



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 novembre 2011

SYCREST 5 mg, comprimé sublingual

B/60 (CIP : 415 241-6)

B/100 (CIP : 579 353-1)

SYCREST 10 mg, comprimé sublingual

B/60 (CIP : 415 242-2)

B/100 (CIP : 579 354-8)

Laboratoire LUNDBECK SAS

Asénapine

Code ATC : N05AH05 (antipsychotiques)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 01/09/2010

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Asénapine

1.2. Indications thérapeutiques

« SYCREST est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. »

SYCREST a eu un refus d'AMM en Europe dans le traitement de la schizophrénie¹.

1.3. Posologie (cf. RCP)

« La posologie initiale recommandée de SYCREST en monothérapie est de 10 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être réduite à 5 mg deux fois par jour en fonction de l'évaluation clinique. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour.»

¹ Rapport européen public d'évaluation de SYCREST. EMA/CHP/583011/2010.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N	Système nerveux
N05	Psycholéptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AH	Diazépines, oxazépines et thiazépines
N05AH05	Asénapine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Antipsychotiques oraux ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères du trouble bipolaire

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM dans le traitement des troubles bipolaires	SMR
Aripiprazole (ABILIFY)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I Prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. 	important
Olanzapine (ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. 	important
Quétiapine (XEROQUEL LP)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires. Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif. 	important (épisodes maniaques et épisodes dépressifs) insuffisant (prévention des récurrences)
Risperidone (RISPERDAL et génériques, RISPERDALORO)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. 	important

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Thymorégulateurs ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères du trouble bipolaire

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM dans le traitement des troubles bipolaires	SMR
Lithium (TERALITHE, TERALITHE LP)	<ul style="list-style-type: none">▪ Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.▪ Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.	important
Carbamazépine (TEGRETOL, TEGRETOL LP et génériques)	<ul style="list-style-type: none">▪ Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.▪ Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.	important
Valproate de sodium (DEPAKOTE)	<ul style="list-style-type: none">▪ Traitements des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode.	important

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte

3.1.1. Asénapine en monothérapie

La démonstration de l'efficacité de l'asénapine en monothérapie dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I reposent sur deux études de trois semaines (études ARES 3A et ARES 3B) avec pour chacune une phase d'extension de neuf semaines (étude ARES 9).

3.1.1.1. Etudes ARES 3A et 3B

L'objectif des études ARES 3A et ARES 3B était de démontrer la supériorité de l'asénapine sur le placebo à trois semaines chez des adultes présentant un trouble bipolaire de type I en phase maniaque ou mixte.

a) Méthodologie

Les études ARES 3A et ARES 3B ont une méthodologie identique.

Il s'agit de deux études randomisées, en double insu, contrôlées versus placebo d'une durée de trois semaines comportant un bras comparateur actif (olanzapine).

Les patients inclus étaient des adultes présentant un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire de type I (DSM-IV) débuté depuis moins de trois mois avec un score ≥ 20 sur l'échelle de manie YMRS². Les patients à cycles rapides ont été exclus de ces études.

Les patients ont été randomisés en trois groupes parallèles (2 :2 :1) pour recevoir :

- asénapine : 5 mg x 2 à J1 puis 5 à 10 mg x 2/jour ;
- olanzapine : 15 mg à J1 puis 5 à 20 mg/jour ;
- ou un placebo.

Le critère principal était l'évolution du score sur l'échelle YMRS¹ après trois semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Les principaux critères secondaires étaient :

- le pourcentage de patients répondeurs (diminution de 50 % du score YMRS à J21 par rapport à la valeur de base)
- le pourcentage de patients en rémission (score total sur l'échelle YMRS ≤ 12 à J21)
- la variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la manie (échelle CGI-BP³).

Une comparaison statistique d'asénapine et olanzapine en termes d'efficacité ou de tolérance n'était pas prévue au protocole.

b) Résultats de l'étude ARES 3A

Au total, 488 patients ont été randomisés et traités dans l'un des trois bras de traitement : 98 dans le bras placebo, 185 dans le bras asénapine et 205 dans le bras olanzapine.

Les patients avaient un diagnostic d'épisode maniaque (69 %) ou mixte (31 %). L'âge moyen était de 39 ans avec 53 % d'hommes.

² L'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) permet d'évaluer la sévérité d'un épisode maniaque (score > 20) chez des patients présentant un trouble bipolaire. Le score obtenu va de 0 à 60.

³ L'échelle CGI-BP (Impression Clinique Globale) permet l'estimation par l'investigateur de la sévérité des symptômes bipolaires allant du score "non malade" à "extrêmement sévère" (7 points).

Pendant l'étude, la dose moyenne d'asénapine a été de 18,4 mg/jour et la dose moyenne d'olanzapine de 15,9 mg/jour.

Cinquante-sept patients (58,2 %) du groupe placebo, 124 patients (67,0 %) du groupe asénapine et 161 patients (78,5 %) du groupe olanzapine ont terminé l'étude. Les motifs d'arrêt sont précisés dans le tableau 1.

Tableau 1. Taux et motifs d'arrêt prématuré

	Placebo n ITT = 94	Asénapine n ITT = 183	Olanzapine n ITT = 203
Arrêt prématuré, n (%)	41 (41,8)	61 (33,0)	44 (21,5)
Cause de l'arrêt, n (%)			
Evénement indésirable	4 (4,1)	17 (9,2)	7 (3,4)
Manque d'efficacité	14 (14,3)	14 (7,6)	13 (6,3)
Consentement retiré	13 (13,3)	25 (13,5)	15 (7,3)
Perdus de vue	4 (4,1)	1 (0,5)	6 (2,9)
Autres	6 (6,1)	4 (2,2)	3 (1,5)

ITT : intention de traiter

Critère principal :

A trois semaines, l'amélioration du score total sur l'échelle YMRS dans le groupe asénapine a été supérieure à celle du groupe placebo : la variation moyenne du score YMRS a été de $-11,5 \pm 0,8$ dans le groupe asénapine et de $-7,8 \pm 1,1$ dans le groupe placebo ($p = 0,0065$; population ITT-LOCF).

La variation moyenne des scores YMRS est détaillée dans le tableau 2.

Tableau 2. Score YMRS à l'inclusion et après trois semaines de traitement (population ITT-LOCF⁴)

	Score YMRS initial moy±ET	Score YMRS à J21 moy±ET	Variation du score à J21 moy des MC [†] ±ES	p*
Placebo, n = 94	28,3 ± 6,3	20,4±12,7	-7,8 ± 1,1	
Asénapine, n = 183	29,4 ± 6,7	17,7±11,9	-11,5 ± 0,8	0,0065
Olanzapine, n = 203	29,7 ± 6,7	14,9±10,5	-14,6 ± 0,8	< 0,0001

ET : écart-type ; moy : moyenne ; moy des MC : moyenne des moindres carrés ; ES : erreur standard ; [†] selon un modèle ANCOVA ; * versus placebo, selon un modèle ANCOVA

Critères secondaires :

- le taux de patients répondeurs a été de 42,6 % dans le groupe asénapine et de 34,0 % dans le groupe placebo (différence non significative, $p = 0,1951$) ;
- le taux de patients en rémission a été de 35,5 % dans le groupe asénapine et de 30,9 % dans le groupe placebo (différence non significative, $p = 0,5033$) ;
- l'amélioration des scores moyens de sévérité sur l'échelle CGI-BP a été plus élevée dans le groupe asénapine que dans le groupe placebo : $-1,2 \pm 0,1$ versus $-0,8 \pm 0,13$ ($p = 0,0116$).

L'olanzapine a été plus efficace que le placebo à trois semaines y compris sur le taux de patients répondeurs et en rémission à la différence de l'asénapine :

- la variation moyenne du score YMRS a été de $-14,6 \pm 0,8$ ($p < 0,0001$) ;
- le taux de patients répondeurs était de 54,7 % ($p = 0,0011$) ;
- le taux de patients en rémission était de 46,3 % ($p = 0,0159$).

c) Résultats de l'étude ARES 3B

Au total, 488 patients ont été randomisés et traités dans l'un des trois bras de traitement : 104 dans le bras placebo, 194 patients dans le bras asénapine et 190 dans le bras olanzapine.

⁴ Last observation carried forward

Les patients avaient un diagnostic d'épisode maniaque (69 %) ou mixte (31 %). L'âge moyen était de 39 ans avec 57 % d'hommes.

Pendant l'étude, la dose moyenne d'asénapine a été de 18,2 mg/jour et de 15,8 mg/jour pour olanzapine.

Soixante-quatre patients du groupe placebo (61,5 %), 122 patients du groupe asénapine (62,9 %) et 152 patients du groupe olanzapine (79,6 %) ont terminé l'étude.

Les motifs d'arrêt sont précisés dans le tableau 3.

Tableau 3. Taux et motifs d'arrêt prématuré

	Placebo n ITT = 103	Asénapine n ITT = 189	Olanzapine n ITT = 188
Arrêt prématuré, n (%)	40 (38,5)	72 (37,1)	39 (20,4)
Cause de l'arrêt, n (%)			
Événement indésirable	7 (6,7)	20 (10,3)	8 (4,2)
Perte d'efficacité	17 (16,3)	16 (8,2)	11 (5,8)
Consentement retiré	13 (12,5)	28 (14,4)	16 (8,4)
Perdus de vue	2 (1,9)	5 (2,6)	2 (1,0)
Autres	1 (1,0)	3 (1,5)	2 (1,0)

Critère principal :

A trois semaines, l'amélioration du score total sur l'échelle YMRS dans le groupe asénapine a été supérieure à celle du groupe placebo : la variation moyenne du score YMRS a été de $-10,8 \pm 0,8$ dans le groupe asénapine et de $-5,5 \pm 1,0$ dans le groupe placebo ($p < 0,0001$; population ITT-LOCF).

La variation moyenne des scores YMRS est détaillée dans le tableau 4.

Tableau 4. Score YMRS à l'inclusion et après trois semaines de traitement (population ITT-LOCF)

	Score YMRS initial moy±ET	Score YMRS à J21 moy±ET	Variation du score à J21 moy des MC [†] ±ES	p*
Placebo, n = 103	29,0 ± 6,1	23,5 ± 12,6	- 5,5 ± 1,0	
Asénapine, n = 189	28,3 ± 5,5	17,7 ± 11,3	- 10,8 ± 0,8*	< 0,0001
Olanzapine, n = 188	28,6 ± 5,9	16,1 ± 9,4	-12,6 ± 0,8	< 0,0001

ET : écart-type ; moy : moyenne ; moy des MC : moyenne des moindres carrés ; ES : erreur standard ; [†] selon un modèle ANCOVA ; * versus placebo, selon un modèle ANCOVA

Critères secondaires :

- le taux de patients répondeurs dans le groupe asénapine a été supérieur au taux de patients répondeurs dans le groupe placebo : 42,3 % versus 25,2 % ($p = 0,0049$).
- le taux de patients en rémission dans le groupe asénapine a été supérieur au taux de patients en rémission dans le groupe placebo : 40,2 % versus 22,3 % ($p = 0,0020$).
- l'amélioration des scores moyens de sévérité sur l'échelle CGI-BP a été plus élevée dans le groupe asénapine que dans le groupe placebo : $-1,2 \pm 0,1$ versus $-0,7 \pm 0,1$ ($p = 0,0017$).

L'olanzapine a été plus efficace que le placebo à trois semaines :

- la variation moyenne du score YMRS a été de $-12,6 \pm 0,8$ ($p < 0,0001$) ;
- le taux de patients répondeurs était de 50,0 % ($p < 0,0001$) ;
- le taux de patients en rémission était de 39,4% ($p = 0,0041$).

3.1.1.2. Etude d'extension à neuf semaines : ARES 9

L'étude ARES 9 est une extension des études ARES 3A et ARES 3B.

L'objectif était de démontrer la non infériorité de l'asénapine comparativement à l'olanzapine concernant le maintien de l'efficacité du traitement à douze semaines chez les patients ayant terminé l'une des études ARES 3A ou 3B.

a) Méthodologie

Cette étude a inclus les patients ayant terminé l'étude ARES 3A et ARES 3B à trois semaines, sans levée du double insu et sans nouvelle randomisation.

Les patients ont poursuivi leur traitement par asénapine (5 à 10 mg x 2/jour) ou olanzapine (5 à 20 mg/jour).

Les participants ayant reçu le placebo lors des études à trois semaines ont été traités par de l'asénapine (5 à 10 mg x 2/jour) et ont été inclus pour les analyses de tolérance uniquement.

Le critère principal était l'évolution du score sur l'échelle YMRS après douze semaines de traitement par rapport à la valeur de base à l'inclusion dans les études ARES 3A et 3B.

b) Résultats

Soixante-seize patients (22 %) ayant terminé l'étude ARES 3A et 100 patients (30 %) ayant terminé l'étude ARES 3B n'ont pas été inclus dans la phase d'extension ARES 9, principalement en raison d'un retrait de consentement (83 % des motifs de non inclusion pour l'étude ARES 3A et 76 % pour l'étude ARES 3B).

Au total, 504 patients ont été inclus dans la phase d'extension ARES 9 : 94 ayant précédemment reçu le placebo, 181 ayant reçu asénapine et 229 ayant reçu de l'olanzapine. La dose moyenne d'asénapine a été de 17,6 mg/jour et de 16,1 mg/jour pour olanzapine.

Cent-douze patients (61,9 %) dans le groupe asénapine et 146 patients (63,8 %) dans le groupe olanzapine ont terminé l'étude.

Critère principal :

A douze semaines, l'évolution moyenne du score YMRS a été de $-24,4 \pm 8,7$ dans le groupe asénapine et de $-23,9 \pm 7,9$ dans le groupe olanzapine ($p < 0,0001$).

La variation moyenne des scores YMRS est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultat d'efficacité versus olanzapine à douze semaines de traitement (population per protocole)

	Score YMRS initial moy±ET	Score YMRS à J84 moy±ET	Variation du score à J84 moy±ES	Variation du score à J84 moy des MC [†] ±ES	p [†]
Asénapine, n = 86	29,6 ± 6,1	5,2 ± 6,0	- 24,4 ± 8,7	- 27,3 ± 0,6	< 0,0001
Olanzapine, n = 128	28,8 ± 5,4	4,9 ± 5,3	- 23,9 ± 7,9	- 23,7 ± 0,5	

ET : écart-type ; moy : moyenne ; moy des MC : moyenne des moindres carrés ; ES : erreur standard ; † selon un modèle ANCOVA

Le taux de patients répondeurs (diminution de 50 % du score YMRS) à douze semaines a été de 89,5 % dans le groupe asénapine et 92,2 % dans le groupe olanzapine.

Le taux de patients en rémission (score total sur l'échelle YMRS ≤ 12) à douze semaines a été de 88,4 % dans le groupe asénapine et de 90,6 % dans le groupe olanzapine.

3.1.2. Asénapine en association à un thymorégulateur

Le laboratoire a soumis à l'appui de sa demande une étude versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance à douze semaines de l'ajout d'un traitement par asénapine chez des patients partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant deux semaines.

3.1.2.1. Etude Apollo 12

L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité à trois semaines de l'asénapine sur le placebo chez des patients adultes présentant un trouble bipolaire de type I en phase maniaque ou mixte depuis moins de trois mois à l'inclusion et non répondeurs au lithium ou valproate.

a) Méthodologie

L'étude Apollo 12 est une étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo d'une durée de douze semaines.

Les patients inclus étaient des adultes présentant un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire de type I (DSM-IV) débuté depuis moins de trois mois avec un score ≥ 20 sur l'échelle de manie YMRS à l'inclusion et traité depuis au moins deux semaines par lithium ou valproate. A l'inclusion, la concentration sérique en lithium devait être comprise entre 0,6 et 1,2 mmol/L et la concentration sérique en valproate entre 50 et 125 $\mu\text{g/mL}$.

Les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir en association au thymorégulateur (lithium ou valproate poursuivi en ouvert) :

- asénapine : 5 mg x 2 à J1 puis 5 à 10 mg x 2/jour ;
- ou un placebo.

Le critère principal était l'évolution du score sur l'échelle YMRS après trois semaines de traitement par rapport à la valeur de base.

Les principaux critères secondaires étaient :

- le pourcentage de patients répondeurs (diminution de 50% du score YMRS par rapport à la valeur de base) ;
- le pourcentage de patients en rémission (score total sur l'échelle YMRS ≤ 12) ;
- la variation par rapport à l'inclusion de la sévérité de la manie (échelle CGI-BP).

b) Résultats

Au total, 326 patients ont été randomisés dans l'un des trois bras de traitement : 159 dans le groupe asénapine/thymorégulateur et 167 dans le groupe placebo/thymorégulateur.

L'âge moyen était de 39 ans avec 58 % d'hommes. Les patients avaient un diagnostic d'épisode maniaque (61 %) et mixte (39 %).

La dose moyenne d'asénapine a été de 11,8 mg/jour.

Soixante-et-un patients (38,4 %) du groupe asénapine/thymorégulateur et 55 patients du groupe placebo/thymorégulateur (32,9 %) ont poursuivi l'étude jusqu'au terme des douze semaines prévues par le protocole.

Les motifs d'arrêt sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6. Taux et motifs d'arrêt prématuré

	Placebo/thymorégulateur n ITT = 163	Asénapine/thymorégulateur n ITT = 155
Arrêt prématuré, n (%)	112 (67,1)	98 (61,6)
Cause de l'arrêt, n (%)		
Evénement indésirable	19 (11,4)	25 (15,7)
Perte d'efficacité	27 (16,2)	13 (8,2)
Consentement retiré	36 (21,6)	34 (21,4)
Perdus de vue	21 (12,6)	17 (10,7)
Autres	9 (5,4)	9 (5,7)

Critère principal :

A trois semaines, l'amélioration du score total sur l'échelle YMRS a été supérieure dans le groupe asénapine/thymorégulateur à celle du groupe placebo/thymorégulateur : la variation

moyenne du score a été de $-10,3 \pm 0,8$ dans le groupe asénapine/thymorégulateur et de $-7,9 \pm 0,8$ dans le groupe placebo/thymorégulateur ($p = 0,0257$; population ITT-LOCF). La variation moyenne des scores YMRS est détaillée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Variation moyenne du score YMRS après trois semaines de traitement (population ITT-LOCF)

	Score YMRS initial moy±ET	Score YMRS à J21 moy±ET	Variation du score à J21 moy±ES	Variation du score à J21 moy des MC [†] ±ES	p [†]
Placebo/thymorégulateur n ITT = 163	28,2 ± 5,8	20,5 ± 10,4	- 7,7 ± 9,6	- 7,9 ± 0,8	0,0257
Asénapine/thymorégulateur n ITT = 155	28,0 ± 5,6	18,2 ± 10,3	- 9,7 ± 10,1	- 10,3 ± 0,8	

ET : écart-type ; moy : moyenne ; moy des MC : moyenne des moindres carrés ; ES : erreur standard ; [†] selon un modèle ANCOVA

Les analyses complémentaires en OC⁵ et en modèle mixte pour les mesures répétées (MMRM) n'ont pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

Principaux critères secondaires :

Après trois semaines,

- le pourcentage de patients répondeurs a été de 34,2 % dans le groupe asénapine/thymorégulateur et 27,0 % dans le groupe placebo/thymorégulateur ($p = 0,1634$) ;
- le pourcentage de patients en rémission a été plus élevé dans le groupe asénapine/thymorégulateur que dans le groupe placebo/thymorégulateur : 33,5 % versus 21,5 % ($p = 0,0158$).

Après douze semaines,

- l'amélioration du score total sur l'échelle YMRS a été supérieure dans le groupe asénapine/thymorégulateur à celle du groupe placebo/thymorégulateur : la variation moyenne du score a été de $-12,7 \pm 0,9$ dans le groupe asénapine/thymorégulateur versus $-9,3 \pm 0,9$ dans le groupe placebo/thymorégulateur ($p = 0,0073$).
- le pourcentage de patients répondeurs a été plus élevé dans le groupe asénapine/thymorégulateur que dans le groupe placebo/thymorégulateur : 47,7 % versus 34,4 % ($p = 0,0152$) ;
- le pourcentage de patients en rémission a été plus élevé dans le groupe asénapine/thymorégulateur que dans le groupe placebo thymorégulateur : 43,2 % versus 30,1 % ($p = 0,0148$).

3.1.3. Méta-analyse de Yildiz et al., 2010⁶

Yildiz et al. ont publié une méta-analyse visant à comparer l'efficacité des différents traitements utilisés en monothérapie dans la prise en charge des épisodes maniaques des troubles bipolaires.

La méta-analyse a inclus 38 études cliniques évaluant l'efficacité de 17 produits versus placebo. Les études ARES 3A et ARES 3B évaluant l'asénapine en monothérapie à trois semaines ont été incluses dans la méta-analyse.

Au total, 13 produits ont été plus efficaces que le placebo. Parmi eux, 7 produits sont disponibles en France avec une indication dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires : l'aripiprazole, l'asénapine, le lithium, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le valproate. La taille d'effet groupée des 13 produits (Hedges' g) était de 0,42 [0,36-0,48], correspondant à une taille d'effet modérée.

⁵ Observed case

⁶ Yildiz et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology*.2010(1-15)

Les antipsychotiques en tant que groupe (antipsychotiques de seconde génération ou halopéridol) ont montré une taille d'effet supérieure à celle des thymorégulateurs (Hedges' g = 0,18 [0,08-0,28]).

La taille d'effet d'asénapine versus placebo (Hedges' g = 0,40 [0,13-0,66]) était équivalente à la taille d'effet moyenne des antipsychotiques atypiques (Hedges' g = 0,40 [0,32-0,47]).

3.2. Tolérance

3.2.1. Nombre de patients exposés à l'asénapine dans le cadre des études cliniques de phase II et III

Au total, 3 457 patients ont été exposés à l'asénapine pendant les études de phases II et III dans le traitement de la schizophrénie (2 826 patients) et dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires (631 patients). La liste des effectifs est présentée dans le tableau 8 et la durée d'exposition des patients à asénapine dans le tableau 9.

Tableau 8. Nombre de patients inclus dans les études de phase II et III

	PBO	Asénapine					Tous
		<5 mg BID	5 mg ^a BID	10 mg ^a BID	5-10 mg ^b BID	5-10 mg BID total ^c	
Etudes dans la schizophrénie	695	298	274	208	2046	2528	2826
Etudes dans les manies Bipolaires	369	0	0	0	631	631	631
TOTAL	1064	298	274	208	2677	3159	3457

Tableau 9. Durée d'exposition à asénapine

	Schizophrenia trials (N=2826)	Bipolar mania trials (N=631)
	n (%)	n (%)
1 day or less	32 (1.1)	18 (2.9)
2 days to ≤1 week	156 (5.5)	81 (12.8)
>1 week to ≤4 weeks	506 (17.9)	214 (33.9)
>4 to ≤12 weeks	618 (21.9)	148 (23.5)
>12 to ≤26 weeks	431 (15.3)	50 (7.9)
>26 to ≤52 weeks	629 (22.3)	79 (12.5)
More than 52 weeks	454 (16.1)	41 (6.5)

3.2.2. Evénements indésirables

Dans l'ensemble des études de phase II et III (3 457 patients, dans les indications schizophrénie et troubles bipolaires), les événements indésirables les plus fréquents considérés comme associés à l'asénapine (incidence ≥ 2% et au minimum double de celle observée sous placebo) ont été :

- Une sédation (9,1% asénapine, 4,4% placebo),
- Une somnolence (8,4% asénapine, 2,3% placebo),
- Une akathisie (5,4% asénapine, 2,4% placebo),
- Une hypoesthésie orale* (5,0% asénapine, 0,7% placebo),

- Une prise de poids (3,5% asénapine, 0,4% placebo).

* L'asénapine a des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie et une paresthésie buccales peuvent apparaître directement après administration et se dissipent habituellement en 1 heure.

Point sur la tolérance neurologique, la prise de poids, les effets métaboliques et cardiovasculaires de l'asénapine :

- symptômes extrapyramidaux (EPS) :

Dans les études à trois semaines dans les troubles bipolaires, l'incidence des symptômes extrapyramidaux a été de 10,0 % dans le groupe asénapine versus 4,4 % pour le placebo et 9,4 % pour l'olanzapine.

Dans l'ensemble des études de phase II et III (schizophrénie et troubles bipolaires), 14 cas de dyskinesie tardive ont été signalés chez les sujets traités avec l'asénapine, soit une incidence de 0,4 % (incidence 1,0 pour 100 patients-année). Deux cas sont survenus dans le groupe placebo (0,2%, l'incidence de 1,4 pour 100 patients-année), un dans le groupe halopéridol (0,9 %, l'incidence de 2,9 pour 100 patients-année) et aucun dans les groupes rispéridone ou olanzapine.

- prise de poids :

Dans les études à trois semaines dans le trouble bipolaire, la prise de poids moyenne a été de 1,3 kg dans le groupe asénapine 5 à 10 mg x 2/jour, 0,2 kg dans le groupe placebo et 2,3 kg dans le groupe olanzapine.

Dans l'ensemble des études de phase II et III (schizophrénie et troubles bipolaires), la prise de poids moyenne a été de 0,8 kg pour l'asénapine versus 3,5 kg pour l'olanzapine. L'incidence des prises de poids ≥ 7 % a été de 31,7 % (n = 344) pour l'olanzapine, de 12,6 % pour l'asénapine (n = 374), de 14,6 % pour la rispéridone (n = 13) et de 8,4 % pour l'halopéridol (n = 9).

- effets métaboliques :

Dans l'ensemble des études de phase II et III (schizophrénie et troubles bipolaires), l'augmentation moyenne de la cholestérolémie a été de 0,4 % sous asénapine et de 1,1 % sous olanzapine. L'augmentation moyenne de la triglycéridémie a été de 0,8 % sous asénapine et de 1,7 % sous olanzapine. Une proportion plus faible de patients du groupe asénapine était passée dans la catégorie supérieure de cholestérolémie (15,6 % asénapine contre 24,3 % avec olanzapine) ou de triglycéridémie (26,1 % asénapine contre 40,7 % avec olanzapine).

L'incidence des effets indésirables de type hyperglycémie et diabète a été faible et comparable entre asénapine et olanzapine (1,0 % versus 1,1 %).

Le taux de patients présentant un taux d'hémoglobine glyquée $\geq 7,0$ % a été de 5,3 % pour l'olanzapine et 3,8 % pour l'asénapine. Pour les sujets qui présentaient un taux d'hémoglobine glyquée non pathologique à l'inclusion ($< 6,5$ %), la proportion de patients présentant un taux $\geq 7,0$ % à la fin des études a été de 2,1 % sous olanzapine et de 1,5 % sous asénapine.

- effets cardiovasculaires :

Dans les études de phase II et III (schizophrénie et troubles bipolaires), l'incidence d'événements indésirables liés à l'allongement du QT a été comparable sous asénapine à celle observée sous olanzapine (0,8 % versus 0,7 %).

L'incidence de l'hypotension orthostatique et des syncopes a été comparable dans les groupes asénapine et olanzapine (0,4 %).

Les patients âgés sont particulièrement à risque de présenter une hypotension orthostatique. Comme avec d'autres antipsychotiques, ont également été associés à la prise d'asénapine : une élévation des taux de prolactine, des cas de neutropénie, syndrome malin des neuroleptiques, trouble de l'accommodation et élévation transitoire des enzymes hépatiques (cf. RCP).

Depuis la commercialisation, des réactions sévères d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par asénapine, dont un gonflement de langue et de gorge (œdème pharyngé).

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'asénapine dans le traitement à court terme des épisodes maniaques des troubles bipolaires a été évaluée en monothérapie et en association à un thymorégulateur :

- En monothérapie :
 - o l'asénapine (5mg à 10mg x 2 fois par jour) a montré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques après trois semaines de traitement dans deux études incluant 976 patients (études ARES 3A et ARES 3B) : la variation moyenne du score YMRS a été de $-11,5 \pm 0,8$ dans le groupe asénapine versus $-7,8 \pm 1,1$ dans le groupe placebo dans l'étude ARES 3A et de $-10,8 \pm 0,8$ dans le groupe asénapine versus $-5,5 \pm 1,0$ dans le groupe placebo dans l'étude ARES 3B. Cependant, le taux de répondeurs (diminution de 50 % du score YMRS à J21 par rapport à la valeur de base) et en rémission (score total sur l'échelle YMRS ≤ 12 à J21) n'a pas été différent entre asénapine et placebo dans l'étude ARES 3A.
 - o l'asénapine (5 à 10 mg x 2 fois par jour) a été comparée à l'olanzapine pendant douze semaines de traitement chez 504 patients issus des études précédentes (étude ARES 9) : la réduction des symptômes maniaques mesurée par la diminution moyenne du score YMRS a été de $-24,4 (\pm 8,7)$ points avec l'asénapine et de $-23,9 (\pm 7,9)$ points avec l'olanzapine. La non-infériorité de l'asénapine par rapport à l'olanzapine n'a pas été démontrée⁷.
 - o dans une méta-analyse publiée (Yildiz et al. en 2010), la taille d'effet de l'asénapine en monothérapie dans le traitement à court terme des épisodes maniaques a été comparable à celle des autres antipsychotiques disponibles dans cette indication.
- En association à un thymorégulateur (lithium ou valproate) :
 - o l'asénapine a une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques à trois semaines dans une étude incluant 326 patients (étude Apollo 12) : la variation moyenne du score YMRS a été de $-10,3$ dans le groupe l'asénapine/thymorégulateur et de $-7,9$ points dans le groupe placebo/thymorégulateur ($p=0,0257$).

Il est regretté l'absence d'étude évaluant l'efficacité de l'asénapine sur la prévention des récurrences des troubles bipolaires.

En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase II et III considérés comme associés à l'asénapine (incidence $\geq 2\%$ et au minimum double de celle observée sous placebo) ont été la somnolence, la prise de poids, la sédation, l'akathisie et l'hypoesthésie orale.

D'autres événements indésirables comme : le syndrome malin des neuroleptiques, convulsions, hypotension orthostatique, hyperprolactinémie, neutropénie, troubles de l'accommodation, hyperglycémie et élévation transitoire des enzymes hépatiques ont été également rapportés avec l'asénapine.

Le CHMP a considéré que le schéma de dose proposé par le laboratoire (5 à 10 mg x 2 fois par jour) dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires était acceptable mais a sollicité la réalisation d'une étude complémentaire de recherche de dose spécifique à cette indication dans le cadre du programme de suivi post-AMM⁷.

⁷ Rapport européen public d'évaluation de SYCREST. EMA/CHP/583011/2010.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

▪ Dans la prise en charge des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Le trouble bipolaire de type I est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SYCREST dans cette indication est important.

SYCREST est un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I. SYCREST n'a pas d'indication en prévention des récurrences du trouble bipolaire.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique que représentent les troubles bipolaires est important compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004⁸, GTNDO⁹).

Au vu des données disponibles versus placebo et olanzapine, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité SYCREST dans le traitement des épisodes maniaques par rapport aux traitements existants.

La spécialité SYCREST ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SYCREST dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par SYCREST dans cette indication est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SYCREST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des épisodes maniaques aigus modérés et sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.

⁸ Loi de Santé Publique 2004- 806 du 9 août 2004 : Objectif sur les affections neuropsychiatriques

⁹ GTNDO. Groupe Technique National de Définitions des Objectifs (DGS- 2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{10,11,12,13,14}

Le traitement médicamenteux des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, repose en première intention sur le lithium, le valproate ou un antipsychotique. En France, cinq antipsychotiques de seconde génération sont disponibles dans cette indication : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine et désormais asénapine.

La monothérapie est à privilégier le plus souvent possible.

Les stratégies thérapeutiques des formes résistantes peuvent inclure des polythérapies associant différents psychotropes (antipsychotique + lithium ou valproate).

Parallèlement au traitement médicamenteux, il est nécessaire d'apporter au patient un soutien pédagogique et psychologique : psychoéducation ; aménagement du mode de vie ; psychothérapie de soutien.

SYCREST n'a pas d'indication en prévention des récurrences du trouble bipolaire.

4.4. Population cible

D'après Pini et al.¹⁵, la majorité des études européennes estime la prévalence des troubles bipolaires aux alentours de 1 % (0,5 à 1,1 %).

Sur la base de ces estimations, il y aurait, en France, entre 300 000 et 700 000 patients atteints de troubles bipolaires.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude évaluant l'efficacité de l'asénapine sur la prévention des récurrences des troubles bipolaires.

¹⁰ Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. L'Encéphale (2010) Supplément 4, S86–S102

¹¹ Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Guide - Affection de longue durée. HAS ; 2009.

¹² National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; June 2006.

¹³ Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry 2009;10:85-116.

¹⁴ Yatham et al. Bipolar Disorders 2009; 11: 225–255

¹⁵ Pini et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Aug;15(4):425-34.