



Résultats de l'étude REACT sur Abilify Maintena®

Une préparation à libération prolongée efficace et bien tolérée même dans la «vraie vie»

Berne – Les antipsychotiques injectables à action prolongée (AIAP) permettent une administration médicamenteuse fiable et présentent une pharmacocinétique stable. L'étude REACT, présentée par le Docteur Daniel Schöttle (département de psychiatrie, psychothérapie et psychosomatique de la clinique Asklepios à Hambourg) lors d'un symposium de Lundbeck dans le cadre du congrès 2022 de la Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP), a montré qu'une nouvelle amélioration de la psychopathologie, de la sévérité de la maladie et du niveau fonctionnel était observée chez les patientes et patients ayant reçu un antipsychotique par voie orale avant de passer à un AIAP.

Les études randomisées et contrôlées (*randomised controlled trials, RCTs*) nous fournissent des preuves scientifiques efficaces de qualité en matière de sécurité et d'efficacité (*efficacy*) d'un produit médical¹. Lors des RCTs, après l'application de critères d'inclusion et d'exclusion stricts, un ensemble de patient «idéal» est choisi pour répondre à la question de savoir si la préparation *peut fonc-*

tionner. Les RCTs se trouvent donc en début de carrière d'un médicament et assurent notamment son autorisation. Le revers de la médaille, c'est qu'il est très rare que les conditions dans lesquelles sont menés les RCTs reflètent les conditions rencontrées dans la pratique clinique.

Connaissances issues du quotidien clinique

Le nombre d'études en conditions réelles (*real-world evidence, RWE*) publiées n'a cessé de croître au cours des dernières années, aussi et surtout en raison de l'augmentation mondiale d'utilisation de données patient électroniques.² Ces études comportent des données de la «vraie vie», de patientes et pa-

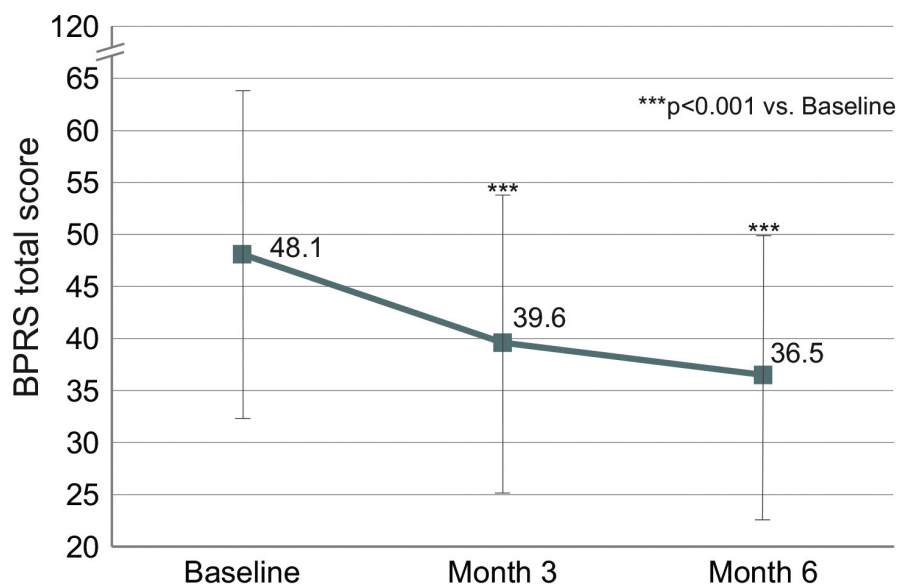


Figure 1: Améliorations de la psychopathologie (BPRS) sous aripiprazole à libération prolongée après 3 et 6 mois, stratifiées selon l'âge. Mod. d'après Schöttle et al. 2022.

tients que traitent effectivement les médecins dans leur cabinet, à savoir des patientes et patients présentant des comorbidités multiples, des co-médications, ayant essayé puis interrompu de nombreux traitements.

Les études RWE ne sont pas réalisées dans des conditions expérimentales cliniques typiques, et recueillent des données issues d'études observationnelles et interventionnelles. Les études RWE répondent à la question de savoir si un médicament fonctionne effectivement chez des patientes et patients dans des conditions thérapeutiques du quotidien et s'il apporte des preuves pour la pratique clinique.^{1,2} «Les études en conditions réelles peuvent être utilisées pour compléter des données d'études cliniques et combler des lacunes en matière de connaissances, et elles nous livrent des connaissances précieuses issues de notre quotidien clinique», explique le **Docteur Daniel Schöttle**.

Le facteur central de l'adhésion

«Il existe quelques facteurs sur lesquels nous pouvons avoir une influence chez les patients schizophrènes, et nous devrions en profiter», ajoute le Docteur Schöttle. Près de 50% de l'ensemble des patientes et patients atteints de schizophrénie déclarent cette pathologie avant l'âge de 25 ans.³ Selon le spécialiste, il s'agit d'une affection au début précoce et aux larges répercussions sur le reste de la vie. «L'objectif devrait être que la durée de la première psychose non traitée soit réduite au maximum, idéalement à moins de 4 semaines, et qu'ensuite intervienne dès que possible un rétablissement fonctionnel et so-

cial, ce qui implique par exemple de suivre une formation, d'entretenir des relations d'amitié, et de surmonter le quotidien». Au cours de cette première «période critique» initiale, un traitement intensif et interprofessionnel doit être réalisé, avant de mettre en place simplement et rapidement un accès à une thérapie spécifique à la phase. «Même si cela paraît simple, l'adhésion est un facteur décisif, car la non-adhésion est associée à une recrudescence des rechutes», ajoute le psychiatre. Une étude finlandaise a ainsi mis en évidence une non-adhésion primaire dans près de 32% des cas lors de la prescription initiale du traitement antipsychotique.⁴ Le risque d'interrompre un médicament ou de ne pas utiliser l'ordonnance baisse au fur et à mesure que la durée de traitement augmente; une analyse de ce phénomène a montré une réduction significative du risque avec les préparations à libération prolongée (*long acting injectables, LAI*) par rapport aux médicaments oraux (67% de réduction du risque, aHR = 0,33 [0,27–0,41]).⁵ Une méta-analyse de réseau ayant comparé les deux formes galéniques (voie orale et injection) et incluant 92 RCTs est parvenue à la conclusion que l'aripiprazole, l'olanzapine et la palipéridone étaient le meilleur choix en traitement d'entretien de la schizophrénie, que ce soit par voie orale ou sous forme de préparation à libération prolongée.⁶ Il est alors apparu que dans des conditions hautement sélectives, les deux formes galéniques ne différaient pas énormément. Mais qu'est-ce qui a été analysé

ici, ou plutôt qui? Qu'en est-il de l'adhésion? Si les RCTs apportent des preuves de grande qualité, ils rencontrent des difficultés dans la transposabilité sur une population de patients hétérogène dans des conditions thérapeutiques réelles.

L'étude REACT fournit des données du «monde réel»

Le Canada et l'Allemagne ont fourni deux études RWE sur l'aripiprazole à libération prolongée (Abilify Maintena®).^{7,8} Ces études non interventionnelles indépendantes ont analysé les données de patientes et patients schizophrènes qui se trouvaient précédemment dans un état stable sous aripiprazole oral et qui sont passés aux AIAP pendant au moins 6 mois. «Il convenait donc de regrouper ces deux études», explique le Docteur Schöttle – ce qu'il a d'ailleurs fait ensuite avec son équipe. Il en a résulté l'étude REACT (Real world effectiveness of aripiprazole once-monthly) publiée par l'intervenant.⁹ Le critère d'évaluation primaire était l'évaluation de la psychopathologie (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale). Les critères d'évaluation secondaires ont mis en lumière le degré de sévérité de la maladie (CGI-S, Clinical Global Impression-Severity), l'évolution du degré de sévérité (CGI-I, CGI-Improvement) et le niveau fonctionnel (GAF, General Assessment of Functioning). En outre, des analyses de sous-groupes ont été réalisées en ce qui concerne l'âge des patientes et patients (≤ 35 ans, > 35 ans), et les événements/effets indésirables ont été recensés. La décision de traiter les patientes et patients avec la formulation à libération prolongée de l'aripiprazole a été prise indépendamment de la participation à l'étude. Au total, 409 patientes et patients ont été analysés à l'instant 0, après 3 mois et après 6 mois. Au début de l'étude, le score BPRS était de 48,1. La psychopathologie s'est significativement améliorée après 3 mois (39,6), puis de nouveau après 6 mois (36,5; respectivement $p < 0,001$ par rapport à la période de référence; fig. 1). «Si la différence n'était pas significative entre les moins et les plus de 35 ans, les plus jeunes commençaient toutefois plus bas mais s'amélioraient un peu plus que le groupe plus âgé», précise l'auteur de l'étude à propos des résultats. Sur les deux groupes d'âges, la sévérité de la maladie par rapport à la période de référence (4,47) enregistrait une amélioration significative après 3 mois (3,88) et après 6 mois (3,64; respectivement $p < 0,001$ par rapport à la période de référence; fig. 2), tout comme le niveau fonctionnel (47,7; 55,7; 59,4; respectivement $p < 0,001$ par rap-

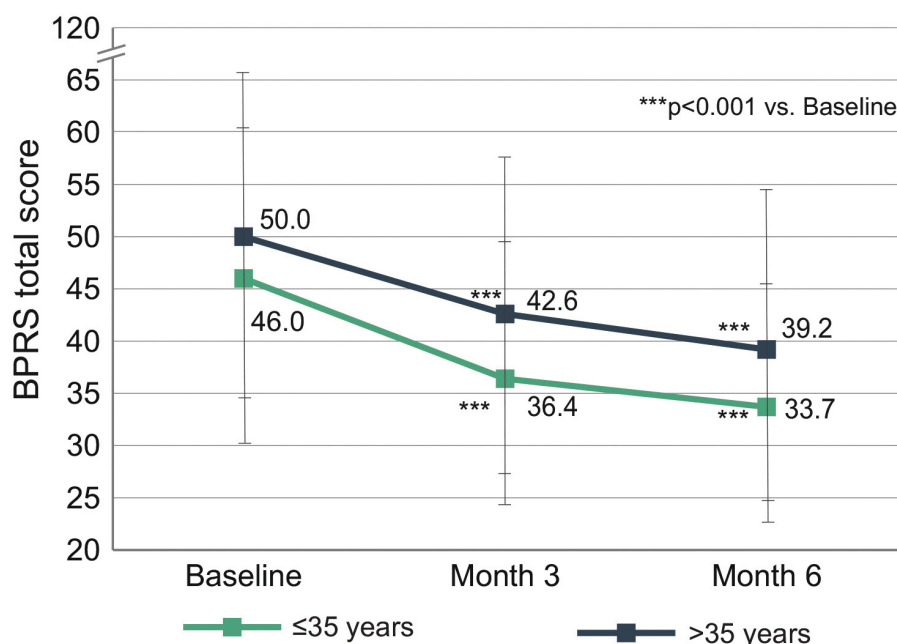


Figure 2: Améliorations de la sévérité de la maladie (CGI-S) sous aripiprazole à libération prolongée après 3 et 6 mois, stratifiées selon l'âge. Mod. d'après Schöttle et al.

port à la période de référence),^{7,8} 56,5% des patients présentaient un score CGI-S qui s'améliorait d'au moins 1 point par rapport à la période de référence, ce qui peut ainsi être évalué comme une amélioration cliniquement pertinente. Les effets indésirables étaient rares, et concordaient avec le profil de sécurité connu de l'aripiprazole. Il convient de noter que les patientes et patients ayant déjà reçu un traitement préalable connaissaient encore de telles améliorations en matière de psychopathologie, de sévérité de la maladie et de niveau fonctionnel avec la préparation à libération prolongée. «Pour ce qui est des causes, je ne peux qu'émettre des hypothèses. Un des points pourrait être que les taux étaient plus uniformes avec la préparation à libération prolongée, que l'adhésion était meilleure – celle-ci était très élevée dans cette étude (90%), et il se peut que le niveau de stress ait baissé du fait que les patientes et patients se sentaient globalement mieux, ce qui entraîne également une réduction des symptômes. Je pense qu'il s'agit en définitive d'une accumulation de tous ces points, ce qui permet d'expliquer pourquoi les patientes et patients de l'étude REACT qui étaient déjà

stabilisés sous aripiprazole oral ont tiré un bénéfice supplémentaire du traitement par aripiprazole à libération prolongée.»

Abilify Maintena® (aripiprazole). **I:** Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole orale. **P:** Uniquement par voie intramusculaire (deltoidien ou fessier) par un professionnel de la santé. Posologie recommandée est de 400 mg une fois par mois en une seule injection. En début de traitement, une injection de 400 mg d'Abilify Maintena® associé à l'aripiprazole oral (10 mg ou 20 mg) pendant 14 jours consécutifs ou deux injections distinctes de 400 mg d'Abilify Maintena® en deux sites différents dans deux muscles différents associée à un aripiprazole oral dose de 20 mg. Ajustement de la dose chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et en raison d'interactions (pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch). Suspension aqueuse à usage immédiat. **CI:** Enfants et adolescents <18 ans. Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Préc.:** Comportement suicidaire. Troubles cardio/cérébrovasculaires. Etat favorisant une hypotension. Hypertension. Facteurs de risque d'événements thromboemboliques. Antécédents familiaux d'allongement du QT. Dyskinésie tardive. Syndrome malin des neuroleptiques. Convulsions. Etat psychotique associé à une démence. Patients âgés (>65 ans). Tendances aux chutes. Hyperglycémie. Diabète ou facteurs de risque. Hypersensibilité. Prise de poids. Dysphagie. Antécédents de dépendance au jeu. **IA:** Reposent sur données d'aripiprazole orale: Augmentation de l'effet d'antihypertenseurs α 1-adrénérgiques. Alcool et substances à action centrale. Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique. Inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou CYP3A4. Inducteurs du CYP3A4. ISRS/IRS ou médicaments qui augmentent les concentrations d'aripiprazole

(syndrome sérotoninergique). **G/A:** Pas recommandé. Symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage chez le nouveau-né. **EI:** Fréquents: Prise de poids, akathisie, insomnie, diabète, perte de poids, agitation, anxiété, impatiences, trouble extrapyramidal, tremblement, dyskinésie, sédation, somnolence, étourdissements, céphalées, bouche sèche, raideur musculosquelettique, dysfonction érectile, fatigue, douleur/induration au site d'injection, créatine phosphokinase sanguine augmentée. **SD:** Surveillance étroite, surveillance électrocardiographique. Prise en charge symptomatique. **Prés.:** Emballages mensuels à 400 mg et 300 mg d'Abilify Maintena® en seringue préremplie et set de reconstitution avec poudre et solvant dans le flacon [B]. Emballage seringue préremplie à 300 mg et set de reconstitution à 400 mg actuellement non commercialisé. **Admis par les caisses.** L'information professionnelle complète est publiée sur www.swissmedicinfo.ch. **Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon, www.lundbeck.ch**
CH-ABIM-0769 11.2022 CH-AM-2200143

Publication rémunérée

Avec l'aimable soutien de
Lundbeck (Suisse) SA et
Otsuka Pharmaceutical (Suisse) Sàrl

Littérature

- 1 Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293–2297.
- 2 Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci*. 2018;33(34):e213.
- 3 Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–295.
- 4 Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenvu M, Tanskanen A, Taipale H. Primary Nonadherence to Antipsychotic Treatment Among Persons with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022;48(3):655–663.
- 5 Rubio JM, Taipale H, Tanskanen A, Correll CU, Kane JM, Tiihonen J. Long-term Continuity of Antipsychotic Treatment for Schizophrenia: A Nationwide Study. *Schizophr Bull*. 2021;47(6):1611–1620.
- 6 Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022;21(2):295–307.
- 7 Mustafa S, Bougie J, Miguez M, et al. Real-life assessment of aripiprazole monthly (Abilify Maintena) in schizophrenia: a Canadian naturalistic non-interventional prospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):114.
- 8 Schöttle D, Janetzky W, Luedecke D, Beck E, Correll CU, Wiedemann K. Effectiveness of aripiprazole once-monthly in schizophrenia patients pretreated with oral aripiprazole: a 6-month, real-life non-interventional study [published correction appears in *BMC Psychiatry*. 2018 Dec 14;18(1):389]. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):365.
- 9 Schöttle D, Clerzuz G, Janetzky W, et al. Real-world effectiveness of aripiprazole once-monthly REACT study: Pooled analysis of two noninterventional studies. *Eur Psychiatry*. 2022;65(1):e42.

Bibliographie disponible sur demande auprès de Lundbeck