



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 décembre 2009
EMA/68781/2010
EMA/H/C/471

Questions et réponses sur le retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché concernant Abilify (aripiprazole)

Le 17 novembre 2009, Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande pour une nouvelle indication pour Abilify, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs résistants.

Qu'est-ce qu'Abilify?

Abilify est un médicament qui contient le principe actif aripiprazole. Il est disponible sous la forme de comprimés, de comprimés orodispersibles (comprimés qui se dissolvent dans la bouche), de solution orale et de solution injectable.

Abilify est autorisé depuis juin 2004. Il est déjà utilisé dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement et la prévention des épisodes maniaques (périodes d'euphorie extrême) chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type I.

Dans quel cas Abilify devait-il être utilisé?

Abilify devait également être utilisé, en association avec des antidépresseurs, dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs chez les patients qui n'avaient pas développé une réponse suffisante à un traitement antidépresseur antérieur. Les épisodes dépressifs majeurs sont des périodes d'humeur déprimée ou de perte d'intérêt pour les activités quotidiennes, qui durent au moins deux semaines chez les patients souffrant de dépression majeure.

Comment Abilify doit-il agir?

Le principe actif d'Abilify, l'aripiprazole, est un médicament antipsychotique. Son mode d'action exact est inconnu, mais il se fixe sur plusieurs récepteurs différents à la surface de cellules nerveuses dans le cerveau. Cela perturbe les signaux transmis entre les cellules cérébrales par les «neurotransmetteurs», des substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. L'aripiprazole est supposé agir principalement comme un «agoniste partiel» des récepteurs des neurotransmetteurs dopamine et 5-hydroxytryptamine (également appelée sérotonine). Cela signifie que l'aripiprazole agit comme la dopamine et la 5-hydroxytryptamine en activant ces récepteurs, mais moins fortement que les neurotransmetteurs. Comme la dopamine et la 5-hydroxytryptamine



interviennent dans la dépression majeure, Abilify est censé aider à normaliser l'activité du cerveau, quand il est ajouté à des antidépresseurs, réduisant ainsi les symptômes des épisodes dépressifs majeurs.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

La société a présenté les résultats de trois études à court terme et d'une étude à long terme à l'appui de sa demande.

Les études à court terme incluaient des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs, qui avaient reçu jusqu'à trois traitements antérieurs par antidépresseurs et n'y avaient pas répondu. Au début de l'étude, les patients ont reçu un traitement par antidépresseur d'une durée de huit semaines (escitalopram, sertraline, venlafaxine, fluoxétine ou paroxétine). Chaque patient recevait un antidépresseur qu'il n'avait pas pris auparavant pour l'épisode dépressif en cours. Les 1 090 patients qui n'avaient pas répondu à cet antidépresseur y ont ensuite ajouté soit Abilify, soit un placebo (un traitement fictif). La principale mesure de l'efficacité était le changement observé dans les symptômes durant les six semaines du double traitement. Les études à court terme ont été menées en «double aveugle», ce qui signifie que ni les patients ni les chercheurs ne savaient quels patients recevaient Abilify et lesquels recevaient le placebo.

L'étude à long terme portait sur le maintien des effets d'Abilify, lorsqu'il était ajouté à un antidépresseur. L'étude a duré jusqu'à un an et incluait 1 076 patients, dont certains avaient participé à l'une des trois études à court terme jusqu'à la fin. Abilify n'a été comparé à aucun autre traitement dans le cadre de cette étude et les patients savaient quels médicaments ils prenaient.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande en était au «jour 90» quand la société l'a retirée. Cela signifie que le CHMP avait évalué la documentation présentée par la société et établi une liste de questions. Après l'évaluation par le CHMP des réponses fournies par la société aux questions, certains sujets demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait des réserves et estimait à ce stade qu'Abilify n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs résistants.

Le CHMP avait des réserves quant aux patients inclus dans les études, car il n'était pas clairement établi qu'ils présentaient tous une dépression résistante, définie comme étant l'incapacité de répondre à au moins deux antidépresseurs pris antérieurement. Le comité émettait également une réserve quant à l'absence d'informations à long terme issues des études menées en «double aveugle» et portant sur le maintien des effets d'Abilify et sa capacité à prévenir la réapparition de la dépression. Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les effets bénéfiques d'Abilify dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs ne l'emportaient pas sur ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait envoyée par la société à l'EMA est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle d'Abilify?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation compassionnelle d'Abilify. Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Abilify dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement et la prévention des épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I?

Il n'y a aucune conséquence quant à l'utilisation d'Abilify dans ses indications autorisées, dont le rapport bénéfices/risques n'a pas changé.

Le rapport européen public d'évaluation complet relatif à Abilify est disponible [ici](#).