



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

ABILIFY 5 mg comprimés, B28 (cip 3640697)

ABILIFY 10 mg comprimés, B28 (cip 3640734) et B98 (cip 5657963)

ABILIFY 15 mg comprimés, B28 (cip 3640786) et B98 (cip 5657986)

ABILIFY 10 mg comprimés orodispersibles, B28 (cip 3692145)

ABILIFY 15 mg comprimés orodispersibles, B28 (cip 3692174)

BRISTOL-MYERS SQUIBB

aripiprazole

Liste I

ATC : N05AX12

Date de l'AMM :

ABILIFY 5 mg, 10 mg, 15 mg, comprimés : 04 juin 2004 modifiée le 31 mars 2008

ABILIFY 10 mg, 15 mg, comprimés orodispersibles : 20 juin 2005 modifiée le 31 mars 2008

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « 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 »

Inscription sécurité sociale et collectivités : B/28

Inscription collectivités : B/98

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

aripiprazole

1.2. Indications

« ABILIFY est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

ABILIFY est indiqué 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 des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole »

1.3. Posologie

Voie orale.

Schizophrénie :

La posologie initiale recommandée d' ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 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.

Episodes maniaques :

La posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :

Pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient.

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 dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I 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

Neuroleptiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus

Médicaments indiqués dans le traitement des épisodes maniaques :

Sels de lithium	- TÉRALITHE, comprimé, suspension buvable - TÉRALITHE LP, comprimé - NEUROLITHIUM, solution buvable
Olanzapine	- ZYPREXA, comprimé enrobé - ZYPREXA VELOTAB, comprimé orodispersible.
Carbamazépine	- TÉGRÉTOL, comprimé et ses génériques - TÉGRÉTOL LP, comprimé et ses génériques
Risperidone	- RISPERDAL, comprimé et ses génériques - RISPERDALORO, comprimé orodispersible
Divalproate de sodium	- DÉPAKOTE, comprimé gastrorésistant (chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium)

Médicaments indiqués dans la prévention des récurrences des troubles bipolaires :

Sels de lithium	- TÉRALITHE, comprimé, suspension buvable - TÉRALITHE LP, comprimé - NEUROLITHIUM, solution buvable
Olanzapine	- ZYPREXA, comprimé enrobé - ZYPREXA VELOTAB, comprimé orodispersible. (chez les patients ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque)
Valpromide	- DÉPAMIDE, comprimé (en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine)

- Carbamazépine - TÉGRÉTOL, comprimé et ses génériques
- TÉGRÉTOL LP, comprimé et ses génériques
(notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium)
- Divalproate de sodium - DÉPAKOTE, comprimé gastrorésistant (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)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Traitement de l'épisode maniaque aigu

Six études comparatives d'efficacité à court terme ont été réalisées versus placebo dans cette indication ; deux d'entre elles comportaient un deuxième bras actif.

En monothérapie : aripiprazole versus placebo

- Etude CN 138 007

L'étude randomisée en double aveugle a comparé l'aripiprazole 15 mg (n=131) et 30 mg (n=136) au placebo (n=134) pendant 3 semaines chez des patients bipolaires de type I selon les critères DSM IV¹, hospitalisés pour accès maniaque ou mixte aigu. Les patients devaient avoir un score YMRS² ≥ 20 lors de la randomisation.

Le score YMRS moyen à l'inclusion a été de 28 dans les trois groupes de traitement. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sur la variation du score YMRS à 3 semaines, critère principal d'évaluation.

Les événements indésirables observés avec une fréquence ≥ 10% et une incidence plus élevée que dans le groupe placebo ont été : céphalées, nausées, agitation, constipation, asthénie, akathisie, anxiété, vertiges, vomissements et douleurs des extrémités.

Sept p.cent des patients ont arrêté le traitement pour effet indésirable dans le groupe placebo, 15% dans le groupe aripiprazole 15 mg et 7% dans le groupe aripiprazole 30 mg.

Des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 14% des patients du groupe placebo, 28% des patients du groupe aripiprazole 15 mg et 24% des patients du groupe aripiprazole 30 mg.

- Etudes CN 138 009³ (n=262) CN 138 074⁴ (n=272)

Ces études randomisées en double aveugle ont comparé l'aripiprazole 15 à 30 mg/jour au placebo chez des patients ayant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM IV hospitalisés pour accès maniaque ou mixte aigu.

¹ Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR). Le trouble bipolaire I est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Les sujets ont souvent également présenté un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

² YMRS : Young Mania Rating Scale (Young et al. 1978) - Echelle de sévérité de la manie - 11 items, score global de 0 à 60.

³ A Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Patients With Acute Bipolar Mania. Keck P., Marcus R., Tourkodimitris S. et al. Am J Psychiatry 2003; 160:1651-1658.

⁴ Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. Sachs G., Sanchez R., Marcus R., Stock E., et al. Journal of psychopharmacology 2006 British Association for Psychopharmacology.

Les patients devaient avoir un score YMRS ≥ 20 lors de la randomisation. La posologie initiale d'aripiprazole était de 30 mg/j ; une réduction à 15 mg/j était autorisée au cours du traitement. Le critère principal d'efficacité était la variation du score YMRS à 3 semaines de traitement. Dans l'étude CN 138 009, le traitement en double-aveugle était arrêté chez les patients non répondeurs (variation du score CGI-BP compris entre 4 (pas d'amélioration) et 7 (dégradation importante) à la fin de la 2^{ème} semaine; ces patients pouvaient recevoir aripiprazole en ouvert au cours de la 3^{ème} semaine. La variation du score CGI-BP⁵ et le taux de répondeurs à 3 semaines étaient des critères secondaires.

Résultats à 3 semaines :

	Etude CN 138 009		Etude CN 138 074	
	Placebo n=132	Aripiprazole n=130	Placebo n=135	Aripiprazole n=137
YMRS initial	29,7 (n=122)	28,2 (n=123)	28,5 (n=132)	28,8 (n=136)
Variation YMRS	-3,4	-8,2*	-7,19	-12,52*
CGI-BP initial	4,7 (n=122)	4,6 (n=124)	4,71 (n=129)	4,69 (n=135)
Variation CGI-BP	-0,4	-1,0*	-1,12	-1,59*
Taux de répondeurs**	23/122 19%	49/123 40%*	42/132 32%	72/136 53%*

Méthode LOCF, * $p \leq 0,01$ versus placebo, ** Diminution du score YMRS $\geq 50\%$ par rapport au score initial

Dans l'étude CN 138 009, 31% des patients ont terminé la période double aveugle de 3 semaines : 28 patients (21%) du groupe placebo, 54 patients (42%) du groupe aripiprazole. Onze p.cent des patients ont arrêté le traitement pour événements indésirables (vs 10% sous placebo), 10% ont arrêté pour inefficacité (vs 12% sous placebo).

Les événements indésirables rapportés dans le groupe aripiprazole avec une fréquence $\geq 10\%$ et au moins double de celle observée sous placebo ont été : nausées, dyspepsie, somnolences, vomissements, constipations, blessures accidentelles, akathisie. L'incidence des symptômes extrapyramidaux a été de 27% dans le groupe aripiprazole (versus 11% dans le groupe placebo) : akathisie (11% vs 2%), tremblements (6% vs 3%).

Dans l'étude CN 138 074, 53% des patients ont terminé la période double aveugle de 3 semaines : 70 patients (52%) du groupe placebo, 75 patients (55%) du groupe aripiprazole. Dans le groupe aripiprazole 9% des patients ont arrêté le traitement pour événements indésirables (vs 7,5% sous placebo) et 9% ont arrêté pour inefficacité (vs 21% sous placebo)

Les événements indésirables rapportés dans le groupe aripiprazole de fréquence $\geq 10\%$ et au moins double de celle observée dans le groupe placebo ont été : dyspepsie, constipation, akathisie, douleurs des extrémités. L'incidence des symptômes extrapyramidaux a été de 25% dans le groupe aripiprazole (versus 13 % dans le groupe placebo).

- Etudes CN 138 135 (n=480) et CN 138 162 (n=485)

Les études randomisées, double aveugle contrôlées versus placebo ont évalué l'efficacité de l'aripiprazole en monothérapie dans le traitement de l'épisode maniaque ou mixte chez des patients hospitalisés ayant un trouble bipolaire de type I (DSM-IV-TR). Ces études comportaient un deuxième bras actif.

Après une période de pré-inclusion, les patients devaient avoir un score YMRS ≥ 20 , une augmentation par rapport au score initial $< 25\%$ et un score MADRS $\leq 17^6$. L'aripiprazole était administré à la posologie initiale de 15 mg/jour ; une augmentation à 30mg/jour était autorisée.

⁵ Clinical Global Impression scale for use in Bipolar illness. Psychiatry Res 1997 ;73 :159-171.

⁶ A new depression scale designed to be sensitive to change. Montgomery SA, Asberg M.Br J Psychiatry 1979; 134:382-389. MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) : échelle de mesure de l'évolution des symptômes dépressifs comportant 10 items cotés de 0 à 6.

Le critère principal était l'évolution du score YMRS à la semaine 3.

Dans l'étude CN 138 135, le score initial YMRS moyen était de 29 et le score initial CGI-BP moyen a été de 4,6. Vingt trois p.cent des patients randomisés avaient eu un épisode psychotique antérieurement. La posologie initiale de lithium était de 900 mg/jour ; une augmentation de la posologie jusqu'à 1500 mg/jour était autorisée.

Dans l'étude CN 138 162, le score YMRS initial moyen était de 28 et le score CGI-BP initial moyen était de 4,5. 10% des patients randomisés avaient eu un épisode psychotique antérieurement. L'halopéridol était administré à la posologie de 5 mg/jour ; une augmentation de la posologie jusqu'à 15 mg/jour était autorisée.

Résultats à 3 et 12 semaines de traitement :

	Etude CN 138 135			Etude CN 138 162		
	Placebo n=163	Lithium n=155	Aripiprazole n=154	Placebo n=152	Halopéridol n=161	Aripiprazole n=166
YMRS semaine 3	-9,01	-12,03**	-12,64**	-9,70	-12,83**	-11,98*
Taux de répondeurs	34,4%	45,8%*	46,8%*	38,2%	49,7% ns	47,0% ns
YMRS semaine 12	-	-12,71	-14,48	-	-17,84	-17,16
Taux de répondeurs	-	49,0%	56,5%	-	73,9%	72,3%
CGI-BP semaine 3	-1,06 n=162	-1,34* n=154	-1,48** n=153	-1,17 n=151	-1,56**	-1,44*
CGI-BP semaine 12	-	-1,53 n=154	-1,70 n=153	-	-2,19	-2,11

* $p \leq 0,05$ versus placebo, ** $p \leq 0,01$ versus placebo

Dans l'étude CN 138 135, 14 % des patients ont arrêté le traitement à 3 semaines pour événements indésirables dans le groupe aripiprazole, 12% dans le groupe lithium et 10% dans le groupe placebo. Les effets indésirables rapportés dans le groupe aripiprazole les plus fréquents (fréquence $\geq 5\%$ et au moins double de celle observée dans le groupe placebo) ont été : sédation 12 % (vs 5%), akathisie 11% (vs 3%), agitation 8% (vs 3%), fatigue 8% (vs 1%), bouche sèche 7% (vs 2%), des douleurs aux extrémités 6% (vs 2%) et la rigidité musculo-squelettique 5% (vs 1%) ; les plus fréquemment rapportés sous lithium ont été les tremblements (10% vs 5%).

L'incidence des symptômes extrapyramidaux a été de 23% dans le groupe aripiprazole versus 12% dans le groupe placebo et 15% dans le groupe lithium.

A 12 semaines, le pourcentage d'arrêts de traitement pour effets indésirables a été de 20 % dans le groupe aripiprazole et de 18% dans le groupe lithium. Les effets observés avec une fréquence $\geq 10\%$ dans le groupe aripiprazole ont été : céphalées, nausées, sédation, akathisie, constipation dans le groupe aripiprazole ; nausées, céphalées, constipation et tremblements dans le groupe lithium.

Une diminution de la prolactinémie a été observée à 3 semaines sous aripiprazole par rapport au placebo. A 12 semaines la diminution du taux de prolactine a été de -7 dans le groupe aripiprazole et de -2 dans le groupe lithium.

Dans l'étude CN 138 162, 10% des patients ont arrêté le traitement par aripiprazole pour effets indésirables à 3 semaines, 7% dans le groupe halopéridol et 11% dans le groupe placebo : manie (4,8% sous aripiprazole vs 6,5% sous placebo), symptômes extrapyramidaux sous halopéridol (2%).

A 3 semaines de traitement, les effets indésirables les plus fréquents sous aripiprazole (fréquence $\geq 5\%$ et au moins double de celle observée sous placebo) ont été les symptômes extrapyramidaux : 20 % dans le groupe aripiprazole (versus 6% dans le groupe placebo et 44% pour le groupe halopéridol).

A 12 semaines, 15 % des patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe aripiprazole et 11% dans le groupe halopéridol. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été l'akathisie et l'insomnie dans le groupe aripiprazole, l'akathisie et les symptômes extrapyramidaux dans le groupe halopéridol.

Une diminution de la prolactinémie a été observée à 3 semaines sous aripiprazole par rapport au placebo. A la semaine 12, une réduction des taux de prolactine (-13,39) a été observée dans le groupe aripiprazole (+6,65 sous halopéridol).

Une augmentation des CPK a été observée après 3 semaines de traitement chez 9 % des patients du groupe aripiprazole, 1,4% des patients dans le groupe halopéridol et 5 % des patients dans le groupe placebo. A la semaine 12, des valeurs élevées de CPK ont été observées chez 11% des patients sous aripiprazole (vs 3 % des patients sous halopéridol).

En association avec un thymorégulateur : aripiprazole versus placebo

L'étude CN 138 134 randomisée, double aveugle versus placebo a été réalisée chez des patients ayant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM IV.

384 patients partiellement non répondeurs au valproate ou au lithium en monothérapie au cours d'une période de pré-inclusion de 2 semaines (score YMRS ≥ 16 et diminution du score $\leq 25\%$) ont été randomisés pour une période double-aveugle de 6 semaines de traitement : aripiprazole 15 à 30 mg/j (n=253) ou placebo (n=131) en association à du divalproate ou à du lithium.

La diminution du score YMRS à la 6^{ème} semaine, critère principal de l'étude, a été supérieure dans le groupe aripiprazole (-13,3) à celle du groupe placebo (-10,7) ; différence -2.62, IC 95% : -4.29,-0.95. La diminution du score CGI-BP total a été supérieure dans le groupe aripiprazole (-1.89) à celle du groupe placebo (-1.56) ; différence -0.33, IC95% : -0.60,-0.07.

La diminution du score YMRS observée à la 6^{ème} semaine sous valproate/aripiprazole a été de -14 versus -10,7 sous valproate/placebo. La diminution de ce score a été de -12,4 sous lithium/aripiprazole versus -10,8 sous lithium/placebo.

Douze p.cent de patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe aripiprazole (vs 6% dans le groupe placebo) : 5% des patients (vs 1%) ont arrêté pour akathisie sous aripiprazole.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous aripiprazole ($\geq 10\%$) et d'incidence au moins double par rapport au placebo a été l'akathisie (19% vs 5%). L'incidence des symptômes extrapyramidaux a été de 28 % dans le groupe aripiprazole (versus 14% pour le groupe placebo).

Dans le groupe aripiprazole, un allongement de l'espace QTc a été observé à la semaine 6 chez 11 patients (5%) vs 3 patients (2.5%) dans le groupe placebo.

3.1.2. Prévention des récurrences thymiques

L'étude CN 138 010^{7,8} randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole versus placebo dans la prévention des récurrences chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV.

Les patients inclus :

- venaient de participer à une étude de 3 semaines comparant l'aripiprazole au placebo dans les accès maniaques aigus
- ou avaient présenté un épisode maniaque ou mixte nécessitant une hospitalisation au cours des 3 mois précédents.

⁷ A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled 26-Week Trial of Aripiprazole in Recently Manic patients with bipolar I disorder. Keck P. Calabrese J., Mc Quade R. et al. J Clin psychiatry 67:4, April 2006.

⁸ Aripiprazole Monotherapy for Maintenance Therapy in Bipolar I Disorder: A 100-Week, Double Blind study Versus Placebo. Keck P. Calabrese J., McIntyre et al. J Clin psychiatry 2007;68:1480-1491.

Les 567 patients inclus ont été traités par aripiprazole (15 à 30 mg/j) au cours d'une période en ouvert de 6 à 18 semaines.

Cent soixante et un patients, d'âge moyen 40 ans, en rémission de l'épisode thymique au cours de cette période (score YMRS \leq 10 et score MADRS \leq 13 pendant 6 semaines consécutives) ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=83) ou aripiprazole (15 à 30 mg/j, n=78), pour une période double-aveugle de 26 semaines. Parmi eux, 66 patients (27 patients du groupe placebo et 39 patients du groupe aripiprazole) ont participé à la période d'extension double-aveugle de 74 semaines supplémentaires.

La posologie initiale d'aripiprazole était de 30 mg/j par jour ; une diminution de posologie à 15 mg/j était autorisée. La posologie moyenne d'aripiprazole a été de 24 mg/j pendant la période double-aveugle de 26 semaines.

Vingt deux p.cent des patients du groupe placebo et 38% des patients du groupe aripiprazole avaient présenté un épisode mixte, 17% et 18% des patients étaient des patients dits à cycles rapides. Lors de la randomisation, les scores YMRS moyens étaient de 2,1 dans le groupe placebo et de 2,6 dans le groupe aripiprazole. Les scores MADRS moyens étaient respectivement de 4,5 et 3,9.

Le critère principal d'efficacité à 26 semaines était le délai de survenue de récurrences symptomatiques thymiques (maniaque, dépressive ou mixte) définies par :

- une hospitalisation pour un nouvel épisode thymique ou
- une modification du traitement antipsychotique

Les pourcentages de récurrences maniaques et dépressives ont été évalués à 26 et 100 semaines.

Soixante sept patients ont terminé la période double aveugle de 26 semaines (28 patients sous placebo, 39 patients sous aripiprazole).

Résultats :

A 26 semaines, le délai avant récurrence a été plus élevé dans le groupe aripiprazole que sous placebo (HR=0,52 IC95% : 0,30-0,91) ainsi que le délai avant récurrence de type maniaque (HR=0,31 IC95% : 0,12-0,77). Le délai avant récurrence de type dépressif n'a pas différencié entre les deux groupes (HR=0,83 IC95% : 0,35-2,01) à 26 semaines.

A 100 semaines, le délai avant récurrence a été plus élevé dans le groupe aripiprazole que sous placebo (HR=0,53 IC95% : 0,32-0,87).

Nombre de patients (%) ayant présenté une récurrence :

Type de récurrence	26 semaines		100 semaines	
	Placebo (n=83)	Aripiprazole (n=77)	Placebo (n=83)	Aripiprazole (n=77)
Thymique	36 (43)	19 (25)*	43 (52)	25 (32)*
Maniaque	19 (23)	6 (8)**	(28)	(12)*
Dépressive	11 (13)	9 (12)	(16)	(14)
Mixte	5 (6)	4 (5)	(6)	(5)
Inconnu	1 (1)	0 (0)	(2)	(1)

* $p \leq 0,05$ versus placebo, ** $p \leq 0,01$ versus placebo

A 26 semaines, les moyennes des variations de scores YMRS ont été de 7,5 dans le groupe placebo et de 3,4 dans le groupe aripiprazole ; les moyennes des variations de scores MADRS ont été de 6,4 et 5,1.

Critères secondaires à 26 semaines :

Critère	Score initial Groupe placebo	Score initial Groupe aripiprazole	Variation Groupe placebo	Variation Groupe aripiprazole
YMRS	2,06	2,55	7,50	3,42**
MADRS	4,51	3,87	6,43	5,11 ns
PANSS total	36,41	35,85	9,13	5,22 ns
CGI-BP total	1,41	1,42	1,28	0,74*

* $p \leq 0,05$ versus placebo, ** $p \leq 0,01$ versus placebo

Pendant cette période, 55/83 patients (66%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 39/78 patients (50%) dans le groupe aripiprazole.

Les arrêts pour manque d'efficacité ont été de 43% dans le groupe placebo vs 24 % dans le groupe aripiprazole. Un patient a arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe placebo et 5 patients (6%) dans le groupe aripiprazole.

Les événements indésirables de fréquence $\geq 5\%$ et d'incidence au moins double de celle du placebo rapportés dans le groupe aripiprazole ont été : tremblements (9,1%), akathisie (6,5%), vaginite (6,4%) et douleurs des extrémités (5,2%). Treize p.cent des patients dans le groupe placebo et 8% patients dans le groupe aripiprazole ont rapporté un événement indésirable grave.

Une augmentation du poids moyen de +0,5 kg a été observée dans le groupe aripiprazole (vs -1,7 kg dans le groupe placebo). Une prise de poids $\geq 7\%$ a été observée chez 13% des patients dans le groupe aripiprazole (vs 0% dans le groupe placebo).

Entre les semaines 26 et 100, 22/27 patients (81%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 32/39 patients (82%) dans le groupe aripiprazole.

Les arrêts pour manque d'efficacité ont été plus fréquents dans le groupe placebo (26%) que dans le groupe aripiprazole (13%).

Conclusion

L'analyse des courbes de survie a montré que les délais de survenue de récurrences dans le groupe aripiprazole ont été supérieurs à ceux observés dans le groupe placebo; les récurrences de type maniaque après 26 et 100 semaines de traitement ont été moins nombreuses dans le groupe aripiprazole que dans le groupe placebo. Il est à noter que 38 % des patients avaient présenté un épisode mixte dans le groupe aripiprazole (versus 22% dans le groupe placebo). Les nombres de récurrences dépressives n'ont pas différencié entre les deux groupes.

3.2. Tolérance

Un total de 2 626 patients a reçu l'aripiprazole au cours des essais réalisés dans les épisodes maniaques aigus du trouble bipolaire ; 1895 patients ont reçu 3 semaines de traitement et 1446 ont reçu 6 semaines soit un nombre d'années patients exposés de 547.

Au cours des études cliniques réalisées dans le trouble bipolaire, la posologie d'aripiprazole a été supérieure à 25 mg/j chez 40% des patients.

Parmi les effets indésirables observés dans les groupes aripiprazole avec une fréquence $\geq 5\%$ et double de celle observée dans les groupes placebo ont été rapportés : akathisie, sédation, symptômes extra-pyramidaux, agitation, tremblements et rigidité musculosquelettique. La manie et l'akathisie ont été les événements ayant le plus souvent conduit à l'arrêt du traitement.

L'incidence des arrêts de traitement pour effets indésirables dans les groupes aripiprazole a été de 17,6%. L'incidence des akathisies dans les groupes aripiprazole a été plus importante pour les patients traités dans le cadre d'un trouble bipolaire (16%) que pour les patients traités pour schizophrénie (7%). La fréquence des arrêts de traitement pour dépression a été de 2,7%.

L'incidence des prises de poids survenues dans les groupes aripiprazole a augmenté avec la durée du traitement.

Parmi les 1 663 patients ayant été traités dans le trouble bipolaire par aripiprazole, une élévation du taux de CPK cliniquement pertinente a été observée chez 43 patients (2,6%).

L'incidence de l'augmentation de l'espace QT \geq 30 msec dans les groupes aripiprazole chez les patients ayant un trouble bipolaire a été de 7,9%.

3.3. Conclusion

Le traitement par aripiprazole a été comparé au placebo pendant une période de 3 semaines chez des patients ayant des épisodes maniaques modérés à sévères au cours d'un trouble bipolaire de type I. La supériorité de l'aripiprazole versus placebo a été mise en évidence dans 4 des 5 études présentées. Les variations du score YMRS ont été de -8 à -13 dans les groupes aripiprazole (vs -3 à -10 dans les groupes placebo). Les taux de répondeurs ont été : de 40% dans le groupe aripiprazole (vs 19% dans le groupe placebo) dans l'étude CN 138 009, 53% (vs 32%) dans l'étude CN 138 074, 46,8% (vs 34,4%) dans l'étude CN 138 135, 47% (vs 38,2%) dans l'étude CN 138 162.

A 12 semaines, les variations de scores YMRS dans les groupes aripiprazole ont été de -14 (vs -13 dans le groupe lithium) et de -17 (vs -18 dans le groupe halopéridol).

Une amélioration clinique à 6 semaines dans le groupe association thymorégulateur/aripiprazole a été observée sur le score YMRS par rapport au groupe thymorégulateur/placebo (-13 vs -11).

Dans la prévention des récurrences thymiques, le traitement par aripiprazole a été comparé au placebo sur une période de 26 semaines chez des patients sous aripiprazole, en rémission d'un épisode maniaque ou mixte. Les récurrences ont été moins nombreuses et plus tardives sous aripiprazole (25% sous aripiprazole vs 43% sous placebo) ; les pourcentages de récurrences maniaques ont été de 8% dans le groupe aripiprazole versus 23% dans le groupe placebo. La prévention des récurrences mixtes n'a pas été démontrée. Il n'a pas été observé de prévention des récurrences dépressives.

Le nombre de récurrences thymiques étant en moyenne de 4 sur une période de dix ans, des données comparatives d'efficacité et de tolérance à plus long terme (> 6 mois) s'avèrent nécessaires.

Un plan de gestion des risques européen a été mis en place pour la surveillance de la tolérance d'ABILIFY dans son extension d'indication.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Les caractéristiques des épisodes thymiques et leur évolution dans le temps permettent de distinguer différentes formes cliniques, rendant cette pathologie très hétérogène. Des comorbidités peuvent aggraver le pronostic de cette maladie.

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.

Ces spécialités sont des traitements à visée curative des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I.

Ces spécialités sont des traitements à visée préventive des récurrences thymiques dans le trouble bipolaire de type I chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à court terme est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

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.

Il existe un besoin de santé publique notamment dans la prévention des récurrences survenant au cours des troubles bipolaires.

Au vu des données disponibles (efficacité versus placebo en monothérapie ou en association, données comparatives insuffisantes) 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 ou en prévention de leurs récurrences.

La spécialité ABILIFY ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ABILIFY dans ces indications.

Le niveau de Service Médical Rendu par ces spécialités dans ces indications est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ABILIFY n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9,10,11}

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. A l'heure actuelle, il est admis que ce traitement peut être débuté dès la survenue du premier épisode maniaque.

Le lithium est un traitement de première intention. La carbamazépine et le valpromide constituent des alternatives, notamment chez le sujet à cycles rapides, lithio-résistant ou intolérant au lithium.

L'olanzapine et l'aripiprazole sont indiqués chez des patients ayant déjà répondu à ces traitements lors d'épisodes maniaques. La prescription de ces deux anti-psychotiques dans les conditions réelles d'utilisation doit tenir compte du fait qu'ils n'ont pas d'efficacité démontrée sur la prévention des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) qui appartiennent à la pathologie. Leur prescription prolongée à titre préventif devra tenir compte du fait que le rapport efficacité/effets indésirables de ces médicaments n'est pas évalué à long terme dans cette indication.

⁹ Hirschfeld RMA et al . Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (second edition), avril 2002 and Hirschfeld RMA et al. Guideline watch: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (second edition), novembre 2005 accédés le 16/05/2008 à http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_8.aspx

¹⁰ NICE 2006. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. Accédé le 16/05/2008 à <http://www.nice.org.uk/CG38#documents>

¹¹ Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disorders 2006; 8: 721–739.

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

En plus du traitement médicamenteux, il est indispensable d'apporter au patient et à son entourage un soutien pédagogique et psychologique.

Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques participe à une évolution favorable : il s'agit d'avoir un temps de sommeil régulier, d'éviter des périodes de surmenage, de contrôler la prise d'alcool et de psychostimulants.

La gestion des événements de vie stressants s'appuiera sur le renforcement momentané du soutien psychologique. Certains patients pourront bénéficier de la mise en œuvre de psychothérapies plus structurées.

4.4. Population cible

La prévalence du trouble bipolaire de type I se situant entre 0,4 et 1,6 p. cent dans la population générale¹², la population cible des spécialités ABILIFY peut être estimée à environ 200 000 à 700 000 patients.

La population cible des patients pouvant bénéficier de l'aripiprazole dans le cadre de la prévention des récurrences maniaques survenant au cours du trouble bipolaire de type I reste à déterminer.

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 dans l'extension d'indication.

4.5.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹² Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR).