

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

ABILIFY 1 mg/ml solution buvable

Flacon de 150 ml (CIP : 3400937329798)

ABILIFY 5 mg, comprimé

B/28 (CIP : 3400936406971)

ABILIFY 10 mg, comprimé

B/28 (CIP : 3400936407343)

ABILIFY 15 mg, comprimé

B/28 (CIP : 3400936407862)

ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible

B/28 (CIP : 3400936921450)

ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible

B/28 (CIP : 3400936921740)

ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre + solvant pour suspension

injectable à libération prolongée

B/1 (CIP : 3400927721908)

ABILIFY MAINTENA 300 mg, poudre + solvant pour suspension

injectable à libération prolongée

B/1 (CIP : 3400927721847)

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

DCI	Aripiprazole
Code ATC	N05AX12 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu à la demande du laboratoire dans l'indication « traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus »
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	ABILIFY : « Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. »

ABILIFY MAINTENA :

« Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral. »

SMR	Maintien du SMR important dans l'ensemble des indications.
ASMR	Dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus : ABILIFY apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes adolescents âgés de 15 ans et plus (cf. paragraphes 6.1.2 et 9.1.2).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	ABILIFY 5 mg, 10 mg, 15 mg comprimé : 04/06/2004 ABILIFY 10 mg, 15 mg comprimé orodispersible : 20/06/2005 ABILIFY 1mg/ml solution buvable : 28/10/2005 ABILIFY MAINTENA 400 mg, 300 mg : 15/11/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

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

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités ABILIFY inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/04/2010 (avis publié au JO du 13/10/2010) et renouvellement d'inscription conjoint des spécialités ABILIFY MAINTENA.

Dans le cadre de ce renouvellement d'inscription, le laboratoire OTSUKA sollicite une réévaluation de l'ASMR d'ABILIFY dans le « traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus ». En juillet 2010, la Commission de la transparence avait conclu à l'absence d'ASMR dans cette indication dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois (cf. avis CT du 21 juillet 2010).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ABILIFY est indiqué :

- « dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus » ;
- « dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole » ;
- « dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines ».

ABILIFY MAINTENA est indiqué :

- « dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral. »

04 POSOLOGIE

04.1 Adultes

ABILIFY :

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.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :

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. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

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

Le traitement par l'aripiprazole en monothérapie ou en association 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.

ABILIFY MAINTENA :

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'ABILIFY MAINTENA est de 400 mg. Il doit être administré une fois par mois en une seule injection intramusculaire dans le muscle fessier ou deltoïde. Après la première injection, le traitement par 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral doit être poursuivi pendant 14 jours consécutifs de façon à maintenir une concentration thérapeutique d'aripiprazole pendant l'instauration du traitement. Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg une fois par mois doit être envisagée.

04.2 Population pédiatrique

ABILIFY :

Schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus :

La dose recommandée d'ABILIFY est de 10 mg/jour administrés lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

L'utilisation d'ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes.

Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus :

La dose recommandée d'ABILIFY est de 10 mg/jour administrée en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids. Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite.

L'utilisation d'ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans.

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05.1 Schizophrénie

5.1.1 Chez l'adulte

La schizophrénie est une maladie grave, chronique et invalidante qui débute à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. L'évolution symptomatique est très variable ; elle est émaillée, le plus souvent, de rechutes nécessitant des hospitalisations parfois prolongées^{1,2,3}. Une majorité de patients ne peut maintenir une insertion professionnelle. L'évolution de la maladie est en outre marquée par un risque suicidaire supérieur à celui constaté en population générale⁴.

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses : prise en charge psychologique, éducation thérapeutique, mesures d'accompagnement et de soutien social (aides financières, logement, travail, socialisation...).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie.

5.1.2 Chez l'adolescent de 15 ans ou plus

La schizophrénie à début précoce regroupe les troubles apparaissant avant l'âge de 18 ans (en individualisant des schizophrénies à début très précoce avant l'âge de 13 ans)⁵. Le diagnostic de schizophrénie précoce est un diagnostic difficile en raison d'une présentation clinique hétérogène et qui peut être atypique par rapport à la symptomatologie chez l'adulte. De plus, les jeunes qui présentent des signes psychotiques (idées délirantes, hallucinations auditives) n'évolueront vers une schizophrénie que dans 15 % des cas⁶.

Les antipsychotiques utilisés pour la plupart hors AMM représentent comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de première intention^{7,8}.

Seuls deux antipsychotiques ont une AMM chez l'adolescent dans cette indication :

- Loxapine (LOXAPAC) commercialisé depuis 1980 dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans. Il est majoritairement utilisé dans un contexte d'urgence dans les états d'agitation ;
- Aripiprazole (ABILIFY) qui a obtenu en 2009 l'extension d'indication dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans ou plus.

¹ Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013; 14: 2–44.

² National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009.

³ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.

⁴ Casadebaig F, Philippe A. Mortalité chez des patients schizophrènes: trois ans de suivi d'une cohorte. *Encéphale* 1999;25:329–37.

⁵ Deniau E, Bonnot O, Cohen D. Traitement médicamenteux des schizophrénies à début précoce. *Presse Méd* 2008 ; 37 (cahier 2) : 853-858.

⁶ Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, et al. Declining transition rate in ultra high risk (Prodromal) services: Dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.

⁷ Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ed. Masson. 2007.

⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people. London: NICE; 2013.

05.2 Troubles bipolaires

5.2.1 Episodes maniaques et prévention des récurrences chez l'adulte

Le trouble bipolaire est caractérisé par la survenue généralement répétée de phases d'élévation de l'humeur (manie ou hypomanie), de phases dépressives et d'intervalles libres. Le trouble bipolaire de type I est défini par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. L'évolution de la maladie est marquée par un risque suicidaire supérieur à celui constaté en population générale⁹.

Le traitement médicamenteux des épisodes maniaques des troubles bipolaires et de la prévention des récurrences repose en première intention sur le lithium, les anticonvulsivants ou les antipsychotiques.

5.2.2 Episodes maniaques chez l'adolescent

Le trouble bipolaire de type I chez l'adolescent est une entité reconnue¹⁰.

Les traitements médicamenteux recommandés sont les mêmes que chez l'adulte : le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques⁷. La plupart de ces traitements sont autorisés dans le cadre de l'AMM chez l'adulte mais n'ont pas été évalués chez l'adolescent. Seul ABILIFY dispose d'une AMM spécifique dans le traitement des épisodes maniaques chez l'adolescent (ABILIFY n'a pas l'AMM en prévention des récurrences maniaques).

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Schizophrénie

6.1.1 Chez l'adulte

Les comparateurs d'ABILIFY et d'ABILIFY MAINTENA sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

6.1.2 Chez l'adolescent de 15 ans ou plus

Les antipsychotiques sont utilisés en pratique courante. Seuls ABILIFY et LOXAPAC (loxapine) ont une AMM dans cette indication chez les adolescents âgés de 15 ans ou plus.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABILIFY dans la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans ou plus sont tous les autres antipsychotiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie.

⁹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Bipolar disorder - The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Juillet 2006.

¹⁰ Cohen D et al. Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood. *Encephale* 2009;35 Suppl 6:S224-30

06.2 Troubles bipolaires

6.2.1 Episodes maniaques et prévention des récurrences chez l'adulte

Les comparateurs d'ABILIFY sont le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques indiqués dans le traitement des épisodes maniaques et/ou la prévention des récurrences.

6.2.2 Episodes maniaques chez l'adolescent de 13 ans ou plus

Les antipsychotiques sont utilisés en pratique courante mais ABILIFY est la seule spécialité parmi les antipsychotiques à avoir une indication spécifique dans le traitement des épisodes maniaques chez les adolescents âgés de 13 ans ou plus.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABILIFY dans les troubles bipolaires de l'adulte sont le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques indiqués dans le traitement de le traitement des épisodes maniaques et/ou la prévention des récurrences.

ABILIFY est le seul antipsychotique ayant une indication spécifique dans le traitement des épisodes maniaques chez l'adolescent de 13 ans ou plus.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

07.1 Schizophrénie

7.1.1 Chez l'adulte

ABILIFY :

Date de l'avis	8 décembre 2004 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indications	Traitement de la schizophrénie
SMR	Important
ASMR	ASMR III en termes de tolérance par rapport à HALDOL ASMR IV en termes de tolérance par rapport à ZYPREXA
Etude demandée	La Commission de la transparence demande au laboratoire la réalisation d'un essai pragmatique randomisé d'ABILIFY versus les neuroleptiques atypiques olanzapine et rispéridone, afin d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et à long terme : <ul style="list-style-type: none">- 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.

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

ABILIFY MAINTENA :

Date de l'avis	23 avril 2014 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral
SMR	Important
ASMR	ABILIFY MAINTENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée
Etudes demandées	Sans objet

7.1.2 Chez l'adolescent de 15 ans ou plus

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

07.2 Troubles bipolaires

7.2.1 Episodes maniaques et prévention des récurrences chez l'adulte

Date de l'avis	18 février 2009 (inscription dans une extension d'indication)
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
SMR	Important
ASMR	ASMR V dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I
Etude demandée	Sans objet

7.2.2 Episodes maniaques chez l'adolescent de 13 ans ou plus

Date de l'avis	16 octobre 2013 (inscription dans une extension d'indication)
Extension d'indication	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines
SMR	Important
ASMR	ABILIFY apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Schizophrénie

8.1.1 Chez l'adulte

Deux méta-analyses ont été publiées depuis 2010 :

- Une méta-analyse de Leucht *et al.*, 2013¹¹ a comparé l'efficacité et la tolérance de 15 antipsychotiques dans le traitement aigu des épisodes de schizophrénie. Au total, 212 études randomisées contrôlées (43 049 patients) d'une durée comprise entre 4 et 12 semaines ont été incluses. Cette méta-analyse a confirmé l'efficacité de tous les antipsychotiques comparativement au placebo avec des tailles d'effet sur la diminution des symptômes psychotiques comprises entre - 0,33 et - 0,88. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les antipsychotiques à l'exception de la clozapine, qui a été supérieure à l'ensemble des autres antipsychotiques sur la diminution des symptômes de schizophrénie. La taille d'effet de l'aripiprazole était de - 0,43 (- 0,52 à - 0,34) ;
- Une méta-analyse Cochrane de Khanna *et al.*, 2014¹² a comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole à celle des autres antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie. Au total, 174 études randomisées contrôlées (17 244 patients) ont été incluses. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'aripiprazole et les cinq antipsychotiques auxquels il a été comparé (clozapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone et olanzapine).

8.1.2 Chez l'adolescent de 15 ans et plus

Le laboratoire revendique une réévaluation de l'ASMR d'ABILIFY sur la base des résultats d'une étude randomisée en double aveugle (étude 266) ayant comparé l'efficacité de l'aripiprazole oral à celle du placebo chez des adolescents de 13 à 17 ans dans le traitement d'entretien de la schizophrénie présentée ci-après.

8.1.2.1 Méthodologie

L'étude 266 est une étude multicentrique randomisée en double aveugle de supériorité versus placebo.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'aripiprazole oral comparativement au placebo en traitement d'entretien de la schizophrénie chez des adolescents de 13 à 17 ans précédemment stabilisés sous aripiprazole oral.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age entre 13 et 17 ans ;
- Diagnostic de schizophrénie selon les critères DSM-IV-TR confirmée par les critères K-SADS-PL et une histoire documentée de la maladie depuis au moins six mois ;
- Traitement par antipsychotique oral autre que clozapine ;
- Nécessité d'un traitement chronique par antipsychotique de l'opinion de l'investigateur.

L'étude s'est déroulée en cinq étapes (cf. figure 1) :

- Une phase d'observation de 3 à 42 jours visant à évaluer l'éligibilité des patients ;

¹¹ Leucht *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotics drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 ;382:951-62.

¹² Khanna *et al.* Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.

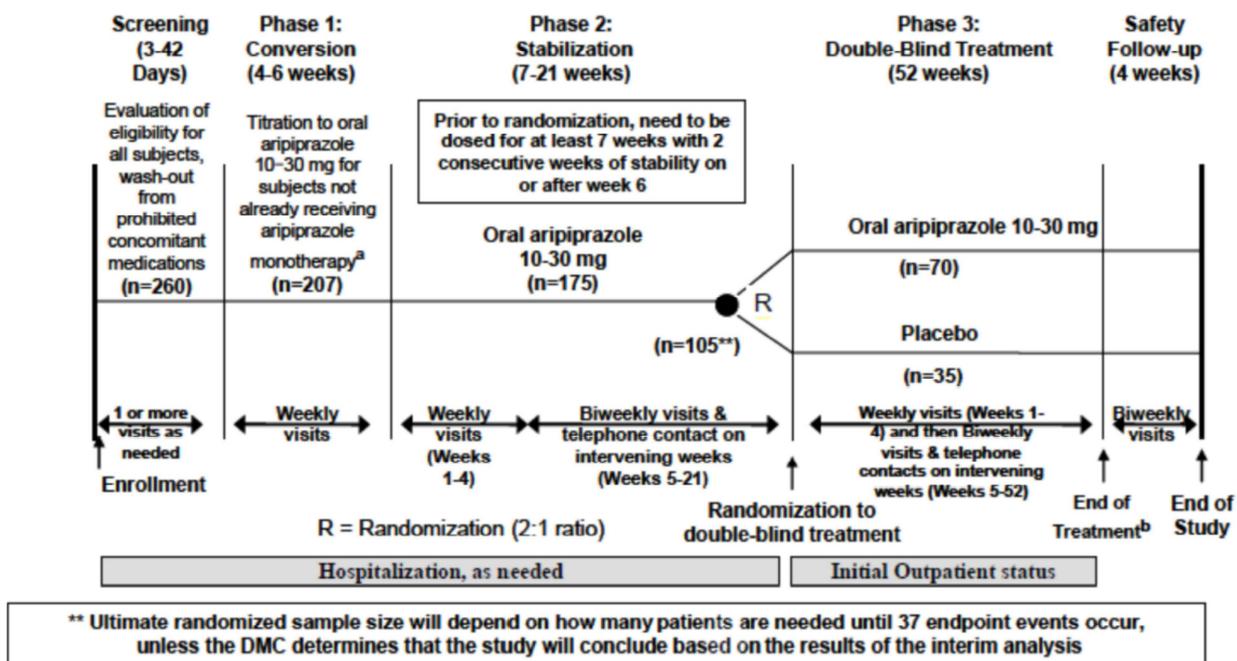
- Une phase de conversion de 4 à 6 semaines au cours de laquelle les patients passaient de leur ancien traitement antipsychotique oral à un traitement par aripiprazole oral de 10 à 30 mg/jour en monothérapie ;
- Une phase de stabilisation de 7 à 21 semaines au cours de laquelle une stabilité des symptômes devait être observée pendant au moins 8 semaines consécutives ;
- Une phase d'entretien randomisée en double aveugle de 52 semaines.

L'évaluation de la stabilité des symptômes était fondée sur l'absence d'hospitalisation, l'évaluation des symptômes psychotiques sur l'échelle PANSS¹³, l'impression clinique globale sur l'échelle CGI-S¹⁴ et le risque suicidaire sur l'échelle C-SSRS¹⁵.

Au cours de la phase d'entretien double aveugle de 52 semaines, les patients ont été randomisés en deux groupes (schéma 2 : 1) pour recevoir :

- de l'aripiprazole oral à la dose de 10 à 30 mg/jour ;
- un placebo.

Figure 1. Déroulé de l'étude 266.



¹³ L'échelle PANSS (positive and negative syndrome scale) est une échelle d'évaluation des symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement une schizophrénie. Elle comporte 30 items, cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère), répartis en 3 groupes : 7 items sur les symptômes positifs, 7 sur les symptômes négatifs et les 16 restants sur la psychopathologie générale.

¹⁴ L'échelle CGI-S (clinical global impression of severity) est une échelle d'impression clinique globale sur la sévérité de l'état clinique (hétéro-évaluation). Le score est compris entre 1 (normal, pas du tout malade) et 7 (parmi les patients les plus malades).

¹⁵ L'échelle C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) est une échelle d'évaluation de la gravité du risque de suicide, idées et comportements suicidaires.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à exacerbation des symptômes psychotiques pendant la phase d'entretien (analyse de Kaplan-Meier).

L'exacerbation des symptômes psychotiques était définie par la présence d'au moins un des cinq critères suivants :

- un score d'impression clinique globale CGI-I ≥ 5 ¹⁶ ;

ET une augmentation des symptômes psychotiques évalués sur l'échelle PANSS¹⁷ ;

OU

- un score d'impression clinique globale CGI-I de 6 ou 7 ;

OU

- une hospitalisation consécutive à une augmentation des symptômes psychotiques ;

OU

- tout comportement suicidaire ou réponses positives aux questions 4 et 5 de la section « idées suicidaires » du questionnaire C-SSRS ;

OU

- un comportement violent ayant pour conséquence une automutilation, un préjudice corporel causé à une autre personne ou une dégradation de biens.

Les critères secondaires incluaient notamment :

- Le pourcentage de patients présentant une exacerbation des symptômes psychotiques pendant la phase d'entretien ;

- Le pourcentage de patients « répondeurs » correspondant aux patients considérés comme stabilisés. L'évaluation de la stabilité était basée sur l'absence d'hospitalisation, l'évaluation des symptômes psychotiques sur l'échelle PANSS, l'impression clinique globale sur l'échelle CGI-S et le risque suicidaire.

- Le pourcentage de patients en rémission définie comme ayant un score ≤ 3 pour chacun des items spécifiques du score PANSS pendant une période de 6 mois.

Le nombre de sujets nécessaire a été défini à 105 patients (70 dans le bras aripiprazole et 35 dans le bras placebo) afin d'atteindre 37 événements avec une puissance d'au moins 80 % et un risque α de 0,05 (test bilatéral).

Le nombre d'événements a été calculé en prenant en compte un taux de rechute à 52 semaines de 66 % dans le bras placebo et de 33 % dans le bras aripiprazole, correspondant à un hazard ratio de 0,37 (ces estimations étaient issues de deux études publiées^{18,19}).

Une analyse intermédiaire était prévue à partir de 75 % du nombre d'événements à atteindre (28) et l'analyse finale à 100 % du nombre d'événements (37).

8.1.2.2 Résultats d'efficacité

Au total, 201 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 146 (73 %) stabilisés sous aripiprazole oral ont été randomisés dans la phase d'entretien en double aveugle : 98 dans le bras aripiprazole et 48 dans le bras placebo.

Tel que prévu au protocole, l'étude a été arrêtée après la survenue de 37 exacerbations de symptômes psychotiques. A l'arrêt de l'étude, 21 (10 %) patients avaient terminé l'étude (cf. tableau 1).

¹⁶ L'échelle CGI-I (clinical global impression of improvement) est une échelle d'impression clinique globale sur l'amélioration de l'état clinique (hétéro-évaluation). Le score est compris entre 1 (très fortement amélioré) à 7 (très fortement aggravé). Le score 5 correspond à une « légère aggravation ».

¹⁷ Le critère retenu était un score > 4 sur l'un des quatre items suivants de l'échelle PANSS : une désorganisation conceptuelle, un comportement hallucinatoire, de la méfiance, des pensées de nature inhabituelle avec une augmentation absolue ≥ 2 d'un de ces quatre scores depuis la randomisation ou une augmentation absolue ≥ 4 des quatre scores combinés depuis la randomisation.

¹⁸ Beasley CM Jr et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. J Clin Psychopharmacol 2003;23:582-94.

¹⁹ Hough D et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res 2010;116:107-17.

Critère de jugement secondaire

- Pourcentage de patients avec une exacerbation des symptômes

Le pourcentage de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques a été de 19 % (19/98) dans le bras aripiprazole versus 37 % (18/48) dans le bras placebo ($p = 0,018$) (cf. tableau 2).

Tableau 2. Pourcentage de patients avec exacerbation des symptômes psychotiques au cours de la phase d'entretien double aveugle de l'étude 266.

Critères d'exacerbation n (%)	Aripiprazole n = 98	Placebo n = 48	Valeur de p
Au moins un des critères	19 (19)	18 (37)	0,0181
CGI-I + PANSS	16 (16)	16 (33)	
CGI-I de 6 ou 7	11 (11)	12 (25)	
Hospitalisation	1 (1)	5 (10)	
CGI-SS	1 (1)	0 (0)	
Comportement violent	4 (4)	5 (10)	

- Pourcentage de patients répondeurs

Le pourcentage de patients répondeurs (répondant aux critères de stabilité des symptômes psychotiques) à la dernière visite a été de 78 % (76/98) dans le bras aripiprazole versus 65 % (31/48) dans le placebo ($p = 0,096$).

- Pourcentage de patients en rémission

Le pourcentage de patients en rémission (score ≤ 3 pour chacun des sous-scores spécifiques PANSS pendant au moins 6 mois) à la dernière visite a été évaluable pour 48/98 patients du bras aripiprazole et 19/48 patients du bras placebo.

Aucune différence n'a été observée entre aripiprazole et le placebo sur le pourcentage de patients en rémission dans le bras aripiprazole qui a été 44 % (21/48) dans le bras aripiprazole versus 42 % (8/19) dans le bras placebo ($p = 0,902$).

8.1.3 Tolérance

Au cours de la phase d'entretien double aveugle, la posologie moyenne d'aripiprazole a été de 19,2 mg ($\pm 6,7$) dans le bras aripiprazole et de 17,7 mg ($\pm 6,6$) dans le bras placebo. Le nombre moyen de jours d'exposition à l'aripiprazole a été de 185 jours (6 ; 371) et de 158 jours dans le bras placebo.

Au total, 140 événements indésirables ont été notifiés dans le bras aripiprazole et 79 dans le bras placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient liés à l'exacerbation de la maladie : schizophrénie (10 % dans le bras aripiprazole et 27 % dans le bras placebo) et troubles psychotiques (9 % dans le bras aripiprazole et 10 % dans le bras placebo, cf. tableau 3).

Tableau 3. Pourcentage de patients avec exacerbation des symptômes psychotiques au cours de la phase d'entretien double aveugle de l'étude 266.

Événement indésirable	Aripiprazole n = 98	Placebo n = 48
Schizophrénie	10 (10)	13 (27)
Insomnie	5 (5)	9 (19)
Trouble psychotique	9 (9)	5 (10)
Prise de poids	8 (8)	5 (10)
Rhinopharyngite	7 (7)	1 (2)

Événements indésirables d'intérêt

Une akathisie a été rapportée chez 3 patients (3 %) traités par aripiprazole et 3 patients (6 %) ayant reçu le placebo.

Une prise de poids a été rapportée chez 8 patients (8 %) traités par aripiprazole et 5 patients (10 %) ayant reçu le placebo.

08.2 Trouble bipolaire

Une méta-analyse (Cochrane de Brown *et al.*, 2013²⁰) a été publiée depuis 2010 dans le traitement des épisodes maniaques chez l'adulte et l'adolescent a été identifiée dans la littérature. Elle a comparé l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole seul ou en association (lithium/valproate) à celle du placebo et de traitements actifs (antipsychotiques, anticonvulsivants, lithium) dans la prise en charge des épisodes maniaques des troubles bipolaires chez l'adulte et l'adolescent. Au total, 10 études randomisées contrôlées (3 340 patients) d'une durée comprise entre 3 et 12 semaines ont été incluses (8 études ont été conduites chez l'adulte et 2 chez l'adolescent). Cette méta-analyse a confirmé l'efficacité de l'aripiprazole comparativement au placebo sur la diminution des symptômes maniaques à 3 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre l'aripiprazole et les traitements actifs auxquels il a été comparé.

Le laboratoire a également soumis les résultats de deux études dans le traitement des épisodes maniaques chez l'adulte :

- Une étude ayant comparé l'efficacité de l'aripiprazole à la rispéridone pendant 6 semaines chez 50 patients adultes²¹ ;
- Une étude ayant comparé l'efficacité de l'aripiprazole en association au lithium ou au valproate au lithium/valproate + placebo pendant 12 semaines chez 370 patients partiellement non répondeurs au lithium/valproate en monothérapie (étude non publiée) ;

ainsi que de deux études dans la prévention des récurrences :

- Une étude ayant comparé l'efficacité de l'aripiprazole en association au lithium ou au valproate au lithium/valproate + placebo pendant 52 semaines chez 337 patients partiellement non répondeurs au lithium/valproate en monothérapie²² ;
- Une étude de suivi sur 40 semaines des patients ayant participé à l'étude CN 138-135 (cf. avis de transparence du 18 février 2009) visant à comparer l'efficacité de l'aripiprazole et du lithium en prévention des récurrences²³.

Ces études ne modifient pas la place de l'aripiprazole dans le traitement du trouble bipolaire chez l'adulte et chez l'enfant.

08.3 Effets indésirables

Aucune modification concernant le profil de tolérance de l'aripiprazole n'est intervenue dans les RCP depuis 2010.

08.4 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de vente GERS, 1 343 723 boîtes d'aripiprazole oral et 1 314 boîtes d'aripiprazole injectable longue durée d'action* ont été vendues en ville entre mars 2014 et février 2015.

* l'aripiprazole injectable est inscrit au remboursement en ville depuis le 22/12/2014.

²⁰ Brown et al. Aripiprazole alone or in combination for acute mania (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. Issue 12.

²¹ Rezayat et al. Comparison of the effectiveness of aripiprazole and risperidone for the treatment of acute bipolar mania. J Res Med Sci 2014;19:733-8.

²² Marcus et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord 2011;13:133-44.

²³ El-Mallach et al. A 40-week double-blind aripiprazole versus lithium follow-up of a 12-week acute phase study (total 52 weeks) in bipolar I disorder. J Affect Disord 2012; 136: 258-66.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Schizophrénie

9.1.1 Chez l'adulte^{1,2,3}

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. L'aripiprazole reste une option thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. La forme injectable de longue durée d'action est une alternative thérapeutique aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés sous aripiprazole oral.

9.1.2 Chez l'adolescent de 15 ans et plus^{5,7}

Comme chez l'adulte, les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie chez l'adolescent.

Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration d'un traitement antipsychotique.

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

L'aripiprazole reste une option thérapeutique dans la prise en charge de la schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans ou plus.

09.2 Trouble bipolaire

9.2.1 Episodes maniaques et prévention des récurrences chez l'adulte^{9,24}

Le traitement médicamenteux des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires repose en première intention sur le lithium, les anticonvulsivants ou les antipsychotiques.

L'aripiprazole reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes maniaques ou en prévention des récurrences chez l'adulte.

9.2.2 Episodes maniaques chez l'adolescent^{7,9}

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

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

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

L'aripiprazole reste une option thérapeutique dans la prise en charge des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent de 13 ans ou plus. C'est actuellement le seul antipsychotique ayant obtenu une AMM dans le traitement des épisodes maniaques chez l'adolescent. Il n'a pas l'AMM en prévention des récurrences maniaques chez l'adolescent.

²⁴ APA (American Psychiatric Association). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Hirschfeld RM, Bowden CL, Gitlin MJ, *et al.* Am J Psychiatry 2002;159(4 Suppl):1-50.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Schizophrénie chez l'adulte

▮ La schizophrénie est une maladie grave, chronique et invalidante. Sa gravité est liée au handicap qu'elle entraîne, à son âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et à son retentissement majeur sur le plan personnel, social, familial ou professionnel. Le risque majeur encouru est le suicide.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ABILIFY et ABILIFY MAINTENA est important.

▮ ABILIFY est un traitement symptomatique des épisodes aigus de la schizophrénie et à visée préventive des récurrences de schizophrénie. ABILIFY MAINTENA est un traitement à visée préventive des récurrences de schizophrénie.

▮ Les alternatives à ABILIFY et ABILIFY MAINTENA sont les autres antipsychotiques.

Le service médical rendu par ABILIFY reste important dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Le service médical rendu par ABILIFY MAINTENA reste important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

10.1.2 Schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus

▮ La schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans ou plus partage les mêmes critères sémiologiques et le même degré de sévérité que chez l'adulte.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ABILIFY dans cette indication est important.

▮ ABILIFY est un traitement symptomatique des épisodes aigus de la schizophrénie et à visée préventive des récurrences de schizophrénie.

▮ Les alternatives à ABILIFY sont tous les autres antipsychotiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie. Seul ABILIFY et LOXAPAC ont une AMM dans cette indication chez l'adolescent.

Le service médical rendu par ABILIFY reste important dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de 15 ans et plus.

10.1.3 Episodes maniaques associés aux troubles bipolaires et prévention des récurrences chez l'adulte

▮ Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente, avec notamment la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie. Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ABILIFY dans cette indication est important.

▮ ABILIFY est un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires et à visée préventive des récurrences.

► Les alternatives à ABILIFY sont les autres antipsychotiques, le lithium et les anticonvulsivants indiqués dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire et la prévention de leurs récurrences.

Le service médical rendu par ABILIFY reste important dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.

10.1.4 Episodes maniaques chez l'adolescent

► Le trouble bipolaire de type I est une entité reconnue chez l'adolescent. Elle partage les mêmes critères sémiologiques et le même niveau de sévérité que chez l'adulte.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ABILIFY dans cette indication est important.

► ABILIFY est un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent à partir de 13 ans.

► Les alternatives à ABILIFY sont tous les antipsychotiques, le lithium et les anticonvulsivants utilisés dans le traitement des épisodes maniaques. ABILIFY est le seul antipsychotique ayant l'AMM dans cette tranche d'âge.

Le service médical rendu par ABILIFY reste important dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus :

ABILIFY apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes adolescents âgés de 15 ans et plus (cf. paragraphes 6.1.2 et 9.1.2).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► Conditionnement

ABILIFY comprimés : ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

ABILIFY solution buvable et ABILIFY MAINTENA : ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.