



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

29 avril 2009

**ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable**

1 flacon en verre de 1,3 ml (cip 3777769)

**BRISTOL-MYERS SQUIBB**

aripiprazole

Liste I

ATC : N05AX12

Date de l'AMM : 4 octobre 2006 modifiée le 20 juin 2008

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'extension d'indication

« ABILIFY solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes **ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I**, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'aripiprazole par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet. »

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

aripiprazole

## 1.2. Indication

« ABILIFY solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes **ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I**, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'aripiprazole par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet. »

## 1.3. Posologie

Utiliser par voie intramusculaire.

Pour augmenter l'absorption et réduire la variabilité, il est recommandé de pratiquer l'injection dans le muscle deltoïde ou de faire une injection intramusculaire profonde dans le grand fessier, en évitant les régions adipeuses.

ABILIFY solution injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

ABILIFY solution injectable est prêt à l'emploi et est destiné seulement à une utilisation de courte durée.

La dose initiale recommandée d'aripiprazole solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'aripiprazole solution injectable est de 5,25 à 15 mg en une seule injection. Une dose plus faible de 5,25 mg (0,7 ml) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu. Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'aripiprazole par 24 heures.

La dose quotidienne maximale d'aripiprazole est de 30 mg (incluant toutes les formes galéniques d'aripiprazole).

Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par l'aripiprazole par voie orale, se reporter au résumé des caractéristiques d'ABILIFY comprimés, d'ABILIFY comprimés orodispersibles ou d'ABILIFY solution buvable.

Enfants et adolescents: il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Patients âgés: l'efficacité d'ABILIFY solution injectable chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient.

Sexe: aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme.

Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte-tenu du métabolisme d'ABILIFY.

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée.

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

N : Système nerveux  
N05 : Psycholeptiques  
N05A : Antipsychotiques  
N05AX : Autres antipsychotiques  
N05AX12 : Aripiprazole

### 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

- **Antipsychotiques injectables de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations :**

amisulpride - SOLIAN 200 mg/4 ml  
chlorpromazine - LARGACTIL 25 mg/5 ml  
cyamémazine - TERCIAN 50 mg/5 ml  
dropéridol - DROLEPTAN IM 5 mg/2 ml  
halopéridol - HALDOL 5 mg/ml  
lévomépromazine - NOZINAN 25 mg/ml  
loxapine - LOXAPAC 50 mg/2ml  
olanzapine - ZYPREXA 10 mg  
sulpiride - DOGMATIL 100 mg/2 ml  
sultopride - SULTOPRIDE PANPHARMA 200 mg/2ml  
zuclopenthixol - CLOPIXOL à action semi-prolongée 50 mg/ml

- **Autres médicaments injectables indiqués dans l'agitation :**

méprobamate - EQUANIL 400mg/5ml  
tiapride - TIAPRIDAL 100 mg/2 ml et générique

chlorazépate dipotassique - TRANXENE 20 mg/2 ml, 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5 ml  
diazépam - VALIUM 10 mg/2 ml

- En France, le lorazépam sous forme injectable (ATIVAN) est prescrit sous ATU nominatives dans l'état de mal épileptique, en prémédication et, pour ses propriétés sédatives, en psychiatrie.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude clinique dans cette extension d'indication.

### 3.1. Efficacité

L'étude CN 138013<sup>1</sup> randomisée, en double aveugle a comparé sur 24h : 2 doses d'aripiprazole IM (10 mg et 15 mg), lorazepam IM 2 mg, placebo (injection IM), chez des patients ayant un trouble bipolaire de type I (DSM IV<sup>2</sup>) hospitalisés au cours d'un accès maniaque ou mixte et présentant une agitation aiguë.

Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 3 injections espacées d'au moins 2 heures.

Les patients avaient un score PEC<sup>3</sup> d'au moins 2 composants  $\geq 4$  et une somme de 5 composants compris entre 15 et 32.

Le critère principal d'efficacité était le changement moyen (par rapport aux valeurs initiales) sur le score PEC, 2 heures après l'injection IM d'aripiprazole.

Trois cent un patients, d'âge moyen 41 ans, ont été randomisés : n=75 placebo, n=70 lorazepam, n=78 aripiprazole 10 mg, n=78 aripiprazole 15 mg. Soixante quatre pour cent des patients présentaient un épisode maniaque et 36% un épisode mixte. Dix patients ont arrêté l'étude avant le début du traitement et 9 patients ont arrêté lors du traitement IM.

Les variations moyennes du score PEC, 2 heures après injection ont été supérieures chez les patients ayant reçu le traitement par aripiprazole à celle observée après injection du placebo :

	Placebo n=73	Aripiprazole 10 mg n=75	Aripiprazole 15 mg n=75	Lorazepam 2 mg n=68
Score PEC moyen initial	18,04	18,84	18,25	18,47
Variation du score PEC, 2 heures après l'injection	-5,76	-8,74*	-8,67*	-9,57*

Méthode LOCF, \*p< 0,001 versus placebo

Une différence versus placebo a été observée 60 min après l'injection d'aripiprazole 15 mg et 90 min après l'injection d'aripiprazole 10 mg. Une différence versus placebo a été observée 45 min après l'injection de lorazepam.

Tolérance :

Au cours de cette étude, 133 patients (sur 291) soit 46% ont présenté un événement indésirable (40% dans le groupe placebo, 41% dans le groupe lorazepam, 48% dans le groupe aripiprazole 10 mg et 53% dans le groupe aripiprazole 15mg).

Les effets indésirables observés avec une fréquence  $\geq 5\%$  et une incidence au moins double par rapport au placebo ont été vertiges, nausées, vomissements et sédation dans le groupe aripiprazole 15 mg, sédation dans le groupe lorazepam.

L'incidence des symptômes extrapyramidaux de type akathisie a été plus élevée dans les groupes aripiprazole que dans le groupe placebo ; les tremblements ont été plus fréquents dans le groupe aripiprazole 15 mg.

La sédation a été plus fréquemment observée dans les groupes aripiprazole 10 mg (4 %) et 15 mg (5%) que dans le groupe placebo (1%) ; la fréquence a été de 12% dans le groupe lorazepam.

<sup>1</sup> Management of Acute Agitation in Patients With Bipolar Disorder Efficacy and Safety of Intramuscular Aripiprazole. Zimbroff D., Marcus R., Manos G., Stock E., McQuade R., Auby P., Oren D. Journal of Clinical Psychopharmacology \_ Volume 27, Number 2, April 2007.

<sup>2</sup> Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR).

<sup>3</sup> PEC : Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component. Ce score correspond à 5 des 30 items du score global PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale, score de 30 à 210) : excitation, hostilité, tension, non coopération et mauvais contrôle des pulsions. Chaque item est coté de 1 (absence) à 7 (extrême).

Il n'a pas été observé de différence clinique concernant les mesures de l'ECG : QTcB de plus de 450 ms est observée chez 4 patients (8 %) du groupe placebo, chez 3 patients (4%) du groupe aripiprazole 10 mg, chez 3 patients (4%) du groupe aripiprazole 15 mg et chez 5 patients (7%) du groupe lorazépam.

### 3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont issues d'un échantillon de 1214 patients inclus dans des études comparant l'aripiprazole IM au placebo (795 patients traités pour schizophrénie, 291 patients pour trouble bipolaire de type I et 128 patients pour démence).

Cinq cent un patients ont été traités par aripiprazole IM, 240 patients par halopéridol et 220 patients par placebo. Les effets indésirables survenant avec une incidence supérieure à 5% et supérieure au placebo ont été : nausées 9,2% dans le groupe aripiprazole et 1,3% dans le groupe halopéridol versus 3,2% dans le groupe placebo, céphalées 12,4% et 7,1% versus 7,3%, vertiges 8,0% et 4,6 % versus 4,6%, somnolence 6,8% et 5,4% versus 3,6%. L'akathisie est survenue avec une fréquence de 5% dans le groupe halopéridol et de 2% dans le groupe aripiprazole.

Selon le RCP, les effets indésirables observés plus fréquemment que sous placebo ou ayant été identifiés comme pouvant être cliniquement significatifs (\*) dans les études cliniques avec l'aripiprazole, solution injectable, ont été

- avec une fréquence  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$  : somnolence, étourdissement, céphalées, akathisie, nausées, vomissements
- avec une fréquence  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$  : tachycardie\*, bouche sèche\*, hypotension orthostatique\*, augmentation de la pression artérielle diastolique\*, fatigue\*.

Un plan de gestion des risques au niveau européen a été mis en place pour cette spécialité dans cette extension d'indication.

### 3.3. Conclusion

Dans l'étude CN 138 013, une diminution du score PEC de -8,7 (versus -5,76 sous placebo) a été observée après administration pour agitation aiguë d'aripiprazole 10 mg et 15 mg par voie IM chez des patients ayant un trouble bipolaire de type 1, hospitalisés pour un épisode maniaque ou mixte.

Une comparaison directe avec un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> génération injectable aurait été souhaitable.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les états d'agitation psychiatriques peuvent être sévères, en particulier dans les états maniaques. Ces états entraînent un risque pour le patient et pour autrui. Ils nécessitent le plus souvent une hospitalisation d'urgence, parfois sous contrainte.

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

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

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

La spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre des troubles bipolaires de type I.

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

Le traitement de l'agitation et des troubles du comportement chez le patient présentant un épisode maniaque, est un traitement à visée sédatrice, permettant la contention du patient afin de lui faire bénéficier d'un traitement spécifique de l'épisode maniaque, le plus souvent dans le cadre d'un trouble bipolaire.

La sédation peut nécessiter le recours à un traitement injectable lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas adapté.

L'association d'un antipsychotique et d'une benzodiazépine est parfois recommandée dans les états d'agitation associés aux épisodes maniaques avec composante anxieuse ou lorsque l'on souhaite éviter une augmentation importante des doses de neuroleptiques.

Le traitement des épisodes maniaques aigus repose essentiellement sur deux classes de psychotropes : les thymorégulateurs (lithium, carbamazépine et divalproate de sodium\*) et les antipsychotiques atypiques et conventionnels.

Le choix du traitement doit tenir compte du contexte clinique, de la préférence du patient et de l'expérience du médecin.

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence des troubles, le risque de récurrence justifie la mise en œuvre d'un traitement prophylactique adapté aux particularités du trouble bipolaire en présence (cf RCP des traitements prophylactiques). A l'heure actuelle, il est admis que ce traitement peut être débuté dès la survenue du premier épisode maniaque.

## **4.4. Population cible**

La prévalence du trouble bipolaire de type I variant entre 0,4 et 1,6 p. cent dans la population générale<sup>4</sup>, la population cible des spécialités ABILIFY dans cette indication peut être estimée à environ 200 000 à 700 000 patients.

La population présentant une agitation ou des troubles du comportement au cours d'un épisode maniaque chez ces patients n'est pas connue.

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

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

---

\* indiqué en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

<sup>4</sup> Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR).