe a été pré-spécifiée dans le protocole d'étude afin d'étudier l'effet des traitements en fonction de l'âge (patients ≤ 35 ans et chez les patients &gt; 35 ans).</p> <p>Critères secondaires :</p>

<sup>23</sup> SWN-S (*Subjective Well-being under Neuroleptic treatment – Short version*) : auto-évalué par les patients et défini par 20 items dans 5 domaines (fonctionnement psychique, maîtrise de soi, fonctionnement physique, régulation émotionnelle et intégration sociale)

<sup>24</sup> score Tool (*Tolerability and Quality of Life questionnaire*) : auto-évalué par les patients et défini par 8 domaines (humeur, capacités fonctionnelles, fatigue/faiblesse, prise de poids, raideur/tremblements, agitation, dysfonctionnement sexuel et vertiges/nausées).

<sup>25</sup> Dunayevich E, Sethuraman G, Enerson M, Taylor CC, Lin D. Characteristics of two alternative schizophrenia remission definitions: Relationship to clinical and quality of life outcomes. *Schizophr Res* 2006; 86: 300-308

En l'absence de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , ces critères sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans le présent avis.

#### Population d'analyse

- Population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçus au moins une dose de traitement,
- Population FAS (Full Analysis Set) : tous les patients de la population de tolérance pour lesquels au moins une évaluation du score QLS a été réalisée après l'inclusion,
- Population per-protocole : tous les patients de la population FAS ayant respectés les restrictions sur l'usage de certains médicaments, ayant reçus au moins une injection d'AILP/PP et dont les scores QLS et IAQ ont été évalués en aveugle.

## Résultats :

### → Effectifs

Un total de 295 patients a été inclus et randomisé en deux groupes :

- 148 patients dans le groupe aripiprazole,
- 147 patients dans le groupe palipéridone.

Parmi les 295 patients randomisés, 281 patients ont été traités constituant la population de tolérance. Parmi eux, 268 (136 dans le groupe aripiprazole et 132 dans le groupe palipéridone) ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu au moins une évaluation du score QLS après l'inclusion, **correspondant à la population FAS d'analyse principale.**

Au total, 183 patients (62 %) ont terminé l'étude : 100 patients (67,6 %) dans le groupe aripiprazole et 83 patients (56,5 %) dans le groupe palipéridone. Parmi les patients inclus dans l'étude, 98 patients (33,2 %) ont arrêté le traitement prématurément : 44 (29,7 %) patients dans le groupe aripiprazole et 54 patients (36,7 %) dans le groupe palipéridone. Les motifs d'arrêt de l'étude les plus fréquemment rapportés ont été les événements indésirables (11,1 % et 19,7 %), le retrait du consentement (4,9 % et 8,8 %), le manque d'efficacité (5,6 % et 2,2 %) et les déviations au protocole (4,2 % et 2,9 %) dans le groupe aripiprazole et le groupe palipéridone respectivement comme décrit dans la figure 1 ci-dessous.

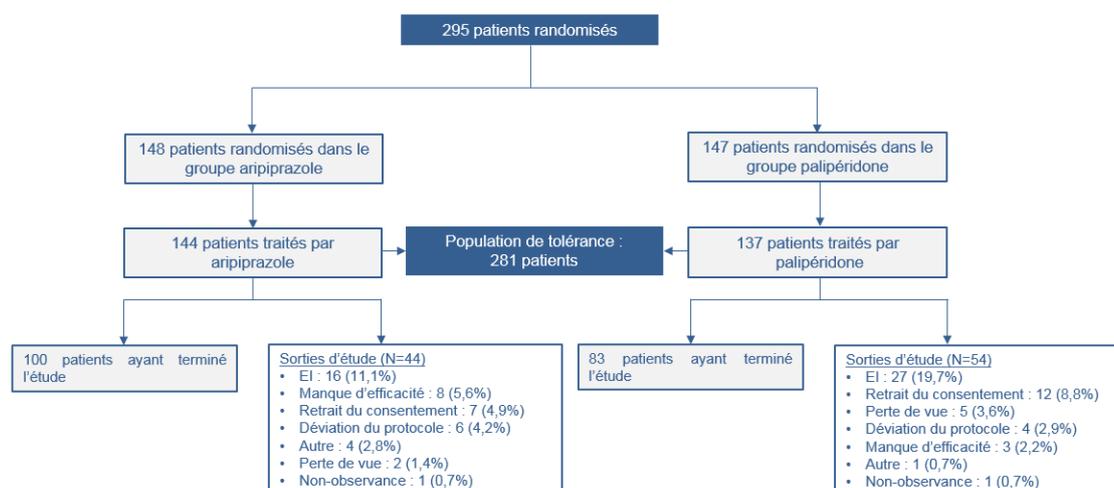


Figure 1 : Flow-chart des patients de l'étude QUALIFY

### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Il s'agissait majoritairement d'hommes (59,8 %) avec un âge médian de 42 ans, la majorité d'entre eux avaient plus de 35 ans (71,5 %) et 76,2 % des patients étaient en surpoids ou obèses.

Concernant les caractéristiques cliniques, à l'inclusion le score moyen total QLS était de 66 points pour le groupe aripiprazole et de 63 points pour le groupe palipéridone.

Au total, 97,5 % des patients avaient au moins un traitement concomitant ou un traitement récemment utilisé dont 25,6 % étaient traités par benzodiazépine (27,1 % dans le groupe aripiprazole et 24,1 % dans le groupe palipéridone).

### → Critères de jugement principal : Variation moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 (mesurée par les médecins- population FAS).

Au total, la variation moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 a été de 7,5 points dans le groupe aripiprazole (n = 104) et de 2,8 points dans le groupe palipéridone (n = 86) avec une différence intragroupe de 4,7 points avec un IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036 dans l'analyse en FAS ; au sein de la population *per-protocol* (analyse de sensibilité), la différence moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 a été de 3,9 points en faveur de l'aripiprazole avec un IC<sub>95%</sub> [-0,5 ; 8,29] ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) ayant été >-5 points, la non-infériorité de l'aripiprazole LP par rapport à la palipéridone LP a été démontrée sur ce critère.

La non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, la supériorité a également été testée montrant une amélioration statistiquement significative du score QLS dans le groupe aripiprazole versus palipéridone (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % >0 point).

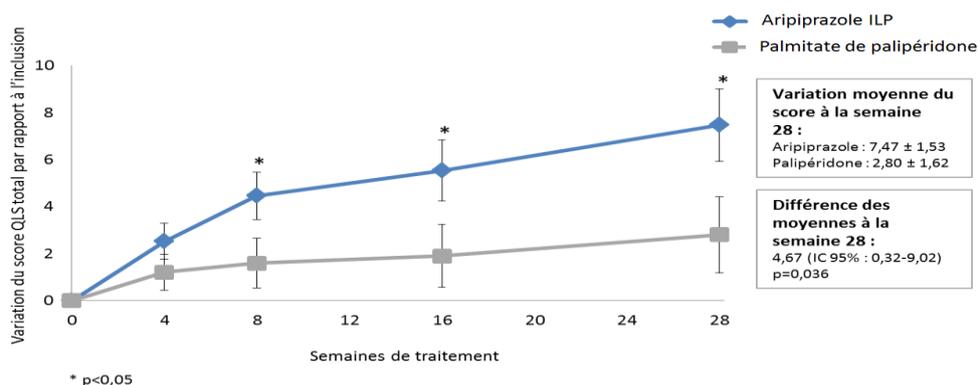


Figure 2 : Variation moyenne du score QLS total par rapport à l'inclusion dans la population FAS de l'étude QUALIFY

### → Critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme purement exploratoires et ne seront pas décrits dans le présent avis.

## 8.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Étude 248<sup>8</sup>

L'étude 248 est une étude d'extension ayant inclus des patients de novo, et des patients des études pivots de la primo-inscription (études 247 et 246) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance au long terme de l'aripiprazole LP 400 mg chez des patients adultes atteints de schizophrénie.

Un total de 1 178 patients a été inclus dans l'étude et 1 081 patients sont entrés dans la phase de traitement d'entretien par aripiprazole LP 400mg dont :

- 464 patients de l'étude 246,
- 474 patients de l'étude 247,
- 143 patients de novo.

Parmi ces patients, 858 (79,4 %) ont terminé l'étude. Les arrêts de traitement ont principalement concerné le retrait du consentement, les événements indésirables et les perdus de vue.

Les résultats des critères de jugement étaient détaillés de manière descriptive, aucune analyse statistique formelle n'était planifiée.

Lors de la phase d'entretien de l'étude 248, 934 patients (86,4 %) ont reçu de l'aripiprazole LP 400 pendant ≥ 6 mois (soit 7 injections) et 826 patients (76,4 %) ont reçu de l'aripiprazole LP 400 pendant ≥ 12 mois (soit 13 injections).

Au total, 726 patients (67,2 %) ont rapporté des événements indésirables (EI) lors du traitement d'entretien par aripiprazole LP, avec 8,8 % des patients ayant eu un EI grave et 6,3 % des patients ayant eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquents ont été les céphalées (7,6 %), les rhinopharyngites (7,0 %), l'anxiété (6,8 %) et l'insomnie (6,6 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier, 9,0 % des patients ont eu un EI lié au syndrome extrapyramidal. Aucune variation cliniquement pertinente des valeurs sérologiques, hématologiques, urinaires, d'insuline, des signes vitaux ou des paramètres ECG (électrocardiogramme) à l'inclusion n'a été observée pendant la phase d'entretien. A la semaine 52, une augmentation cliniquement pertinente de la prolactine a été observée chez 23 patients (2,1 %).

Aucun des décès survenus pendant l'étude n'était lié au traitement par aripiprazole LP.

#### 8.3.1.2 Étude QUALIFY

La population de tolérance a concerné tous les patients randomisés ayant reçus au moins une dose de traitement : 144 patients dans le groupe aripiprazole et 137 patients dans le groupe palipéridone avec une exposition au traitement de 0,44 patient-année dans le groupe aripiprazole et 0,41 patient-année dans le groupe palipéridone.

Au cours de l'étude, 97 (67,4 %) patients du groupe aripiprazole et 101 (73,7 %) patients du groupe palipéridone ont rapporté au moins un EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les surdosages accidentels (20,8 % vs 9,5 %), les insomnies (11,8 % vs 12,4 %) et la prise de poids (9 % vs 13,9 %) dans le groupe aripiprazole et le groupe palipéridone respectivement. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été de 11,8 % dans le groupe aripiprazole et de 20,4 % dans le groupe palipéridone. Des EI graves

ont été rapportés chez 12 patients du groupe aripiprazole et 10 patients du groupe palipéridone et ont principalement concerné les troubles psychotiques et la schizophrénie.

Concernant les EI d'intérêt, 22 patients ont eu un EI lié aux réactions au site d'injection (6 patients dans le groupe aripiprazole versus 16 patients dans le groupe palipéridone). Au total, 16 (11 %) patients du groupe aripiprazole et 9 (7 %) du groupe palipéridone ont rapporté des EI liés aux symptômes extrapyramidaux et 6 patients ont eu un EI lié à la prolactine dans le groupe palipéridone contre 0 dans le groupe aripiprazole.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation par la CT en 2015 (renouvellement d'inscription), les risques suivants ont été supprimés : syndrome malin des neuroleptiques, leucopénie, convulsion, l'hyperglycémie diabète, le risque suicidaire et les dyslipidémies.

Le résumé des risques du PGR d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) (version 11.1 du 31 mai 2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Symptômes extrapyramidaux, y compris dyskinésie tardive
Risques importants potentiels	– Hypotension orthostatique
Informations manquantes	– Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement – Utilisation chez les patients de plus de 65 ans (ABILIFY MAINTENA uniquement)

A noter que des études de pharmacovigilances sont en cours afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) :

- une étude de tolérance (31-10-270) pour évaluer la tolérance à long-terme de l'aripiprazole LP, notamment le risque d'événements liés aux symptômes extrapyramidaux au cours du traitement par aripiprazole LP.
- une étude de sécurité post-AMM (PASS [post authorization safety study], étude 15893N) afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux de l'aripiprazole IM à action prolongée.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PSUR n°7 couvrant la période du 17 juillet 2018 au 16 juillet 2019. Durant cette période :

- un total de 1 082 962 patients cumulés ont été exposés à l'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) depuis sa commercialisation, représentant 541 481 patients-années. En France, cela représente 92 361 patients cumulés pour 46 180 patients-années.
- au regard des résultats du précédent PSUR, le PRAC a demandé la modification de la section 4.4 et 4.8 du RCP. Ces modifications sont détaillées dans le paragraphe suivant (cf 8.3.4 données issues du RCP)
- aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté lors de cette période.

Ces données ne sont pas de nature à remettre en cause le profil de tolérance connu d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP).

### 8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 29 avril 2019, concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- « 4.8 Effets indésirables ».

Les principales modifications ont été les suivantes :

- ajout du risque accru de somnolence, d'hypotension orthostatique et d'instabilité motrice et sensorielle pouvant entraîner des chutes
- ajout de l'événement indésirable « hyperprolactinémie » à la liste des affections endocriniennes classées comme « peu fréquent »
- ajout des événements indésirables de fréquence indéterminée « trouble du contrôle des impulsions, hyperphagie boulimique, automatisme ambulatoire, agressivité et achats compulsifs » à la liste des affections psychiatriques
- ajout de l'événement indésirable « diplopie » à la liste des affections oculaires classées comme « peu fréquent »

## 8.4 Données d'utilisation

### 8.4.1 Etude ETAP : données en pratique réelle d'utilisation d'ABILIFY MAINTENA

L'étude ETAP « *ETUDE en vie réelle de l'utilisation des AntiPsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie identifiés dans le SNDS* » est une étude observationnelle de cohortes de patients atteints de schizophrénie, réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2017.

#### → Méthode

#### Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de décrire la prise en charge médicamenteuse au long cours de la schizophrénie en France (cohorte ETAP) selon les trois axes suivants : les caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion, les comorbidités et prises en charge à l'inclusion et au cours du suivi, et l'exposition séquentielle aux différents antipsychotiques.

Afin d'être inclus dans la « cohorte ETAP », les patients sélectionnés devaient répondre aux critères suivants :

- affection de longue durée (ALD) active au cours de l'étude avec un code diagnostique de schizophrénie,
- et/ou au moins un séjour hospitalier en secteur MCO dont le diagnostic principal (DP) ou relié (DR) du séjour indique un diagnostic de schizophrénie,
- et/ou au moins un séjour hospitalier dont le DP ou le diagnostic associé (DA) du Recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie (RIM-P) indique un diagnostic de schizophrénie,
- et au moins 3 délivrances (à différentes dates) d'antipsychotiques de classe ATC N05A entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2017.

#### Objectif secondaire

L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier la consommation de soins de santé au sein de la population d'intérêt avant et après la date d'instauration d'un APAP (cohorte APAP) à travers les

critères suivants : incidence des hospitalisations en psychiatrie, incidence des recours aux soins de psychiatrie, incidence des arrêts et des changements de traitements APAP.

Deux analyses ont été conduites pour cet objectif secondaire :

- une analyse en miroir ayant décrit la consommation de soins de santé avant et après initiation d'un APAP.
- Les patients inclus dans cette analyse étaient les patients de la cohorte ETAP, ayant débuté un traitement par antipsychotique à action prolongée (APAP) entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016, dite « cohorte APAP ».
- Une analyse de survie via un modèle de Cox intra-individuel ayant évalué l'impact des APAP sur l'incidence de survenue d'événements d'intérêt, dits de « rechute » : hospitalisation pour motif psychiatrique (PMSI RIM-P ou MCO), admission aux urgences psychiatriques, tentatives de suicide hospitalisées et décès. Les patients inclus dans cette analyse ont constitué deux groupes :
  - les patients prévalents (patients bénéficiant d'un APAP de janvier 2012 à décembre 2017)
  - et les patients incidents (patients initiant un APAP de janvier 2015 à décembre 2017, sans aucune délivrance d'un APAP 3 ans avant la date de 1ère délivrance)

Les APAP considérés dans ces analyses sont les suivants : fluphénazine, halopéridol, flupentixol, zuclopenthixol, rispéridone, aripiprazole, palipéridone, pipotiazine.

Seuls les résultats d'intérêt sont détaillés ci-dessous à titre descriptifs.

### → Résultats sur l'objectif principal : l'utilisation en vie réelle des antipsychotiques de 2012 à 2017

Entre 2010 et 2017, un total de 456 003 patients atteints de schizophrénie et traités par des antipsychotiques ont été identifiés et inclus dans cette étude constituant la « cohorte ETAP ». Parmi ces 456 003 patients inclus, plus de la moitié était des hommes (53,7 %) et avaient un âge moyen de 49 ans ( $\pm 16,7$  ans). Environ 22 % des patients avaient entre 18 et 34 ans, 34 % avaient entre 35 et 49 ans et 44 % avaient au moins 50 ans. Près de 60 % d'entre eux consommaient des anxiolytiques et 45 % des médicaments antidépresseurs. La quasi-totalité des patients avaient été exposés aux antipsychotiques oraux (96 %), tandis que l'exposition aux APAP de 1ère et 2ème génération restait minoritaire (respectivement 17 % et 16 %). Les 3 APAP les plus prescrits étaient l'halopéridol (11 % des patients), la rispéridone (10 %) et la palipéridone d'administration mensuelle (9 %).

### → Résultats sur l'objectif secondaire

#### – Consommations des soins

Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016, 12 373 patients ont initié un APAP constituant la « cohorte APAP » dont 32 % ayant initié un traitement par ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) (n = 3 853/12373). En comparaison avec la population de l'étude ETAP, les patients de la cohorte APAP étaient en majorité plus jeunes, moins observants et ont majoritairement débuté leur traitement par un APAP de 2ème génération (75 %). Une diminution de la consommation des soins de santé dans l'année qui suit l'instauration d'un APAP a été observée, quel que soit l'APAP (1ère ou 2ème génération) par rapport à l'année précédente, à l'exception d'une augmentation du nombre de séjour ambulatoire ayant augmenté.

#### – Risque de rechute

Chez les utilisateurs prévalents et incidents d'APAP, le risque de rechute observé diminuait lors des périodes d'exposition aux APAP par rapport aux périodes de non-exposition à un traitement

antipsychotique, la rechute étant majoritairement caractérisée par l'hospitalisation pour motif psychiatrique. Les résultats obtenus sont donc en ligne avec les conclusions de l'analyse en miroir.

#### 8.4.2 Données de prescription

Selon les données de vente GERS, 203 834 boîtes d'aripiprazole injectable longue durée d'action ont été vendues en ville et 22 874 boîtes à l'hôpital entre le 1er janvier et le 31 décembre 2021.

### 8.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) 300 et 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, à la demande du laboratoire, dans l'indication « traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral ».

Pour rappel, les données évaluées dans le cadre de la primo-inscription de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) étaient les suivantes :

- L'étude 247, randomisée, contrôlée, en double-aveugle, ayant démontré la non-infériorité de l'aripiprazole LP 400-300 mg/mois par rapport à l'aripiprazole oral 10-30 mg/jour sur la proportion de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques après 26 semaines de traitement chez 662 patients randomisés atteints de schizophrénie dont les symptômes étaient stabilisés sous aripiprazole oral.
- L'étude 246, randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant démontré la supériorité de l'aripiprazole LP 400-300 mg/mois versus placebo sur le délai de survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques chez 403 patients randomisés atteints de schizophrénie et stabilisés sous aripiprazole LP 400-300 mg/mois.

Les nouvelles données à l'appui de la réévaluation de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) sont principalement :

- Données de qualité de vie issues de l'étude QUALIFY : étude de phase III de non-infériorité (et de supériorité), en ouvert, de l'aripiprazole LP (ABILIFY MAINTENA) par rapport au palmitate de palipéridone (XEPLION) chez des patients adultes atteints de schizophrénie dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie.
- Données issues d'une comparaison indirecte de la littérature :
  - la méta-analyse en réseau d'Ostuzzi et al. publiée en 2021 évaluant les données récentes concernant la proportion de rechute et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée chez les patients adultes atteints de psychoses non affectives.

De plus une étude observationnelle de cohortes issue des données du SNDS, l'étude ETAP, a permis de décrire l'utilisation des APAP dont l'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) dans la prise en charge de la schizophrénie.

#### → Efficacité et acceptabilité

##### Données de comparaisons indirectes

Les résultats de la méta analyse d'Ostuzzi et al. (2021) ont montré que :

- Sur les rechutes : la palipéridone (3-mois), l'aripiprazole (RR = 0,51 ; IC<sub>95%</sub> 0,28-0,93]) et la fluphénazine ont été supérieurs à l'halopéridol

- Sur l’acceptabilité (proportion de patients ayant arrêté l’étude avant sa fin toutes causes confondues) : l’aripiprazole a été supérieur au brompéridol (RR = 2,10 ; IC<sub>95%</sub> : [1,03-4,28]), à la fluphénazine (RR = 1,37 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-1,76]), à la palipéridone (1-mois) (RR = 1,43 ; IC<sub>95%</sub> [1,14 ; 1,79]), à la pipotiazine, (RR = 1,50 ; IC<sub>95%</sub> [1,09 ; 2,05]), et à la rispéridone (RR = 1,42; IC<sub>95%</sub> [1,11-1,82]).

### → Qualité de vie

#### Etude QUALIFY

Parmi les 295 patients inclus dans l’étude randomisée (1 : 1) en ouvert, 62 % (N=183) ont terminé l’étude avec 67,6 % (N=100) dans le groupe aripiprazole et 56,5 % (83 patients) dans le groupe palipéridone. A noter que 57 (69 %) patients de l’étude QUALIFY ont reçu le traitement par palmitate de palipéridone à la dose correspondant au RCP américain, limitant la transposabilité des données à la population française.

A l’inclusion les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les deux groupes de traitement. Au total, 97,5 % des patients avaient au moins un traitement concomitant ou un traitement récemment utilisé dont 25,6 % étaient traités par benzodiazépine (27,1 % dans le groupe aripiprazole et 24,1 % dans le groupe palipéridone).

Au total, la variation moyenne du score QLS total entre l’inclusion et la semaine 28 a été de 7,5 points dans le groupe aripiprazole (n = 104) et de 2,8 points dans le groupe palipéridone (n = 86) avec une différence intragroupe de 4,7 points avec un IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036 dans l’analyse en FAS ; au sein de la population *per-protocol*, la différence moyenne du score QLS total entre l’inclusion et la semaine 28 a été de 3,9 points en faveur de l’aripiprazole avec un IC<sub>95%</sub> [-0,5 ; 8,29].

La borne inférieure de l’intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) ayant été >-5 points, la non-infériorité de l’aripiprazole LP par rapport à la palipéridone LP a été démontrée sur ce critère.

La non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère, la supériorité a également été testée montrant une amélioration statistiquement significative du score QLS dans le groupe aripiprazole versus palipéridone (borne inférieure de l’intervalle de confiance à 95 % >0 point).

### → Tolérance

Les nouvelles données analysées n’ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance particuliers à ceux déjà connu pour l’aripiprazole LP. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont concerné les céphalées, les rhinopharyngites, l’anxiété, la prise de poids, les surdosages accidentels et l’insomnie. Les EI d’intérêt particuliers retrouvés dans les études ont concerné les EI liés au syndrome extrapyramidal, l’augmentation de la prolactine et les EI liés aux réactions au site d’injection.

A noter que des études de pharmacovigilances sont en cours afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux d’ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) :

- une étude de tolérance (31-10-270) pour évaluer la tolérance à long-terme de l’aripiprazole LP, notamment le risque d’événements liés aux symptômes extrapyramidaux au cours du traitement par aripiprazole LP.
- une étude de sécurité post-AMM (PASS [post authorization safety study], étude 15893N) afin de caractériser le risque de symptômes extrapyramidaux de l’aripiprazole IM à action prolongée.

### → Données d’utilisation

L'étude ETAP est une étude observationnelle de cohortes de patients atteints de schizophrénie, réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2017.

Sur les 456 003 patients atteints de schizophrénie et traités par des antipsychotiques inclus dans cette étude, la quasi-totalité des patients avaient été exposés aux antipsychotiques oraux (96 %), tandis que l'exposition aux APAP de 1ère et 2ème génération restait minoritaire (respectivement 17 % et 16 %). Les 3 APAP les plus prescrits étaient l'halopéridol (11 % des patients), la rispéridone (10 %) et la palipéridone d'administration mensuelle (9 %). Sur les 12 373 patients atteints de schizophrénie et ayant initié un APAP, 32 % ont débuté un traitement par ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP). Une diminution de la consommation des soins de santé dans l'année qui suit l'instauration d'un APAP a été observée, quel que soit l'APAP (1ère ou 2ème génération) par rapport à l'année précédente, à l'exception d'une augmentation du nombre de séjour ambulatoire ayant augmenté. Chez les utilisateurs prévalents et incidents d'APAP, le risque de rechute observés diminuait lors des périodes d'exposition aux APAP par rapport aux périodes de non-exposition à un traitement antipsychotique, la rechute étant majoritairement caractérisée par l'hospitalisation pour motif psychiatrique.

## → Discussion

Au total, la supériorité de l'aripiprazole LP en injection mensuelle a été démontrée *versus* le palmitate de palipéridone à injection mensuelle sur la qualité de vie avec une quantité d'effet modeste (différence de 4,7 points sur la variation moyenne du score QLS total) sur une durée limitée (28 semaines) au cours de l'étude QUALIFY. Par ailleurs, les résultats de la méta analyse d'Ostuzzi et al. (2021) ont montré une supériorité de l'aripiprazole par rapport à la palipéridone en injection mensuelle en termes d'acceptabilité (pourcentage d'arrêt de traitement toute cause confondues).

Ces résultats sont limités par les éléments suivants :

- des taux d'attrition non négligeable observés dans l'étude QUALIFY (29,7 % dans le groupe aripiprazole *versus* 36,7 % dans le groupe palmitate de palipéridone) principalement dus à des événements indésirables (11,1 % *versus* 19,7 % dans chaque groupe respectivement),
- le biais de mesure induit par le design de l'étude QUALIFY (simple aveugle) alors qu'une étude en double-aveugle était possible de par le schéma d'administration mensuel des deux traitements,
- l'absence de données d'efficacité ayant démontré la supériorité *versus* autres antipsychotiques injectables à longue durée d'action de 2<sup>nd</sup>e génération.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

Au total, les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier l'impact d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) sur la morbi-mortalité.

Un modeste impact a été démontré sur la qualité de vie *versus* palmitate de palipéridone LP en injection mensuelle au travers de l'étude QUALIFY en simple aveugle, et sur une courte durée (28 semaines)

En conséquence, ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert en termes de qualité de vie et d'acceptabilité dans la stratégie de traitement d'entretien sous antipsychotiques injectables des patients initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux. Aucune supériorité en termes d'efficacité *vis-à-vis* des autres antipsychotiques injectables LP de 2<sup>nd</sup>e génération n'a en revanche été démontrée.

## 9. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables. Les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que celle des antipsychotiques de première génération. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents chez les patients suffisamment stabilisés par traitement oral lors de la phase initiale du traitement.

Dans son avis de renouvellement d'inscription<sup>2</sup>, la Commission avait établi qu'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) administré en une injection intramusculaire mensuelle était 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.

### Place d'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données de la primo-inscription ayant démontré la non-infériorité de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* aripiprazole oral en termes d'efficacité sur l'exacerbation des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés sous aripiprazole oral et sa supériorité *versus* placebo sur le délai de rechute,
- des nouvelles données de qualité de vie comparatives issues d'une étude en simple-aveugle (critère de jugement principal évalué en aveugle par l'investigateur) ayant démontré la non-infériorité et la supériorité de la stratégie de traitement d'entretien sous ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) avec une quantité d'effet modeste sur une courte durée de traitement de 28 semaines (différence de 4,7 points sur une échelle de 126 points ; IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036),
- des nouvelles données issues de comparaisons indirectes (méta-analyse en réseau Ostuzzi et al. 2021) ayant rapporté une supériorité en termes d'acceptabilité (définie comme le pourcentage d'arrêt de traitement toutes causes confondues) de l'aripiprazole LP par rapport à 5 antipsychotiques injectables LP, dont le palmitate de palipéridone mensuel,
- et de son profil de tolérance connu,

la Commission considère que ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle est une alternative préférentielle à XEPLION (palmitate de palipéridone) en injection mensuelle en termes d'acceptabilité et de qualité de vie dans la stratégie de traitement d'entretien des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives. Il est souligné que la supériorité en termes d'efficacité vis-à-vis des autres antipsychotiques injectables LP de 2<sup>de</sup> génération n'a en revanche pas été démontrée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 10. Conclusions de la Commission

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- ➔ La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.
- ➔ ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) 400 mg 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.
- ➔ le rapport efficacité/effets indésirables de l'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) 300 mg et 400 mg dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral est important.
- ➔ ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle est un traitement de première intention de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses dans la stratégie de traitement d'entretien des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux.

#### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence élevée de la schizophrénie.
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
  - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité,
  - un modeste impact démontré sur la qualité de vie versus palmitate de palipéridone LP en injection mensuelle au travers de l'étude QUALIFY en simple aveugle, et sur une courte durée (28 semaines)
- l'absence de données sur l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

## Taux de remboursement proposé : 65 %

### 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données de la primo inscription ayant démontré la non-infériorité de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* aripiprazole oral en termes d'efficacité sur l'exacerbation des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés sous aripiprazole oral et sa supériorité *versus* placebo sur le délai de rechute.
- des nouvelles données de qualité de vie comparatives issues d'une étude en simple-aveugle (critère de jugement principal évalué en aveugle par l'investigateur) ayant démontré la non-infériorité et la supériorité de la stratégie de traitement d'entretien sous ABILIFY MAINTENA (aripiprazole LP) en injection mensuelle *versus* palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) avec une quantité d'effet modeste sur une courte durée de traitement de 28 semaines (différence de 4,7 points sur une échelle de 126 points ; IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 9,02] ; p=0,036),
- des nouvelles données issues de comparaisons indirectes (méta-analyse en réseau Ostuzzi et al. 2021) ayant rapporté une supériorité en termes d'acceptabilité (définie comme le pourcentage d'arrêt d'étude toutes causes confondues) de l'aripiprazole LP par rapport à 5 antipsychotiques injectables LP, dont le palmitate de palipéridone mensuel,
- et de son profil de tolérance connu,

la Commission de la transparence considère qu'ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), dans le cadre de la stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la même molécule orale au préalable, **apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** par rapport au palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) dans la stratégie de traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives.

### 10.3 Population cible

La population cible correspond aux patients adultes atteints de schizophrénie étant stabilisés sous aripiprazole oral.

Selon une étude observationnelle (non publiée) réalisée par le laboratoire à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2017, le nombre de patients de plus de 18 ans ayant eu un diagnostic de schizophrénie en France et au moins 3 délivrances d'antipsychotiques sur cette période a été de 456 000 patients.

Selon les données GERS, le nombre de boîtes de ABILIFY (aripiprazole), comprimés ou suspension buvable, de tous dosages vendues en ville et à l'hôpital a été de 110 344 et de 100 757 sur l'année 2021, toutes indications confondues. A noter cependant que ce chiffre couvre l'ensemble des indications d'ABILIFY<sup>26</sup> autres que celle faisant l'objet de cette réévaluation.

<sup>26</sup> « ABILIFY est indiqué dans le traitement :

- de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgé de 15 ans ou plus.
- des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (voir rubrique 5.1 du RCP).
- des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Il n'a pas été mis à disposition de données épidémiologiques permettant d'estimer le pourcentage de patients schizophrènes stabilisés sous aripiprazole oral et souhaitant poursuivre le traitement d'entretien sous aripiprazole injectable.

Prenant en compte l'ancienneté de prise en charge de la spécialité ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) depuis 2014 et la stratégie thérapeutique bien établie dans la schizophrénie, la population cible est par conséquent approchée par la population rejointe issue des données de vente et remboursement.

Selon les données GERS, le nombre de boîtes de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), tous dosages confondus, vendues en ville et à l'hôpital a été de 226 708 sur l'année 2021, correspondant à environ 20 000 patients à raison d'une injection mensuelle de palipéridone.

De plus, selon les données Medic'AM, le nombre de boîtes remboursées issues de prescription en ville a été de 202 274 sur l'année 2021. Les données de remboursement depuis 2017 figurent dans le tableau ci-dessous.

	Année de remboursement				
	2017	2018	2019	2020	2021
<b>ABILIFY MAINTENA LP 300 MG</b>	23,112	32,284	41,342	48,897	54,370
<b>ABILIFY MAINTENA LP 400 MG</b>	91,825	110,169	125,793	142,280	147,904

**Considérant l'ensemble de ces éléments, la population rejointe de ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) est estimée à environ 20 000 patients. Cette population est susceptible d'évoluer selon la stratégie thérapeutique future.**

## 11. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Prenant en compte l'AMM de ABILIFY MAINTENA restreignant son usage aux patients stabilisés sous aripiprazole oral, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de prescription définies dans son AMM et de restreindre celles-ci aux spécialistes et services de psychiatrie, en alignement à plusieurs autres antipsychotiques injectables de 2<sup>de</sup> génération également indiqué dans la même situation clinique : ZYPADHERA (palmoate monohydraté d'olanzapine), XEPLION et TREVICTA (palmitate de palipéridone).

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 01/06/2022 Date d'adoption : 15/06/2022 Date d'audition du laboratoire : 20/07/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	ABILIFY MAINTENA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée 1 boîte de 1 flacon à reconstituer (34009 277 218 4 7) ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie 1 boîte de 1 seringue préremplie (34009 300 189 7 2)
<b>Demandeur</b>	OTSUKA Pharmaceutical France
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2013 Inscription complément de gamme : 24/04/2015
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	N05AX12

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire