

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

**ABILIFY 1 mg/ml solution buvable**

Flacon de 150 ml (CIP : 3400937329798)

**ABILIFY 5 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 3400936406971)

**ABILIFY 10 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 3400936407343)

**ABILIFY 15 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 3400936407862)

**ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 3400936921450)

**ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 3400936921740)

Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

DCI	aripiprazole
Code ATC (2013)	N05AX12 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>Traitement 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 jusqu'à 12 semaines.</b> »

<b>SMR</b>	<b>Le Service Médical Rendu par la spécialité ABILIFY est important dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.</b>
<b>ASMR</b>	<b>ABILIFY apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	ABILIFY 5 mg, 10 mg, 15 mg comprimé : 04/06/2004 ABILIFY 10 mg, 15 mg comprimé orodispersible : 20/06/2005 ABILIFY 1mg/ml solution buvable : 28/10/2005 Extension d'indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus : 24/01/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

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

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription des spécialités ABILIFY sur les listes sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ABILIFY est indiqué :

« dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus » ;  
« dans le traitement 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 maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole » ;  
**« dans le traitement 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 jusqu'à 12 semaines ».**

## 04 POSOLOGIE

*Dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus :*

« La dose recommandée est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas.

Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, puis 5 mg pendant 2 jours supplémentaires avant d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines.

Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le trouble bipolaire de type I chez l'adolescent est une entité reconnue définie par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes<sup>1</sup>. Le diagnostic d'un épisode maniaque d'un trouble bipolaire chez l'adolescent est un diagnostic difficile en raison d'une présentation clinique hétérogène et qui peut être atypique par rapport à la symptomatologie chez l'adulte. L'association à d'autres troubles psychiatriques ou du développement en particulier le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité [TDAH], les troubles des conduites et les troubles anxieux compliquent également le diagnostic. Le trouble bipolaire est un trouble sévère qui a un retentissement majeur sur la vie du patient et son entourage. Le risque majeur encouru est le suicide.

Les traitements pharmacologiques des épisodes maniaques des troubles bipolaires (sels de lithium, anticonvulsivants, antipsychotiques) ont été peu étudiés chez l'adolescent<sup>2</sup>.

Aucun médicament n'a l'AMM en France chez l'adolescent dans cette indication.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les traitements pharmacologiques utilisés hors AMM chez l'adolescent dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires sont identiques aux traitements chez l'adulte : les sels de lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques.

### ► Conclusion:

**ABILIFY est le seul antipsychotique ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.**

---

<sup>1</sup> Cohen D et al. [Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood]. *Encephale*. 2009 Dec;35 Suppl 6:S224-30

<sup>2</sup> Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ed. Masson. 2007.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	8 décembre 2004 (inscription sécurité sociale et collectivités)
<b>Indications</b>	Traitement de la schizophrénie
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	ASMR III en termes de tolérance par rapport à HALDOL ASMR IV en termes de tolérance par rapport à ZYPREXA
<b>Etude demandée</b>	La Commission de la Transparence demande au laboratoire la réalisation d'un essai pragmatique randomisé d'ABILIFY versus les neuroleptiques atypiques olanzapine et rispéridone, afin d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et à long terme : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'observance des patients sous ABILIFY comparativement à celle des patients sous neuroleptiques atypiques.</li> <li>- l'intérêt du traitement par ABILIFY sur la morbidité envisagée en termes de tolérance en particulier et en termes de ressenti par le patient ou ses proches, par rapport aux neuroleptiques atypiques.</li> </ul>

<b>Date de l'avis</b>	18 février 2009 (inscription dans une extension d'indication)
<b>Extension d'indication</b>	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la 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
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	ASMR V dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I
<b>Etude demandée</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b>	21 juillet 2010 (inscription dans une extension d'indication)
<b>Extension d'indication</b>	Traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	Compte tenu de l'absence de comparaison versus comparateur actif et de la durée insuffisante d'évaluation, ASMR V dans la prise en charge de la schizophrénie chez l'adolescent dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b>	14 mars 2012 (réévaluation)
<b>Indication</b>	Traitement de la schizophrénie chez l'adulte
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	ASMR III dans la prise en charge de la schizophrénie
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur deux études :

- une étude (31-03-240) randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'aripiprazole 10 et 30 mg pendant 30 semaines chez 296 enfants et adolescents de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires de type I ;
- une étude (31-03-241) en ouvert ayant évalué la tolérance d'aripiprazole chez 239 adolescents atteints de schizophrénie et 86 enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire. L'évaluation de l'efficacité d'aripiprazole était un critère secondaire.

Seule l'étude 31-03-240 sera présentée ici. Les résultats de l'étude 31-03-241 seront présentés dans le chapitre tolérance.

#### 8.1.1 Etude 31-03-240<sup>3</sup>

##### 8.1.1.1 Méthodologie

L'étude 31-03-240 est une étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo d'une durée de 30 semaines.

Dans cette étude, l'efficacité et la tolérance de deux doses fixes d'aripiprazole (10 et 30 mg) ont été comparées au placebo chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans ayant un diagnostic d'épisode maniaque d'un trouble bipolaire de type I.

Les sujets inclus étaient des enfants et adolescents entre 10 et 17 ans avec un diagnostic de trouble bipolaire de type I (critère DSM-IV) et un score  $\geq 20$  sur l'échelle de manie YMRS<sup>4</sup> à l'inclusion. Le diagnostic de trouble bipolaire devait être confirmé par un second clinicien sur l'échelle K-SADS-PL<sup>5</sup>. La présence de comorbidités comportementales ou psychiatriques suivantes était autorisée : trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH), trouble du comportement, trouble oppositionnel-défiant et trouble anxieux (à l'exception du syndrome de stress post-traumatique et d'un trouble obsessionnel compulsif).

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- Aripiprazole 10 mg ;
- Aripiprazole 30 mg ;
- Placebo.

L'étude a comporté deux phases :

- Une phase aigue de titration de 4 semaines ;
- Une phase de maintenance de 26 semaines.

Le critère principal était la variation moyenne du score YMRS à 4 semaines.

---

<sup>3</sup> Findling RL et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2009 Oct;70(10):1441-51

<sup>4</sup> 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 (pas de symptômes maniaques) à 60 (score maximal).

<sup>5</sup> Le K-SADS-PL (Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children : Present and Lifetime Version) est un entretien diagnostique semi-structuré destiné à évaluer les épisodes actuels et passés de psychopathologies chez l'enfant et l'adolescent d'après les critères du DSM-IV.

Les critères secondaires incluaient notamment l'évaluation de la sévérité des symptômes maniaques sur l'échelle CGI-BP<sup>6</sup>, l'évaluation du pourcentage de patients répondeurs (la réponse étant définie par une réduction de  $\geq 50$  % du score total YMRS par rapport à l'inclusion) et le pourcentage de patients en rémission (définie par un score total YMRS  $\leq 12$  et un score sévérité CGI-BP pour la manie  $\leq 2$ ).

Dans le cadre de la procédure d'AMM, une analyse post-hoc des résultats pour les groupes d'âge 10-12 ans et 13-17 ans et une analyse des résultats à 12 semaines (durée maximale du traitement autorisée par l'AMM) ont été réalisées.

### 8.1.1.2 Résultats

Au total, 296 patients ont été randomisés dans 59 centres aux Etats-Unis.

Après 4 semaines, 237 patients (80 %) étaient présents dans l'étude : bras aripiprazole 10 mg (84/98), bras aripiprazole 30 mg (77/99), bras placebo (76/99).

Un total de 68 patients (23 %) a terminé l'étude (semaine 30) : bras aripiprazole 10 mg (34/98), bras aripiprazole 30 mg (22/99), bras placebo (12/99).

#### a) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 1.

Près de 63 % des patients inclus avaient entre 13 et 17 ans, groupe d'âges correspondant à l'indication de l'AMM.

Tableau 1. Caractéristiques des patients randomisés

	Aripiprazole 10 mg (n=98)	Aripiprazole 30 mg (n=99)	Placebo (n=99)
<b>Age moyen <math>\pm</math> ET* (années)</b>	13,7 $\pm$ 2,2	13,3 $\pm$ 2,3	13,3 $\pm$ 2,1
<b>Groupes d'âge, n(%)</b>			
10-11 ans	18 (18,4)	26 (26,3)	21 (21,2)
12-17 ans	80 (81,6)	73 (73,7)	78 (78,8)
<b>Sexe masculin, n(%)</b>	52 (53,1)	51 (51,5)	56 (56,6)
<b>Durée moyenne de la maladie bipolaire <math>\pm</math> ET* (années)</b>	1,3 $\pm$ 2,2	1,3 $\pm$ 2,5	1,4 $\pm$ 1,9
<b>Score total moyen YMRS à l'inclusion <math>\pm</math> ET*</b>	29,8 $\pm$ 6,5	29,5 $\pm$ 6,3	30,7 $\pm$ 6,8
<b>Types d'épisodes n (%)</b>			
Mixte	43 (43,9)	39 (39,4)	43 (43,4)
Maniaque	41 (41,8)	40 (40,4)	38 (38,4)
Inconnu	14 (14,3)	20 (20,2)	18 (18,2)
<b>Symptômes psychotiques n (%)</b>			
Oui	7 (7,1)	4 (4,0)	3 (3,0)
Non	58 (59,2)	58 (58,6)	64 (64,7)
Inconnu	33 (33,7)	37 (37,4)	32 (32,3)
<b>TDAH ou antécédents n (%)</b>			
Oui	48 (49,0)	50 (50,5)	55 (55,6)
Non	34 (34,7)	25 (25,3)	18 (18,2)
Inconnu	16 (16,3)	24 (24,2)	26 (26,3)
<b>Troubles oppositionnels déviants n (%)</b>			
Oui	28 (28,6)	34 (34,3)	31 (31,3)
Non	48 (49,0)	39 (39,4)	41 (41,4)
Inconnu	22 (22,5)	26 (26,3)	27 (27,3)

\* ET = Ecart-type

<sup>6</sup> L'échelle CGI-BP (Impression Clinique Globale) permet l'estimation par l'investigateur de la sévérité des symptômes bipolaires (manie, dépression, maladie bipolaire globale) allant de "non malade" à "extrêmement sévère" et sur 7 points.

## b) Résultats d'efficacité

### - Variation du score YMRS

Après 4 semaines, le score moyen YMRS a été significativement réduit dans les bras aripiprazole 10 et 30 mg par rapport au bras placebo (aripiprazole 10 mg versus placebo : - 5,99 ; IC 95 % [- 8,49 à - 3,50] ; aripiprazole 30 mg versus placebo : - 8,26 ; IC 95 % [- 10,7 à - 5,77]).

La variation du score YMRS à 4 semaines et 12 semaines pour les 13-17 ans (analyse post-hoc demandée par l'agence européenne du médicament) est présentée dans le tableau 2. A 4 et 12 semaines, l'aripiprazole a été plus efficace que le placebo sur la variation du score YMRS chez les 13-17 ans.

**Tableau 2. Variation moyenne du score total YMRS à 4 et 12 semaines chez les 13-17 ans**

Score YMRS	Aripiprazole 10 mg		Aripiprazole 30 mg		Placebo	
	N	Variation moyenne	N	Variation moyenne	N	Variation moyenne
Inclusion	65	29,0	59	30,3	58	31,9
Semaine 4	65	-13,9*	59	-16,8**	58	-10,1
Semaine 12	65	-15,6*	59	-16,8**	58	-9,7

\* p<0,05 vs. placebo \*\* p<0,001 vs. placebo

### - Autres critères d'efficacité

#### *Scores de sévérité du trouble bipolaire CGI-BP :*

Après 4 semaines, aripiprazole à la dose de 10 et 30 mg a été plus efficace que le placebo sur les scores de sévérité du trouble bipolaire CGI-BP (aripiprazole 10 mg versus placebo : - 0,83 ; IC 95 % [- 1,16 à - 0,51] ; aripiprazole 30 mg versus placebo : - 1,18 ; IC 95 % [- 1,51 à - 0,86]).

Les résultats pour les 13-17 ans sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3. Variation moyenne du score CGI-BP (manie) à 4 et 12 semaines chez les 13-17 ans**

Score CGI-BP (manie)	Aripiprazole 10 mg		Aripiprazole 30 mg		Placebo	
	N	Variation moyenne	N	Variation moyenne	N	Variation moyenne
Inclusion	65	4,6	59	4,6	58	4,9
Semaine 4	65	-1,7*	59	-2,1**	58	-1,0
Semaine 12	65	-1,9*	59	-2,2**	58	-1,1

\* p<0,05 versus placebo \*\* p<0,001 versus placebo

#### *Pourcentages de patients répondeurs et en rémission :*

Après 4 semaines :

- le pourcentage de répondeurs était plus élevé dans les bras aripiprazole que dans le bras placebo : 26 % dans le bras placebo, 45 % dans le bras aripiprazole 10 mg (p = 0,0074 versus placebo) et 64 % dans le bras 30 mg (p < 0,001) ;
- la rémission a été atteinte chez 5 % des patients du bras placebo, 25 % des patients du bras aripiprazole 10 mg (p = 0,0002 versus placebo) et 47 % des patients du bras 30 mg (p < 0,001).

Le pourcentage de patients répondeurs et en rémission n'a pas été analysée spécifiquement pour le groupe d'âge 13-17 ans.



*Efficacité dans le sous-groupe des patients avec ou sans comorbidité psychiatrique :*

La variation du score YMRS a été analysée dans les sous-groupes de patients avec ou sans comorbidité comportementale en particulier un TDAH. Les sous-groupes de patients analysés présentaient des effectifs trop faibles pour permettre une analyse statistique robuste. Chez les patients sans TDAH, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les bras aripiprazole et le bras placebo sur la variation du score YMRS (cf. tableau 4). Les hypothèses avancées par le laboratoire sont le manque de puissance statistique et une réponse au placebo supérieure dans ce groupe de patients.

**Tableau 4. Variation moyenne du score YMRS à 4 et 12 semaines en fonction de la présence ou non d'un TDAH chez les 13-17 ans**

Score YMRS	Aripiprazole 10 mg		Aripiprazole 30 mg		N	Placebo Variation moyenne par rapport à l'inclusion
	N	Variation moyenne par rapport à l'inclusion	N	Variation moyenne par rapport à l'inclusion		
			<b>Avec TDAH</b>			
Semaine 4	23	-15,06*	23	-16,20*	26	-9,55
Semaine 12	23	-16,95*	23	-17,08*	26	-8,32
			<b>Sans TDAH</b>			
Semaine 4	31	-12,54	22	-14,16	17	-10,88
Semaine 12	31	-15,45	22	-12,55	17	-10,58

\* p<0,05 versus placebo

## 08.2 Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques 31-03-240 et 31-03-241

#### 8.2.1.1 Etude 31-03-240

Dans le bras aripiprazole 10 mg, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 5\%$ ) ont été la somnolence (24,5 %), les céphalées (20,4 %), la fatigue (18,4 %), les nausées et vomissements (13,3 %) et les symptômes extrapyramidaux (12,2 %).

Dans le bras aripiprazole 30 mg, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les symptômes extrapyramidaux (28,3 %), la somnolence (27,3 %), les céphalées (23,2 %) les nausées (14,1 %) et l'akathisie (13,1 %).

Les effets indésirables dans la population des 13-17 ans sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5. Effets indésirables avec une incidence  $\geq 5\%$  chez les 13-17 ans (étude 31-03-240)

El rapportés, n(%)	Aripiprazole 10 mg (n=66)	Aripiprazole 30 mg (n=59)	Placebo (n=58)
Vision floue	7 (10,6)	4 (6,8)	0
Douleurs abdominales	6 (9,1)	2 (3,4)	2 (3,4)
Diarrhées	4 (6,1)	3 (5,1)	0
Nausées	8 (12,1)	8 (13,6)	5 (8,6)
Hypersécrétion salivaire	2 (3,0)	5 (8,5)	0
Maux d'estomac	1 (1,5)	4 (6,8)	0
Vomissements	7 (10,6)	4 (6,8)	6 (10,3)
Fatigue	12 (18,2)	8 (13,6)	2 (3,4)
Gastroentérite virale	1 (1,5)	3 (5,1)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (4,5)	1 (1,7)	2 (3,4)
Augmentation des taux sériques de CPK*	1 (1,5)	4 (6,8)	0
Prise de poids	5 (7,6)	2 (3,4)	1 (1,7)
Perte d'appétit	6 (9,1)	1 (1,7)	3 (5,2)
Augmentation de l'appétit	3 (4,5)	3 (5,1)	2 (3,4)
Akathisie	8 (12,1)	12 (20,3)	1 (1,7)
Vertiges	7 (10,6)	4 (6,8)	1 (1,7)
Dystonie	1 (1,5)	5 (8,5)	0
Troubles extrapyramidaux	6 (9,1)	17 (28,8)	1 (1,7)
Céphalées	14 (21,2)	13 (22,0)	14 (24,1)
Somnolence	19 (28,8)	16 (27,1)	3 (5,2)

\* créatinine phosphokinase

#### Précisions sur la prise de poids :

Aucune différence significative n'a été observée entre les bras aripiprazole et le bras placebo à la fin de la phase aiguë (semaine 4) : les prises moyennes de poids étaient de 0,82 kg dans les bras aripiprazole 10 mg, 1,08 kg dans le bras aripiprazole 30 mg versus 0,56 kg dans le bras placebo ( $p=0,3488$  et  $p=0,1276$  versus placebo).

A la semaine 12 et jusqu'à la fin de l'étude (semaine 30), les prises moyennes de poids étaient significativement plus importantes dans les bras aripiprazole par rapport au bras placebo : 3,20 kg dans le bras aripiprazole 10 mg, 2,85 kg dans le bras aripiprazole 30 mg versus 0,98 kg dans le bras placebo ( $p=0,0002$  et  $p=0,0019$  versus placebo).

A la fin de l'étude, une prise de poids cliniquement significative ( $\geq 7\%$  du poids à l'inclusion) a été observée chez 35,8 % (34/95) des patients du bras aripiprazole 10 mg, 29,2 % (28/96) des patients du bras aripiprazole 30 mg et 9,8 % (9/92) des patients du bras placebo.

### 8.2.1.2 Etude 31-03-241

L'étude 31-03-241 est une étude en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance d'aripiprazole chez des adolescents atteints de schizophrénie et des enfants et adolescents atteints de troubles bipolaires avec épisodes maniaques ou mixtes.

Un total de 86 enfants et adolescents entre 10 et 17 ans atteints de trouble bipolaire a reçu un traitement par aripiprazole à une dose moyenne comprise entre 4,9 et 17,7 mg/jour. Parmi eux, 57 (66 %) ont terminé les 26 semaines de l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (16,3 %), les nausées (10,5 %) et la somnolence (10,5 %).

Une prise de poids cliniquement significative ( $\geq 7\%$  du poids à l'inclusion) a été observée chez 44 % des enfants et adolescents de 10 à 17 ans.

### 8.2.2 Données issues du suivi post-commercialisation

Le nombre estimé de patients exposés à l'aripiprazole depuis sa commercialisation jusqu'au 31 mars 2012 est de 13 004 432, soit 6 502 216 patients-années.

Aucun signal de tolérance susceptible de modifier le profil de tolérance global d'aripiprazole n'a été identifié au cours de la période couverte par le dernier rapport de pharmacovigilance (juillet 2011 à juillet 2012).

## 08.3 Résumé & discussion

L'aripiprazole 10 mg ou 30 mg a été comparé au placebo dans une étude de 30 semaines réalisée chez 296 enfants et adolescents de 10 à 17 ans (étude 31-03-240) présentant un épisode maniaque d'un trouble bipolaire. Une seconde étude (étude 31-03-241) a évalué la tolérance d'aripiprazole chez 86 enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire.

Dans l'étude 31-03-240, après 4 semaines, la réduction du score YMRS (échelle de sévérité d'un épisode maniaque ; score entre 0 et 60), a été significativement supérieure dans les groupes aripiprazole 10 et 30 mg par rapport au groupe placebo (différence aripiprazole 10 mg versus placebo : - 5,99 ; IC 95 % [- 8,49 à - 3,50] ; aripiprazole 30 mg versus placebo : - 8,26 ; IC 95 % [- 10,7 à - 5,77]). Ces résultats se confirment à 12 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans les études 31-03-240 et 31-03-241 ont été similaires à ceux rapportés dans la population adulte : somnolence, céphalées, symptômes extrapyramidaux, fatigue et akathisie. La prolongation du traitement après 30 semaines a été associée à une prise de poids  $\geq 7\%$  par rapport à l'inclusion chez près de 30 % des patients dans l'étude 31-03-240 et chez 44 % des patients dans l'étude 31-03-241.

L'indication d'AMM a été restreinte aux adolescents de 13 à 17 ans, le rapport bénéfice/risque chez les enfants plus jeunes ayant été jugé défavorable compte-tenu du risque de symptômes extrapyramidaux, de somnolence et de prise de poids.

L'étude 31-03-240 a été conduite aux Etats-Unis ce qui a soulevé la question de l'extrapolation de ses résultats à la population européenne pendant la procédure d'AMM<sup>7</sup>, compte tenu des différences de pratique diagnostique et de traitement entre les Etats-Unis et l'Europe. Dans ce cadre, les caractéristiques démographiques des patients de l'étude 31-03-240 ont été comparées à celles de deux études conduites en Espagne et en Italie chez des enfants et adolescents atteints de troubles bipolaires de type I. La sévérité du trouble et l'âge de survenue de la maladie étaient comparables dans les trois études. L'agence européenne du médicament a donc considéré que ces données étaient suffisantes pour permettre l'extrapolation des résultats de l'étude 31-03-240 à la population des patients européens.

<sup>7</sup> EMA/62007/2013 Assessment report Abilify; 13 décembre 2012. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 2

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>2,8</sup>

---

Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux, établi sur la base d'un faisceau d'arguments : clinique et analyse sémiologique, histoire développementale et antécédents familiaux de troubles de l'humeur.

Le traitement médicamenteux doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge qui comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales destinées à l'adolescent et son entourage.

Les médicaments proposés (hors AMM) chez l'adolescent pour les épisodes maniaques du trouble bipolaire sont les mêmes que chez l'adulte : les sels de lithium, certains anticonvulsivants et certains antipsychotiques.

ABILIFY est le seul antipsychotique ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

**ABILIFY est une option thérapeutique dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires chez l'adolescent à partir de 13 ans.**

**ABILIFY ne possède pas d'AMM en prévention des récurrences du trouble bipolaire chez l'adolescent à partir de 13 ans.**

---

<sup>8</sup> 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.

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

- ▶ Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Le trouble bipolaire peut entraîner chez l'adolescent une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et professionnelle. Le risque majeur encouru est le suicide.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ABILIFY dans cette indication est important.
- ▶ ABILIFY est un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent à partir de 13 ans.
- ▶ Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse à ABILIFY ayant l'AMM dans cette tranche d'âge.

▶ Le fardeau de santé publique que représentent les troubles bipolaires est important compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité. Le fardeau de ces troubles chez les adolescents âgés de 13 ans ou plus est considéré comme faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des troubles bipolaires constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004), y compris chez l'adolescent.

Au vu des données des essais cliniques disponibles (études non comparatives ou versus placebo uniquement), il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour cette spécialité dans le traitement des épisodes maniaques aigus par rapport à la prise en charge actuelle de ces adolescents.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins (aucune démonstration de réduction des hospitalisations notamment).

Les spécialités ABILIFY ne devraient donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités ABILIFY dans cette indication chez l'adolescent.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABILIFY est important dans le traitement 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 jusqu'à 12 semaines.**

**ABILIFY ne possède pas d'AMM en prévention des récurrences du trouble bipolaire chez l'adolescent.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ABILIFY apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

## 010.3 Population cible

La population cible d'ABILIFY est représentée par les adolescents âgés de 13 ans ou plus atteints de troubles bipolaires de type I et donc susceptibles de présenter un épisode maniaque.

La prévalence du trouble bipolaire de type I chez l'adolescent est estimée à 0,1 %<sup>9,10</sup> soit en France, environ 4 000 adolescents de 13 à 17 ans<sup>11</sup>.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement 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 jusqu'à 12 semaines ».**

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

---

<sup>9</sup> Lewinsohn PM et al. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Apr;34(4):454-63.

<sup>10</sup> Kim-Cohen J et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):709-17.

<sup>11</sup> 4 024 312 adolescents âgés de 13 à 17 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2013 ([www.insee.fr](http://www.insee.fr))