



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 décembre 2007

**INVEGA 3 mg comprimé à libération prolongée**

**Boîte de 28 comprimés (CIP : 381 306-3)**

**INVEGA 6 mg comprimé à libération prolongée**

**Boîte de 28 comprimés (CIP : 381 314-6)**

**INVEGA 9 mg comprimé à libération prolongée**

**Boîte de 28 comprimés (CIP : 381 320-6)**

**Laboratoires JANSSEN-CILAG**

palipéridone

Liste I

Code ATC : N05AX13

Date de l'AMM : 25 juin 2007 (AMM centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Palipéridone

## 1.2. Indication

« Traitement de la schizophrénie »

## 1.3. Posologie

### *Adultes*

INVEGA est destiné à l'administration orale. La dose recommandée d'INVEGA est de 6 mg une fois par jour le matin. L'administration d'INVEGA doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture. Le patient doit être informé de toujours prendre INVEGA à jeun ou de toujours le prendre avec le petit déjeuner et de ne pas alterner administration à jeun et administration avec le petit déjeuner. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3 à 12 mg une fois par jour. L'adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit intervenir qu'après ré-évaluation clinique.

INVEGA doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé. Le principe actif est contenu dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer le principe actif de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé, ainsi que les composants insolubles du noyau du comprimé, sont éliminés de l'organisme ; les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils observent occasionnellement dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

### *Patient insuffisant hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

### *Patient insuffisant rénal*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  et  $< 80$  ml/min), la dose initiale recommandée est de 3 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $< 50$  ml/min), la dose recommandée d'INVEGA est de 3 mg une fois par jour. Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $\geq 10$  à  $< 30$  ml/min), la dose initiale recommandée d'INVEGA est de 3 mg tous les deux jours, et peut être augmentée à 3 mg une fois par jour après ré-évaluation clinique. INVEGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Patient âgé*

Les recommandations posologiques chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ( $\geq 80\text{ml/min}$ ) sont identiques à celles pour les adultes à fonction rénale normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, des adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de la fonction rénale (voir Patient insuffisant rénal ci-dessus).

INVEGA doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés déments ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

### *Usage pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'INVEGA n'ont pas été étudiées chez des patients de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données chez l'enfant.

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique d'INVEGA n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique, ou chez les fumeurs.

### *Passage à d'autres médicaments antipsychotiques*

Il n'a pas été recueilli systématiquement de données permettant d'établir spécifiquement les modalités de passage des patients traités par INVEGA à d'autres médicaments antipsychotiques. Du fait des différences de profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des divers médicaments antipsychotiques, le suivi par un médecin est nécessaire lorsque le passage à un autre antipsychotique est jugé médicalement justifié.

## **2 MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2007)**

N : Système nerveux  
N05 : Psycholeptiques  
N05A : Antipsychotiques  
N05AX : Autres antipsychotiques  
N05AX13 : Palipéridone

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

L'ensemble des antipsychotiques atypiques :

- Amisulpride - SOLIAN et ses génériques
- Clozapine - LEPONEX et ses génériques  
(patients résistants au traitement, patients présentant avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossible à corriger)
- Loxapine - LOXAPAC
- Olanzapine - ZYPREXA
- Risperidone - RISPERDAL, RISPERDALCONSTA et RISPERDALORO
- Aripiprazole - ABILIFY

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Autres neuroleptiques indiqués dans le traitement des psychoses.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier 5 études cliniques évaluées par l'EMA :

- 3 études versus placebo, avec un bras comparateur actif, l'olanzapine, ont évalué l'efficacité et la tolérance de la palipéridone chez des sujets adultes atteints de schizophrénie (études SCH-303, SCH-304, SCH-305).
- 1 étude versus placebo a évalué l'efficacité de la palipéridone dans la prévention des rechutes chez des sujets schizophrènes (étude SCH-301).
- 1 étude versus placebo a évalué l'efficacité de la palipéridone chez le sujet âgé atteint de schizophrénie (étude SCH-302).

Les études SCH 302, 303, 304 et 305 ont chacune fait l'objet d'une extension en ouvert de 52 semaines. L'objectif de ces études ouvertes était l'évaluation de la tolérance au long cours. L'efficacité a été un critère secondaire. Les résultats de ces phases d'extension ne seront pas décrits.

Le laboratoire a également versé une étude versus olanzapine qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'EMA (étude SCH-3011). Compte tenu des incertitudes méthodologiques suivantes :

- Présentation des résultats non conformes à l'hypothèse statistique initiale de non-infériorité,
- Absence de justification du choix de la valeur numérique de la limite d'équivalence,
- Résultats en per protocole non disponibles,

Cette étude n'est pas retenue par la Commission de la Transparence et ne sera donc pas détaillée dans le présent avis.

### 3.1 Etudes SCH-303, SCH-304 et SCH-305

L'objectif et la méthodologie des 3 études ont été identiques. Ils sont détaillés dans le tableau 1 ci-dessous :

**Tableau n°1 : caractéristiques des études SCH 303, SCH-304 et SCH-305**

	Objectif	Méthodologie	Effectifs des études	Critère principal d'efficacité
<b>Étude SCH-303</b>	Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la palipéridone versus placebo chez des sujets atteints de schizophrénie.	Études randomisées en double-aveugle versus placebo avec un bras comparateur actif olanzapine.  Durée des études : 6 semaines	N = 630  Palipéridone 6 mg/j = 123 Palipéridone 9 mg/j = 122 Palipéridone 12 mg/j = 130 Olanzapine 10 mg/j = 128 Placebo = 127  Population ITT = 628.	Variation du score PANSS <sup>1</sup> entre l'inclusion et la fin de l'étude à J43 (ou la dernière valeur du score évaluée)
<b>Etude SCH-304</b>			N = 444  Palipéridone 6 mg/j = 112 Palipéridone 12 mg/j = 112 Olanzapine 10 mg/j = 110 Placebo = 110  Population ITT = 432	
<b>Etude SCH-305</b>			N = 618  Palipéridone 3 mg/j = 127 Palipéridone 9 mg/j = 125 Palipéridone 15 mg/j = 115 Olanzapine 10 mg/j = 128 Placebo = 123  Population ITT = 605	

A noter que la palipéridone 15 mg est une posologie non retenue par l'AMM.

#### Critères secondaires d'efficacité :

- Evolution des scores de l'échelle PSP (*Personal and Social Performance Scale*), de l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression Scale-Severity*), et de l'échelle SQLS (*Symptoms and Quality of life in Schizophrenia Scale*).
- Qualité du sommeil évaluée par une échelle analogique visuelle.
- Taux de répondeurs aux traitements. Un répondeur au traitement était défini par une diminution du score PANSS  $\geq 30$  %.

#### Critères d'inclusion :

- patients  $\geq 18$  ans;
- patients atteints de schizophrénie (selon les critères DSM-IV) depuis au moins 1 an ;
- patients ayant des symptômes actifs à l'inclusion et dont le score PANSS est compris entre 70 et 120.

#### Résultats :

Les résultats d'efficacité sur le critère principal, variation du score PANSS, ne concernent

<sup>1</sup> PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (score de 30 à 210) : sous-échelle des symptômes positifs (7 items), sous-échelle des symptômes négatifs (7 items), sous-échelles de psychopathologie générale (16 items). La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 à 7.

que les groupes palipéridone et placebo.

On dispose des résultats du groupe comparateur olanzapine sur ce même critère d'efficacité, mais défini comme critère secondaire par le protocole de l'étude. Les résultats de ce groupe sont donc donnés à titre informatif.

**Tableau 2 : Résultats de l'étude SCH-303 (population ITT)**

	Placebo N = 126	Palipéridone			Olanzapine 10 mg N = 128
		6 mg N= 123	9 mg N = 122	12 mg N = 129	
Score PANSS initial moyen	94,1	94,3	93,2	94,6	93,0
Variation en fin d'étude	- 4,1	- 17,9	- 17,2	- 23,3	- 19,9
Différence vs placebo p ; IC 95 %		- 13,7 < 0,001; [-19,9;-7,5]	- 13,5 < 0,001;[-19,7;-7,3]	- 18,9 < 0,001;[-25;-12,8]	
Différence vs olanzapine IC 95 %		- 2,4 [-7,4;2,5]	- 2,7 [-7,6; 2,3]	2,9 [-2,0; 7,8]	
Taux de répondeurs	30 %	56 %	51 %	61 %	51,6 %

**Tableau 3 : Résultats de l'étude SCH-304 (population ITT)**

	Placebo N = 105	Palipéridone		Olanzapine 10 mg N = 105
		6 mg N= 111	12 mg N = 111	
Score PANSS initial moyen	93,6	92,3	94,1	94,9
Variation en fin d'étude	- 8,0	- 15,7	- 17,5	- 18,4
Différence vs placebo p ; IC 95 %		- 7,0 0,006; [-12,3;-1,8]	- 8,5 < 0,001;[-13,8;-3,3]	
Différence vs olanzapine IC 95 %		- 1,6 [-6,4;3,2]	- 0,3 [-5,0;4,5]	
Taux de répondeurs	34,3 %	50 %	51,4 %	45,7 %

**Tableau n°4 : Résultats de l'étude SCH-305 (population ITT)**

	Placebo N = 120	Palipéridone			Olanzapine 10 mg N = 126
		3 mg N= 123	9 mg N = 123	15 mg N = 113	
Score PANSS initial moyen	93,9	91,6	93,9	92,4	93,3
Variation en fin d'étude	- 2,8	- 15,0	- 16,3	- 19,9	- 18,1
Différence vs placebo p ; IC 95 %		- 11,6 < 0,001; [-17,2;-6,1]	- 12,9 < 0,001;[-18,4;-7,4]	- 17,2 <0,001;[-22,8;-11,5]	
Différence vs olanzapine IC 95 %		- 2,6 [-7,0;1,8]	- 1,2 [-5,6;3,2]	3,1 [-1,5;7,6]	
Taux de répondeurs	18,3 %	39,8 %	45,5 %	52,7 %	52,4 %

### Tolérance :

Les événements indésirables (EI) observés dans ces 3 études ont concerné 72 % des patients traités par palipéridone, 66 % des patients traités par placebo (69 % des patients traités par olanzapine). Les EI les plus fréquemment observés ont été les troubles du système nerveux central, les troubles psychiatriques, les troubles gastro-intestinaux et les troubles cardiaques.

Les EI possiblement liés au traitement et observés chez plus de 2 % des patients traités par palipéridone ont été les suivants : céphalée (13,2 %) tachycardie (6,6 %), akathisie (6,5 %), tachycardie sinusale (5,5 %), troubles extrapyramidaux (5,4 %), somnolence (4,9 %), vertiges (4,8 %), sédation (4,2 %), tremblement (3,4 %), hypertonie (2,8 %), dystonie (2,6 %), hypotension orthostatique (2,5 %) et sécheresse buccale (2,4 %).

Chez les patients traités par palipéridone la somnolence a été moins fréquente que chez les patients traités par olanzapine : 5 % versus 13 % (3 % dans le groupe placebo).

Les augmentations de poids cliniquement significatives ( $\geq 7\%$ ) ont été de 18 % dans les groupes olanzapine et palipéridone 15 mg, 6 % à 9 % dans les autres groupes palipéridone et 5 % dans les groupes placebo.

Les EI graves ont été de l'ordre de 6 % dans chacun des 3 groupes de traitement : il s'agissait principalement de troubles psychotiques ou schizophréniques.

### Conclusion :

L'analyse de ces 3 études a montré que chez des patients atteints de schizophrénie une diminution significativement plus importante du score PANSS après 6 semaines de traitement a été observée chez les patients traités par palipéridone par rapport aux patients traités par placebo, quelle que soit la dose quotidienne de palipéridone (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg, ou 15 mg). En fonction des études, cette différence entre les groupes palipéridone et les groupes placebo a varié entre - 7 et - 18,9, avec un score PANSS initial compris entre 91,6 et 94,6.

La quantité d'effet de la palipéridone dans ces 3 études est du même ordre que celle observée avec l'olanzapine 10 mg (dose initiale recommandée).

Parmi les critères secondaires d'efficacité, le taux de répondeurs au traitement a été plus élevé dans les groupes palipéridone que dans les groupes placebo : il a varié entre 39,8 % et 61 % dans les groupes palipéridone versus 18,3 % à 34,3 % dans les groupes placebo.

En termes de tolérance, les événements indésirables ont été fréquents, quel que soit le groupe de traitement : 72 % dans le groupe palipéridone, 66 % dans le groupe placebo et 69 % dans le groupe olanzapine.

La Commission de la transparence souligne une fréquence d'événement indésirables élevée chez les patients traités par placebo : cette fréquence est comparable à celles des patients traités par un des deux antipsychotiques.

## **3.2 Etude SCH-301**

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle versus placebo dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de la palipéridone dans la prévention de la rechute chez des patients atteints de schizophrénie. Cette étude a été suivie d'une phase d'extension en ouvert.

Les patients étaient préalablement traités en ouvert par palipéridone jusqu'à l'obtention d'une dose optimale qui permettait leur équilibre. A la suite de cette titration, les patients étaient randomisés en double aveugle versus placebo.

Critères d'inclusion : ils sont identiques à ceux des études SCH-303, 304 et 305.

Critère principal d'efficacité : délai d'apparition d'une rechute.

Résultats : l'étude a inclus 530 patients, d'âge moyen 37,9 ans, dont 207 ont été randomisés en double aveugle versus placebo (groupe palipéridone n = 105 ; groupe placebo n = 102). La posologie moyenne de la palipéridone au cours de la période de double aveugle a été de 10,8 mg/jour.

Le taux de rechute des patients traités par palipéridone a été significativement moins important que celui des patients traités par placebo : 22,1 % (23/104) versus 51,5 % (52/101) ( $p < 0,001$ ). Le délai estimé pour que 25 % des patients traités aient eu une rechute a été de 68 jours dans le groupe palipéridone versus 23 jours dans le groupe placebo.

Les patients inclus dans la phase en double aveugle versus placebo étaient issus d'une phase ouverte de traitement par palipéridone. Les patients non équilibrés au cours de cette période ouverte ont été exclus de l'étude, donc tous les patients inclus dans la phase de double aveugle étaient répondeurs à la palipéridone.

La Commission de la transparence regrette l'absence d'un bras comparateur actif.

### **3.3 Etude SCH-302**

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle versus placebo dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la palipéridone (3 mg à 12 mg) chez des patients âgés de plus de 65 ans et atteints de schizophrénie.

La durée de cette étude a été de 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients âgés de plus de 65 ans, atteints de schizophrénie (selon les critères DSM-IV) depuis au moins 1 an, et dont le score PANSS était compris entre 70 et 120.

Critère principal d'efficacité : variation du score PANSS.

Résultats :

**Tableau n°5 : résultats de l'étude SCH-302 (population ITT)**

	<b>Placebo N = 38</b>	<b>Palipéridone N=76</b>
<b>Age moyen (ET)</b>	69,1 (3,34)	70,1 (4,95)
<b>Score PANSS initial moyen</b>	94,3	91,8
<b>Variation en fin d'étude</b>	-9,9	-14,6
<b>Différence vs placebo p ; IC 95 %</b>	-5,5 <0,05 ; [-9,85;-1,12]	

La dose moyenne de palipéridone a été de 8 mg par jour.

La diminution du score PANSS a été significativement plus importante dans le groupe palipéridone que dans le groupe placebo : - 14,6 versus - 9,9 ( $\Delta = -5,5$ , IC 95 % [-9,85;-1,12]).

Le pourcentage des patients répondeurs au traitement a été de 38 % dans le groupe palipéridone versus 29 % dans le groupe placebo. La différence entre ces 2 groupes n'est pas significative.

Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 67 % des patients du groupe palipéridone versus 71 % des patients du groupe placebo.

Selon l'EPAR, les EI dont la fréquence a été supérieure dans le groupe palipéridone versus le groupe placebo ont été les suivants : somnolence (9 % vs 5 %), vertige (7 % vs 0 %), hypotension (5 % vs 0 %), tachycardie (16 % vs 0 %), et allongement du segment QT (7 % vs 3 %).

Conclusion :

Cette étude a montré l'efficacité de la palipéridone (3 mg à 12 mg) chez des sujets âgés de plus de 65 ans et atteints de schizophrénie : la différence de diminution du score PANSS après 6 semaines de traitement a été de - 5,5 entre le groupe palipéridone et le groupe placebo ( $p < 0,005$ , IC 95 % [-9,85;-1,12]).

Il faut noter une réponse non négligeable au traitement dans le groupe placebo :

- le taux de répondeurs au traitement dans ce groupe a été de 29 % versus 38 % dans le groupe palipéridone (NS) ;
- la diminution du score PANSS a été de - 9,9 dans le groupe placebo versus - 14,6 dans le groupe palipéridone, soit une diminution de 10,5 % dans le groupe placebo versus 15,9 % dans le groupe palipéridone ;

En termes de tolérance, le type d'événements indésirables et leurs fréquences ont été



similaires à ceux observés dans les études SCH-303, 304 et 305.

### **3.4 Conclusions**

Les études SCH-303, 304 et 305 ont montré l'efficacité de la palipéridone sur la variation du score PANSS, versus un traitement par placebo, chez des patients atteints de schizophrénie, quelle que soit la dose quotidienne de palipéridone (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg ou 15 mg).

L'étude SCH-301 a montré le maintien de l'efficacité de la palipéridone chez des patients initialement répondeurs à ce traitement : le délai estimé pour que 25 % des patients traités aient eu une rechute a été de 68 jours dans le groupe palipéridone versus 23 jours dans le groupe placebo.

L'efficacité de la palipéridone a été montrée versus placebo chez des sujets âgés de plus de 65 ans et atteints de schizophrénie au cours de l'étude SCH-302.

La Commission de la Transparence regrette l'absence de donnée d'efficacité à long terme, ainsi que l'absence d'étude versus un comparateur actif, notamment versus la rispéridone.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les troubles du système nerveux central, les troubles psychiatriques, les troubles gastro-intestinaux et les troubles cardiaques.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

Cette spécialité est un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Compte tenu de la fréquence et de la gravité de la schizophrénie, son fardeau en termes de santé publique est important.

L'amélioration de la prise en charge de la schizophrénie constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (priorité du GTNDO \*).

Au vu des données disponibles (notamment : études versus placebo pour l'essentiel ; données versus traitement existant insuffisantes ; absence de données sur les rechutes et la fréquence d'hospitalisation) il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients schizophréniques pour la spécialité INVEGA, par rapport aux thérapies disponibles.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée notamment en raison d'un doute sur l'observance à long terme.

La spécialité INVEGA ne devrait donc pas être en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INVEGA.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la Commission considère que :

INVEGA, métabolite actif principal de la rispéridone, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les neuroleptiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, en particulier sur la symptomatologie positive.

Deux tiers à trois quarts des patients souffriront des effets indésirables de ces traitements au cours de leur vie (effets psychiques, effets neurologiques, en particulier les effets extrapyramidaux, effets végétatifs, effets endocriniens).

Selon les recommandations les plus récentes de la WFSBP<sup>2</sup> (« World Federation of Societies of Biological Psychiatry »), les antipsychotiques atypiques (dits aussi de « seconde génération ») sont utilisés en première intention en cas de schizophrénie débutante. En tant qu'alternative, les antipsychotiques conventionnels (ou de « première génération ») peuvent être utilisés à posologie minimale efficace pour minimiser les effets indésirables extrapyramidaux avec un suivi particulier de la tolérance chez ces patients.

Lors d'épisodes récurrents, les antipsychotiques atypiques semblent être préférés, bien que les antipsychotiques conventionnels aient également leur place dans le traitement des phases aiguës. Le choix de l'antipsychotique se fera en tenant compte de différents facteurs, notamment de la préférence du patients en fonction de son expérience des traitements précédents (réponse au traitement et tolérance), de la voie d'administration, des comorbidités et des interactions potentielles avec d'autres traitements.

Un traitement au long cours doit être mis en place afin d'obtenir une stabilisation de l'état des patients, ce qui participe à l'efficacité des traitements psychologiques et prévient les rechutes. Les antipsychotiques atypiques ou conventionnels sont indiqués dans cette situation. La prescription des antipsychotiques conventionnels peut être maintenue chez les patients n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.

Ces recommandations sont en accord avec celles du NICE<sup>3</sup> (« National Institute for Clinical Excellence », 2002) et celles issues de la conférence de consensus organisée par la Fédération Française de Psychiatrie<sup>4</sup> (2003). Toutefois, la supériorité des antipsychotiques

---

<sup>2</sup> Falkai P. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2005; 6 (4): 132 – 191 Part 2 : long term treatment of schizophrenia World J Biol Psychiatry 2006,7(1) : 132-191

<sup>3</sup> Schizophrenia- Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and second care- NICE 2002

<sup>4</sup> Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques - Conférence de consensus ANAES, 23-24 janvier 2003

atypiques en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux conventionnels fait encore l'objet de débats et quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens).

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée, si possible sous forme orale. Dans un certain nombre de cas, notamment au début d'un épisode psychotique aigu, la présence d'anxiété et/ou d'agitation accompagnant les idées délirantes peut conduire à associer un produit à polarité sédatrice (benzodiazépine ou antipsychotique anxio-sédatif) à un antipsychotique à visée antidélirante.

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

#### **4.4. Population cible**

L'incidence annuelle du trouble schizophrénique est de l'ordre de 0,1 pour 1000 habitants. La prévalence est d'environ 1 % dans la population générale. En France, 400 000 patients seraient atteints de schizophrénie, avec 10 000 nouveaux cas par an<sup>5</sup>.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

##### **4.5.1 Conditionnements**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**

---

<sup>5</sup> HauteCouverture S et al. Epidémiologie des troubles schizophréniques. Presse Med 2006 ; 35 (cahier 2) : 461-8.