

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

**ABILIFY 10 mg, comprimé enrobé, B/28 et B/98**

**ABILIFY 15 mg, comprimé enrobé, B/28 et B/98**

**Laboratoires Bristol-Myers Squibb**

Aripiprazole

Liste I

Date de l'AMM : 4 juin 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Aripiprazole

### 1.2. Originalité

Nouveau principe actif

### 1.3. Indications

ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

### 1.4. Posologie

Voie orale.

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'ABILIFY est de 15 mg/jour en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 15 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée. Toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Enfants et adolescents: ABILIFY n'a pas été étudié chez les sujets 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 n'a pas été établie dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans et plus. 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 d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 concomitante de celle de l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lors de l'arrêt de l'inhibiteur, la dose d'aripiprazole doit être augmentée.

Lors de l'administration d'inducteurs du CYP3A4 concomitante de celle de l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lors de l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4, la dose d'aripiprazole doit être ramenée à la posologie recommandée.

### 1.5. Pharmacodynamie

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie pourrait être due à l'association de son activité agoniste partielle sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

|    |                         |
|----|-------------------------|
| N  | Système nerveux         |
| 05 | Psycholeptiques         |
| A  | Antipsychotiques        |
| X  | Autres Antipsychotiques |
| 12 | Aripiprazole            |

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

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

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

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Les premiers en nombre de journées de traitement

RISPERDAL

ZYPREXA

Les plus économiques en coût de traitement

Génériques de SOLIAN

Les derniers inscrits

Amisulpride RPG et Amisulpride Sandoz (JO du 26 octobre 2004)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres neuroleptiques indiqués dans le traitement des psychoses

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Six études comparatives de phase III ont été présentées :

Dans le traitement de l'épisode psychotique aigu : trois études comparatives aripiprazole versus placebo (31-97-201, 31-97-202, CN138-001). Deux de ces études comportaient également un comparateur actif (halopéridol et rispéridone).

En traitement neuroleptique continu dans la prévention des récurrences d'épisodes symptomatiques aigus :

- une étude comparative aripiprazole versus halopéridol (31-98-217/31-98-304-01)
- une étude comparative aripiprazole versus placebo (CN 138-047) avec une phase d'extension versus olanzapine.
- une étude comparative aripiprazole versus olanzapine (CN138-002).

#### 3.1.1 Traitement de l'épisode psychotique aigu

Trois études de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole à celles du placebo dans le traitement de la psychose aiguë chez des patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif selon les critères DSM-IV<sup>1</sup>.

A l'inclusion, les patients étaient hospitalisés pour un épisode psychotique aigu et avaient un score total PANSS<sup>2</sup> 60 et un score 4 pour deux des items de la sous-échelle des symptômes positifs suivants : hallucination, délire, désorganisation conceptuelle et suspicion. Les patients avaient précédemment répondu à un antipsychotique (autre que la clozapine) et n'étaient pas considérés comme résistants aux antipsychotiques conventionnels.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation par rapport à l'état initial :

- des scores totaux PANSS
- des scores de la sous-échelle des symptômes positifs
- des scores de la CGI-S<sup>3</sup>.

Le score de la sous-échelle des symptômes négatifs et les pourcentages de répondeurs (score CGI-I<sup>4</sup> égal à 1 ou 2 ou diminution 30% du score total PANSS) ont été également déterminés.

#### Etude 31-97-201 - 4 semaines de traitement

414 patients, d'âge moyen 39 ans, ont été randomisés en quatre groupes : placebo (n=106), aripiprazole 15 mg (n=102), aripiprazole 30 mg (n=102), halopéridol 10 mg (n=104). 68% des patients avaient un diagnostic de schizophrénie. La moyenne du nombre d'hospitalisations antérieures était de 10.

1 DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

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

3 Clinical Global Impressions - Severity : score 0 à 7

4 Clinical Global Impressions - Improvement : score 0 à 7

Les scores PANSS moyens initiaux ont été de : 99,3 ± 0,9 pour le score total, 24,9 ± 0,3 pour les symptômes positifs et 25,5 ± 0,3 pour les symptômes négatifs. Le score moyen initial de la CGI-S a été de 4,9.

Variations moyennes des scores par rapport à l'état initial :

| Critère d'évaluation | Placebo<br>n=103 | Aripiprazole 15 mg<br>n=99 | Aripiprazole 30 mg<br>n=100 | Halopéridol 10 mg<br>n=99 |
|----------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Score total PANSS    | -2,9             | -15,5**                    | -11,4**                     | -13,8**                   |
| Symptômes positifs   | -0,6             | -4,2**                     | -3,8**                      | -4,4**                    |
| Symptômes négatifs   | -1,2             | -3,6**                     | -2,3                        | -2,9*                     |
| CGI-S                | -0,1             | -0,6**                     | -0,4*                       | -0,5**                    |
| Répondeurs           | 17%              | 35%**                      | 28%                         | 26%                       |

Analyse en ITT - LOCF

\* p < 0,05 versus placebo

\*\* p < 0,01 versus placebo

166 patients (40%) ont arrêté le traitement avant la fin de la période double aveugle :

| Arrêt de traitement (%) | Placebo<br>N=106 | Aripiprazole 15 mg<br>n=102 | Aripiprazole 30 mg<br>n=102 | Halopéridol 10 mg<br>n=104 |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Réponse insuffisante    | 48 (45)          | 34 (33)                     | 42 (41)                     | 42 (40)                    |
| Retrait du consentement | 15 (14)          | 5 (5)                       | 15 (15)                     | 6 (6)                      |
| Événement indésirable   | 13 (12)          | 19 (19)                     | 16 (16)                     | 24 (23)                    |
| Autre                   | 17 (16)          | 9 (9)                       | 8 (8)                       | 11 (11)                    |
|                         | 3 (3)            | 1 (1)                       | 3 (3)                       | 1 (1)                      |

L'événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement le plus fréquent a été de type « aggravation de la symptomatologie schizophrénique ».

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés sous aripiprazole : nausée, étourdissements et vomissements. Somnolence et akathisie ont été plus fréquentes dans le groupe halopéridol.

Incidence des principaux effets indésirables :

| Effets indésirables | Placebo<br>n=106 | Aripiprazole 15 mg<br>n=102 | Aripiprazole 30 mg<br>n=102 | Halopéridol 10 mg<br>n=104 |
|---------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Prise de poids 7%   | 1%               | 7%                          | 4%                          | 10%                        |
| SEP*                | 21%              | 18%                         | 20%                         | 36%                        |
| Recours aux Ach.**  | 12%              | 10%                         | 17%                         | 30%                        |

\* Symptômes extra-pyramidaux

\*\* Recours aux anticholinergiques

## Etude 31-97-202 - 4 semaines

404 patients, d'âge moyen 39 ans, ont été randomisés en quatre groupes : placebo (n=103), aripiprazole 20 mg (n=101), aripiprazole 30 mg (n=101), rispéridone 6 mg (n=99).

71,5% des patients avaient un diagnostic de schizophrénie. La moyenne du nombre d'hospitalisations antérieures était de 8,6.

Les scores PANSS moyens initiaux ont été de : 94,4 pour le score total, 24,4 pour les symptômes positifs et 23,8 pour les symptômes négatifs.

Le score moyen initial de la CGI-sévérité a été de 4,8.

Variations moyennes des scores par rapport à l'état initial :

| Critère d'évaluation | Placebo<br>n=103 | Aripiprazole 20 mg<br>n=98 | Aripiprazole 30 mg<br>n=96 | Rispéridone 6 mg<br>n=95 |
|----------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Score total PANSS    | -5,0             | -14,5**                    | -13,9**                    | -15,7**                  |
| Symptômes positifs   | -1,8             | -4,9**                     | -3,9*                      | -5,2**                   |
| Symptômes négatifs   | -0,8             | -3,4**                     | -3,4**                     | -3,1**                   |
| CGI-S                | -0,2             | -0,5*                      | -0,6**                     | -0,7**                   |
| Répondeurs           | 23%              | 36%*                       | 41%**                      | 40%**                    |

Analyse en ITT - LOCF

\* p 0,05 versus placebo

\*\* p 0,01 versus placebo

162 patients (40%) ont arrêté le traitement avant la fin de la période double aveugle :

| Arrêt de traitement (%) | Placebo<br>n=103 | Aripiprazole 20 mg<br>n=101 | Aripiprazole 30 mg<br>n=101 | Rispéridone 6 mg<br>n=99 |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Réponse insuffisante    | 51 (50)          | 40 (40)                     | 34 (34)                     | 37 (37)                  |
| Événement indésirable   | 17 (17)          | 9 (9)                       | 8 (8)                       | 8 (8)                    |
| Autre                   | 17 (17)          | 11 (11)                     | 8 (8)                       | 8 (8)                    |
|                         | 17 (17)          | 20 (20)                     | 18 (18)                     | 21 (21)                  |

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés sous aripiprazole : insomnie, agitation, akathisie, somnolence, vomissements et tremblements. Tachycardie et dystonie/hypertonie ont été plus fréquents dans le groupe rispéridone.

Incidence des principaux effets indésirables :

| Effets indésirables | Placebo<br>n=103 | Aripiprazole 20 mg<br>n=101 | Aripiprazole 30 mg<br>n=101 | Rispéridone 6 mg<br>n=99 |
|---------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Prise de poids 7%   | 2%               | 13%                         | 9%                          | 11%                      |
| SEP*                | 20%              | 32%                         | 31%                         | 31%                      |

\* Symptômes extra-pyramidaux

## Etude CN 138-001 - 6 semaines de traitement

420 patients, d'âge moyen 40 ans, ont été randomisés en quatre groupes : placebo (n=108), aripiprazole 10 mg (n=106), aripiprazole 15 mg (n=106), Aripiprazole 20 mg (n=100). Les patients avaient un diagnostic de schizophrénie.

La moyenne des scores totaux initiaux PANSS a été de 92,7. Le score moyen initial de la CGI-S a été de 4,7.

Variations moyennes des scores par rapport à l'état initial :

| Critère d'évaluation | Placebo<br>n=107 | Aripiprazole 10 mg<br>n=103 | Aripiprazole 15 mg<br>n=103 | Aripiprazole 20 mg<br>n=97 |
|----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Score total PANSS    | -2,3             | -15,0**                     | -11,7**                     | -14,4**                    |
| Symptômes positifs   | -1,10            | -4,98**                     | -3,81**                     | -4,51**                    |
| Symptômes négatifs   | 0,08             | -3,52**                     | -2,65**                     | -3,33**                    |
| CGI-S                | -0,18            | -0,65**                     | -0,51*                      | -0,64**                    |
| Répondeurs           | 26%              | 41%*                        | 35%                         | 45%**                      |

Analyse en ITT - LOCF

\* p 0,05 versus placebo

\*\* p 0,01 versus placebo

278 patients (66%) ont arrêté le traitement avant la fin de la période double aveugle. 25 patients ont arrêté prématurément le traitement pour événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous aripiprazole ont été : céphalées, insomnie, nausées, anxiété, dyspepsie, vomissements, étourdissements, constipation, somnolence, douleur des extrémités, diarrhée et akathisie.

### Conclusion

Le traitement par aripiprazole a été comparé au placebo pendant des périodes de 4 à 6 semaines chez des patients présentant un épisode psychotique aigu.

Les variations moyennes des scores PANSS observées sous aripiprazole (10 à 30 mg/j) ont été de l'ordre de celles observées sous halopéridol 10 mg/j ou sous rispéridone 6 mg/j. La posologie maximale autorisée n'a été utilisée que pour l'aripiprazole.

### 3.1.2 Prévention des épisodes psychotiques aigus

#### Etudes 31-98-217 et 31-98-304-01 versus halopéridol

Kasper S, Lerman MN, McQuade RD et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2003 ; 6 : 325-37.

Deux études de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole à celles de l'halopéridol dans la prévention des récurrences symptomatiques des patients présentant une schizophrénie selon les critères DSM-IV.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode psychotique aigu, avaient un score total PANSS 60 et un score 4 pour deux des 4 items de la sous-échelle des symptômes positifs suivants : délire, désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire et méfiance/vécu persécutif. Ils avaient précédemment répondu à un antipsychotique (autre que la clozapine) et n'étaient pas considérés comme résistants aux antipsychotiques conventionnels.

Les patients étaient randomisés en deux groupes : aripiprazole ou halopéridol pour une période double-aveugle de 52 semaines.

La posologie initiale d'aripiprazole était de 30 mg par jour. La posologie initiale d'halopéridol était de 5 mg par jour ; cette posologie était augmentée pour atteindre 10 mg après 3 jours de traitement. Une diminution des posologies était autorisée après la première semaine de traitement en double-aveugle : aripiprazole 20 mg/j, halopéridol 7 mg/j.

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue d'un échec dans le maintien de la réponse. La réponse était définie par une diminution du score total PANSS 20% par rapport à l'état initial. Par ailleurs, le patient ne devait pas présenter un score CGI-I > 5, un événement indésirable à type d'aggravation de la symptomatologie, ou un score 5 à l'un des 4 items psychotiques.

Des analyses complémentaires prenant en compte une amélioration 30% du score total PANSS ont été effectuées.

La variation moyenne des scores PANSS, le score MADRS et les scores CGI-S et CGI-I ont été également évalués.

1294 des 1452 patients inclus, d'âge moyen 37 ans, ont été randomisés en deux groupes : aripiprazole (n=861) ou halopéridol (n=433).

82% des patients avaient un diagnostic de schizophrénie de type paranoï de. La moyenne du nombre d'hospitalisations antérieures était de 5,7.

495 patients (38%) ont terminé la période double aveugle (367 patients sous aripiprazole, 128 patients sous halopéridol).

#### Résultats de l'analyse en intention de traiter :

L'estimation du pourcentage de patients ayant maintenu une réponse à 52 semaines a été de 77% sous aripiprazole et de 73% sous halopéridol [risque relatif 0,881 (IC 95% : 0,645-1,204, p=0,427)].

Les analyses complémentaires effectuées sur les pourcentages estimés de patients ayant maintenu une réponse à 52 semaines n'ont pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

Nombre de patients répondeurs à 52 semaines (%) :

| Critère de réponse |                          | Aripiprazole (n=853) | Halopéridol (n=430) | p     |
|--------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Diminution         | 20% du score total PANSS | 610 (72)             | 298 (69)            | 0,362 |
| Diminution         | 30% du score total PANSS | 514 (60)             | 234 (54)            | 0,040 |



Variations moyennes des scores à 52 semaines :

| Critère d'évaluation | Aripiprazole (n=861) |           | Halopéridol (n=433) |           |
|----------------------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|
|                      | Valeur initiale      | Variation | Valeur initiale     | Variation |
| Score total PANSS    | 95,1                 | -22,6     | 94,7                | -20,3     |
| Symptômes positifs   | 24,3                 | -7,2      | 24,2                | -7,5      |
| Symptômes négatifs   | 24,6                 | -5,4*     | 24,7                | -4,4      |
| CGI-S                | 4,8                  | -1,1      | 4,8                 | -1,0      |

LOCF

\* p < 0,05 versus halopéridol

494/861 patients (57%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe aripiprazole, 305/433 patients (70%) dans le groupe halopéridol :

| Arrêt de traitement     | Aripiprazole<br>n=861 | Halopéridol<br>n=433 |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| Réponse insuffisante    | 7%                    | 9%                   |
| EI de type Aggravation* | 17%                   | 13%                  |
| Autre EI                | 8%                    | 19%                  |
| Retrait de consentement | 22%                   | 19%                  |

\* Evénement indésirable de type aggravation de la symptomatologie schizophrénique

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 78% des patients sous aripiprazole et chez 87% des patients sous halopéridol.

Une majorité des événements indésirables graves ont été considérés comme des aggravations de la symptomatologie schizophrénique.

Cinq décès sont survenus au cours de l'étude, dont quatre suicides (trois dans le groupe aripiprazole, un dans le groupe halopéridol).

27% des patients sous aripiprazole et 58% sous halopéridol ont rapporté des symptômes extrapyramidaux possiblement liés au traitement. 23% des patients sous aripiprazole et 57% des patients sous halopéridol ont reçu des anticholinergiques.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie (22% sous aripiprazole versus 20% sous halopéridol), symptômes psychotiques (18% vs 16%), akathisie (13% vs 25%), anxiété (13% vs 12%), syndromes extra-pyramidaux (10% vs 30%), céphalées (8% vs 9%).

La prise de poids a été en moyenne de 1,05 kg dans le groupe aripiprazole et de 0,39 kg sous halopéridol.

### Conclusion

Les délais de survenue de récurrences symptomatiques à 52 semaines de traitement observés sous aripiprazole 20 à 30 mg/j n'ont pas différé de ceux observés sous halopéridol 10 mg/j. La posologie maximale autorisée n'a été utilisée que pour l'aripiprazole.

Les symptômes extra-pyramidaux ont été observés plus fréquemment sous halopéridol (58% vs 27%).

## Etude CN 138-047 versus placebo

Pigott TA, Carson WH, Saha AR et al. Aripiprazole for the Prevention of Relapse in Stabilized Patients With Chronic Schizophrenia A Placebo-Controlled 26-Week Study. J Clin Psychiatry 2003;64:1048-56.

Une étude de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole à celles du placebo dans la prévention des récurrences chez des patients présentant une schizophrénie selon les critères DSM-IV et traités par des antipsychotiques depuis plus de 2 ans.

A l'inclusion, les patients étaient stables depuis au moins 3 mois et recevaient un antipsychotique auquel ils avaient répondu. Ils avaient un score total PANSS  $\geq 60$  et un score  $< 4$  (modéré) à la sous-échelle de l'hostilité ou non-coopérativité.

Les patients étaient randomisés en deux groupes : aripiprazole (15 mg/j) ou placebo pour une période double-aveugle de 26 semaines.

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue d'une récurrence (décompensation imminente) définie par au moins un des critères suivants :

- score CGI-I  $\geq 5$
- score PANSS  $\geq 5$  dans la sous-échelle des items « hostilité ou non-coopérativité » évalué sur deux jours successifs
- augmentation du score total PANSS  $\geq 20\%$  par rapport à l'état initial.

Le nombre de récurrences, les délais de survenue des arrêts de traitement (inefficacité ou événement indésirable), les variations moyennes des scores PANSS, des scores CGI-S et CGI-I ont été également évalués.

310 patients, d'âge moyen 42 ans, ont été randomisés en deux groupes : aripiprazole (n=155) ou placebo (n=155). Un tiers des patients étaient ambulatoires.

116 patients ont terminé la période double aveugle (71 patients sous aripiprazole, 45 patients sous placebo).

### Résultats de l'analyse en intention de traiter :

L'estimation du pourcentage de patients n'ayant pas présenté de récurrence à 26 semaines a été de 62,6% sous aripiprazole et de 39,4% sous placebo, le risque relatif de récurrence de 0,5 (IC 95% : 0,35-0,71,  $p < 0,001$ ).

Variations moyennes des scores à 26 semaines :

| Critère d'évaluation | Aripiprazole 15 mg (n=148) |           | Placebo (n=149) |           |
|----------------------|----------------------------|-----------|-----------------|-----------|
|                      | Valeur initiale            | Variation | Valeur initiale | Variation |
| Score total PANSS    | 81,22                      | -2,08**   | 83,12           | 4,50      |
| Symptômes positifs   | 17,48                      | 0,12**    | 17,47           | 2,37      |
| Symptômes négatifs   | 23,13                      | -1,40     | 23,72           | -0,54     |
| CGI-S                | 3,49                       | 0,15*     | 3,55            | 0,40      |

LOCF

\*  $p < 0,05$  versus placebo

\*\*  $p < 0,01$  versus placebo

54,2% ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe aripiprazole, 71,0% dans le groupe placebo.  
Les arrêts pour réponse clinique insuffisante ont été de 27,1% sous aripiprazole et de 49% sous placebo.

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 79,7% des patients sous aripiprazole et 77,1% sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie (42,5% sous aripiprazole versus 39,9% sous placebo), anxiété (15% vs 22,2%), céphalées (9,8% vs 12,4%), tremblements (8,5% vs 1,3%).

Aucune tentative de suicide n'a été rapportée.

20,3% des patients sous aripiprazole ont rapporté des symptômes extrapyramidaux possiblement liés au traitement, 13,1% sous placebo.

Une perte moyenne de poids de 1,26 kg dans le groupe aripiprazole et de 0,87 kg sous placebo a été observée. Les pourcentages de patients avec prise de poids cliniquement significative (supérieur ou égal à 7%) ont été de 4% sous placebo et de 6% sous aripiprazole.

La variation moyenne de la glycémie à jeûn a été de +0,13 mg/dl sous aripiprazole et de +2,1 mg/dl sous placebo.

La variation moyenne de HDL-cholesterol a été de +2,0 mg/dl sous aripiprazole et de +0,89 mg/dl sous placebo. La variation moyenne de LDL-cholesterol a été de -5,1 mg/dl sous aripiprazole et de -2,9 mg/dl sous placebo.

La variation moyenne des triglycérides a été de -37,2 mg/dl sous aripiprazole et de -2,9 mg/dl sous placebo.

Les taux sériques moyens de prolactine, élevés à l'inclusion, ont diminué de -13 ng/ml sous placebo (taux moyen basal = 30,6 ng/ml) et de -21 ng/ml sous aripiprazole (taux moyen basal = 28,0 ng/ml).

### **Etude CN 138-047 - Extension versus olanzapine**

Les patients ayant complété la période randomisée double-aveugle de l'étude CN 138-047 ou ayant arrêté prématurément le traitement pour récurrence des symptômes après au moins 2 semaines de traitement pouvaient participer à une phase d'extension de 52 semaines de traitement en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole versus olanzapine.

214 patients, d'âge moyen 41,5 ans, ont été randomisés dans la phase d'extension de l'étude : aripiprazole 15 à 30 mg/j (n=104) ou olanzapine 10 à 20 mg/j (n=110).

73% des patients avaient un diagnostic de schizophrénie de type paranoïa. Un tiers des patients étaient ambulatoires.

48% des patients présentaient un épisode psychotique aigu (16% des patients antérieurement sous aripiprazole vs 37% des patients antérieurement sous placebo). 43% des patients du groupe olanzapine et 53% du groupe aripiprazole présentaient un épisode psychotique aigu.

La posologie moyenne d'olanzapine a été de 14,2 mg/j, celle d'aripiprazole a été de 22,0 mg/j.

147 patients (69%) ont terminé la période de traitement de 52 semaines : 81/110 patients (74%) sous olanzapine, 66/104 patients (63%) sous aripiprazole.

Variations moyennes des scores PANSS à 52 semaines :

| Critère d'évaluation | Aripiprazole 15-30 mg (n=101) |           | Olanzapine 10-20 mg (n=110) |           |
|----------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                      | Valeur initiale               | Variation | Valeur initiale             | Variation |
| Score total PANSS    | 84,4                          | -12,7     | 79,6                        | -14,1     |
| Symptômes positifs   | 18,0                          | -3,2      | 16,6                        | -3,9      |
| Symptômes négatifs   | 23,7                          | -3,2      | 22,5                        | -2,8      |
| CGI-S                | 3,8                           | -0,3      | 3,6                         | -0,4      |

LOCF

29/110 patients (26%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe olanzapine, 37/104 patients (36%) dans le groupe aripiprazole :

| Arrêt de traitement     | Aripiprazole<br>n=104 | Olanzapine<br>n=110 |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Réponse insuffisante    | 7%                    | 4%                  |
| Événement indésirable   | 6%                    | 4%                  |
| Retrait de consentement | 18%                   | 17%                 |

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 72% des patients sous olanzapine et 69% des patients sous aripiprazole.

Une tentative de suicide a été rapportée dans le groupe aripiprazole.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie (26% sous olanzapine versus 24% sous aripiprazole), anxiété (11% vs 10%), somnolence (7% vs 9%) et céphalées (12% vs 9%).

10% des patients sous aripiprazole et 18% des patients sous olanzapine ont rapporté des symptômes extrapyramidaux possiblement liés au traitement.

Les pourcentages de patients ayant eu une prise de poids cliniquement significative ( > 7%) ont été de 24% sous olanzapine et de 10% sous aripiprazole. Les pourcentages de patients ayant eu une perte de poids cliniquement significative ( > 7%) ont été de 5% sous olanzapine et de 14% sous aripiprazole.

La variation moyenne du taux de cholestérol total a été de +1,60 mg/dl sous aripiprazole et de +17,20 mg/dl sous olanzapine. La variation moyenne de LDL-cholesterol a été de -1,52 mg/dl sous aripiprazole et de +13,38 mg/dl sous olanzapine. La variation moyenne de HDL-cholesterol a été de +1,09 mg/dl sous aripiprazole et de -2,74 mg/dl sous olanzapine.

La variation moyenne du taux des triglycérides a été de +4,91 mg/dl sous aripiprazole et de +24,78 mg/dl sous olanzapine.

Les taux sériques moyens de prolactine ont augmenté : 0,78 ng/ml sous aripiprazole, 9,3 ng/ml sous olanzapine.

### Conclusion

Après une période de 52 semaines de traitement en ouvert, les variations des scores PANSS n'ont pas différencié entre les deux groupes de traitement. On peut noter un pourcentage d'arrêt prématuré du traitement supérieur sous aripiprazole.

Le pourcentage de patients ayant eu une prise de poids cliniquement significative a été inférieur sous aripiprazole.

Les variations moyennes des taux de cholestérol et de triglycérides observées sous aripiprazole sont en faveur d'une meilleure tolérance métabolique de l'aripiprazole.

## **Etude CN138-002**

Une étude de supériorité, randomisée, double-aveugle a comparé la tolérance en termes de prise de poids de l'aripiprazole à celle de l'olanzapine chez des patients présentant une schizophrénie selon les critères DSM-IV et traités pour un épisode psychotique aigu.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode psychotique aigu nécessitant une hospitalisation et avaient un score total PANSS 60.

Les patients étaient randomisés en deux groupes : aripiprazole (15 à 30 mg/j) ou olanzapine (10 à 20 mg/j) pour une période double -aveugle de 26 semaines.

La posologie initiale d'aripiprazole était de 15 mg par jour, celle d'olanzapine était de 10 mg par jour. Ces posologies pouvaient être augmentées par paliers de 5 mg par semaine pour atteindre les posologies maximales autorisées.

Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une prise de poids cliniquement significative ( 7%) après 26 semaines de traitement.

317 des 378 patients inclus, d'âge moyen 38 ans, ont été randomisés en deux groupes : aripiprazole (n=156) ou olanzapine (n=161).

85% des patients avaient un diagnostic de schizophrénie de type paranoï de. La moyenne du nombre d'hospitalisations antérieures était de 5,7.

22 % des patients du groupe aripiprazole et 27 % des patients du groupe olanzapine avaient été antérieurement traités par olanzapine.

88 patients (28%) ont terminé la période double aveugle.

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 91% des patients sous aripiprazole et 89% sous olanzapine.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, insomnie, anxiété, somnolence, agitation, étourdissements, symptômes psychotiques, dyspepsie dans le groupe olanzapine ; insomnie, céphalées, anxiété, agitation, symptômes psychotiques et dyspepsie dans le groupe aripiprazole.

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 24% des patients du groupe aripiprazole et 19% des patients du groupe olanzapine. Un décès par strangulation est survenu dans le groupe aripiprazole.

17% des patients sous aripiprazole ont rapporté des symptômes extrapyramidaux possiblement liés au traitement, 16% sous olanzapine.

Le poids moyen des patients à l'inclusion était de 81,5 kg. Les pourcentages de patients ayant eu une prise de poids cliniquement significative ( 7%) ont été de 33% sous olanzapine (n=138) et de 13% sous aripiprazole (n=136). Une perte de poids moyenne de

0,86 kg a été observée dans le groupe aripiprazole. Une prise de poids moyenne de 3,35 kg a été observé sous olanzapine.

La variation moyenne de la glycémie à jeûn a été de +2,68 mg/dl sous aripiprazole et de +3,22 mg/dl sous olanzapine.

La variation moyenne du taux de cholestérol total a été de -3,47 mg/dl sous aripiprazole et de +9,18 mg/dl sous olanzapine. La variation moyenne de LDL-cholesterol a été de -1,43 mg/dl sous aripiprazole et de +5,04 mg/dl sous olanzapine. La variation moyenne du HDL-cholestérol a été de +2,70 mg/dl sous aripiprazole et de -0,37 mg/dl sous olanzapine. La variation moyenne du taux des triglycérides a été de -20,20 mg/dl sous aripiprazole et de +17,07 mg/dl sous olanzapine.

Les taux sériques moyens de prolactine, élevés à l'inclusion, ont diminué de 16,6 ng/ml sous aripiprazole et de 6,0 ng/ml sous olanzapine.

Les résultats d'efficacité ne sont présentés qu'à six semaines de traitement :

Variations moyennes des scores PANSS :

| Critère d'évaluation | Aripiprazole (n=154) |           | Olanzapine (n=156) |           |
|----------------------|----------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                      | Valeur initiale      | Variation | Valeur initiale    | Variation |
| Score total PANSS    | 94,70                | -17,30    | 93,55              | -21,98    |
| Symptômes positifs   | 24,45                | -5,57     | 24,71              | -6,60     |
| Symptômes négatifs   | 24,54                | -4,44     | 23,41              | -5,27     |
| CGI-S                | 4,84                 | -0,71     | 4,94               | -1,04     |

LOCF

Les pourcentages de répondeurs à six semaines ont été de 55% dans le groupe olanzapine et de 49% dans le groupe aripiprazole.

70% des patients ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe olanzapine, 75% patients dans le groupe aripiprazole.

Les arrêts pour réponse clinique insuffisante ont été de 9% sous olanzapine et de 15% sous aripiprazole. 24% des patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable grave dans le groupe aripiprazole, 19% dans le groupe olanzapine. 14% des patients ont retiré leur consentement dans le groupe aripiprazole, 22% dans le groupe olanzapine.

### Conclusion

Le pourcentage de patients ayant une prise de poids sous traitement a été inférieur dans le groupe aripiprazole (13%) à celui observé sous olanzapine (33%). Les variations des taux de cholestérol et de triglycérides sont en faveur d'une meilleure tolérance de l'aripiprazole. A noter que 25 % des patients étaient antérieurement traités par olanzapine, antipsychotique modifiant le métabolisme lipidique et que les durées d'exposition ont pu différer entre les deux groupes de traitement.

Compte tenu de l'importance du nombre d'arrêts de traitement, les données d'efficacité à moyen terme sont d'interprétation difficile. L'analyse ne porte que sur les données à six

semaines ; le nombre des arrêts de traitement pour réponse insuffisante a été supérieur dans le groupe aripiprazole.

### **3.2. Données de pharmacovigilance**

En date du 30 septembre 2003, plus de 9 000 patients ont été exposés au produit au cours des études cliniques et plus de 210 000 patients ont été exposés au produit commercialisé. 998 notifications ont été rapportées sur une période de 18 mois dont 860 notifications spontanées. 466 notifications ont été considérées comme graves (33 décès dont un syndrome malin des neuroleptiques).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie, nausée, vomissement, tremblement, somnolence, céphalées, étourdissement.

### **3.3. Conclusion**

Les études comparatives versus placebo réalisées dans le traitement de l'épisode psychotique aigu ont montré l'efficacité de l'aripiprazole (10 à 30 mg/j) mais n'ont pas permis d'en préciser la posologie optimale.

Au cours d'une période de traitement continu de 52 semaines chez des patients présentant une schizophrénie, le risque de récurrence symptomatique observé sous aripiprazole (20 à 30 mg/j) n'a pas différé de celui observé sous halopéridol (7 à 10 mg/j). Des symptômes extra-pyramidaux ont été observés plus fréquemment sous halopéridol.

Au cours d'une période de 52 semaines de traitement en ouvert, les variations des scores PANSS n'ont pas différé entre le groupe aripiprazole (15 à 30 mg/j) et le groupe olanzapine (10 à 20 mg/j). Les arrêts de traitement sous aripiprazole ont été plus fréquents que sous olanzapine.

Au cours des études comparatives versus olanzapine, les prises de poids observées sous traitement ont été moins fréquentes sous aripiprazole. Les données sur le cholestérol et les triglycérides suggèrent une meilleure tolérance de l'aripiprazole sur le métabolisme des lipides que celle de l'olanzapine.

## **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.

Ces spécialités sont des traitements à visée préventive et curative des périodes symptomatiques aiguës.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités, après un an de traitement, est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le poids de santé publique que représentent les psychoses schizophréniques, compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité, est important.

Le besoin thérapeutique n'est pas totalement couvert par les neuroleptiques déjà disponibles, dans la mesure où les patients en impasse thérapeutique ne sont pas rares.

Les essais cliniques versus placebo ont montré l'efficacité de Abilify. Ces spécialités n'entraînent pas d'effets indésirables endocriniens.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il est attendu pour les spécialités Abilify un impact de santé publique de niveau faible.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

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

En diminuant l'incidence des effets indésirables extra-pyramidaux, Abilify apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III, en termes de tolérance, par rapport à Haldol.

En diminuant l'incidence des prises de poids et des effets du traitement sur le métabolisme des lipides, Abilify apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV, en termes de tolérance, par rapport à Zyprexa.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>1,2,3</sup>**

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 secondaires de ces traitements au cours de leur vie (effets psychiques, effets neurologiques, effets végétatifs, effets endocriniens).

Les antipsychotiques de seconde génération, dont Abilify, ne sont certes pas dénués d'effets indésirables mais ils peuvent être préconisés en première intention dans le traitement des schizophrénies débutantes en raison de leur rapport efficacité/tolérance.

Les antipsychotiques conventionnels restent indiqués chez des patients stabilisés n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.

Quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour éviter 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 sédative (benzodiazépine ou antipsychotique anxio-sédatif) à un antipsychotique à visée antidélirante.

---

1 Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques - Conférence de consensus ANAES, 23-24 janvier 2003.

2 Treatment of Schizophrenia 1999. The Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60 (suppl 11):1-19.

3 Antipsychotic treatment in schizophrenia : atypical options and NICE guidance. European Psychiatry 2003;18:209-19.



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**

Nous ne disposons pas d'étude en France sur la prévalence (vie entière) des psychoses délirantes chroniques.

Les taux de prévalence sur la vie entière de ces troubles rapportés dans le monde en population générale adulte se situent entre 0,5% et 1,5%.

Selon le Groupe Technique National de Définition des Objectifs de la DGS (rapport du 10.03.03), entre 300 000 et 500 000 personnes adultes souffrent de psychose délirante chronique en France, 200 000 à 250 000 souffrent de schizophrénie.

#### **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 demande au laboratoire la réalisation d'un essai pragmatique randomisé d'Abilify versus les neuroleptiques atypiques Olanzapine et Risperidone, afin d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et à long terme :

- l'observance des patients sous Abilify comparativement à celle des patients sous neuroleptiques atypiques.
- 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.

##### **4.5.1 Conditionnement**

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

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