



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**12 avril 2006**

**RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé, B/60**  
**RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé, B/60**  
**RISPERDAL 4 mg, comprimé pelliculé, B/60**  
**RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable, Flacons de 30 ml, 60ml et 120ml**

**Laboratoires JANSSEN-CILAG**

Rispéridone

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé (AMM du 2 mai 1995) et RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable (AMM du 28 août 1997) : 31 juillet 2000, 25 novembre 2002, 5 août 2003 (EI), 29 juin 2004, 8 novembre 2004, 23 décembre 2004 (EI), 1<sup>er</sup> avril 2005.

RISPERDAL 2 mg et 4 mg, comprimés pelliculés : 2 mai 1995, 31 juillet 2000, 25 novembre 2002, 29 juin 2004, 8 novembre 2004, 23 décembre 2004 (EI), 1<sup>er</sup> avril 2005.

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication "Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés et sévères."

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Rispéridone

### 1.2. Indications

#### Adultes

Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques.

Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.

Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés et sévères.

#### Enfants âgés de 5 à 11 ans

Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

RISPERDAL 1 mg/ml solution buvable, RISPERDALORO 0,5 mg et 1 mg :

Présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie.

### 1.3. Posologie

Dans l'indication traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères :

La rispéridone doit être administrée une fois par jour, la dose d'initiation est de 2 mg. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. Les doses recommandées sont comprises entre 2 et 6 mg. La durée de traitement recommandée est de 3 semaines. Le maintien de l'efficacité à 12 semaines n'a pas été démontré.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

N	Systeme nerveux
05	Psycholeptiques
A	Antipsychotiques
X	Autres antipsychotiques
08	Rispéridone

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Loxapine - LOXAPAC (Etats psychotiques aigus)

zuclopenthixol - CLOPIXOL (Etats d'agitation psychomotrices au cours des schizophrénies, des états maniaques, de certains états démentiels et des oligophrénies)

Olanzapine - ZYPREXA (Episodes maniaques modérés à sévères)

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres psychotropes indiqués dans le traitement des épisodes maniaques aigus.

# 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

## 3.1. Traitement de l'épisode maniaque aigu en monothérapie

Quatre études comparatives rispéridone versus placebo (RIS-USA-239, RIS-IND-2, RIS-INT-69, RIS-INT-240) ont été déposées par le laboratoire. L'étude RIS-INT-69 comportait un bras halopéridol. L'étude RIS-INT-240 a été arrêté prématurément.

Ces études de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone à celles du placebo dans le traitement de l'épisode maniaque aigu chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV<sup>1</sup>.

A l'inclusion, les patients étaient hospitalisés (7 jours minimum) pour un épisode maniaque pur (ou mixte dans l'étude IND-2, 12 patients) et avaient un score total YMRS<sup>2</sup>  $\geq 20$  et un score MADRS<sup>3</sup>  $\leq 20$ . Les antécédents du patients comportaient au moins un épisode maniaque ou mixte ayant nécessité un traitement.

La posologie initiale de rispéridone était de 3 mg le premier jour, entre 2 et 4 mg/j le 2<sup>ème</sup> jour, entre 1 et 5 mg/j le 3<sup>ème</sup> jour ; un ajustement des doses entre 1 à 6 mg/j était autorisé par palier de 1mg/j à partir du 4<sup>ème</sup> jour.

Le critère principal d'efficacité étaient la variation par rapport à l'état initial du score total YMRS à 3 semaines. Parmi les critères secondaires, les scores de la CGI-S<sup>4</sup>, les scores de la MADRS, de la PANSS<sup>5</sup> ou de la BPRS<sup>6</sup> ont été évalués. Les pourcentages de répondeurs (diminution du score total YMRS d'au moins 50%) ont été également déterminés.

L'épisode maniaque présentait des caractéristiques psychotiques chez 42% des patients (RIS-USA-239), 59% des patients (RIS-IND-2) et 33% des patients (RIS-INT-69).

La posologie moyenne de la rispéridone a été de 3,98 mg/j (RIS-USA-239), 5,23 mg/j (RIS-IND-2) et 3,9 mg/j (RIS-INT-69).

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

2 YMRS : Young Mania Rating Scale - Echelle de sévérité de la manie - 11 items, score global de 0 à 60

3 MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - 10 items (score 0 à 60)

4 Clinical Global Impressions - Severity : score 0 (non malade) à 6 (extrêmement sévère)

5 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.

6 BPRS : The Brief Psychiatric Rating Scale - Echelle de psychopathologie générale. 18 items (1-7) - score global de 18 à 126.

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

Variation par rapport à l'état initial du score global YMRS après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Valeur initiale moy.	Variation moy. <sup>†</sup>	Différence vs PL (IC 95%)
<b>RIS-USA-239</b>				
Risperidone	127	29,1	-10,6	-5,9** (-8,3, -3,4)
Placebo	119	29,2	-4,8	
<b>RIS-IND-2</b>				
Risperidone	144	37,1	-23,2	-12,4** (-15,6, -9,3)
Placebo	142	37,5	-10,8	
<b>RIS-INT-69</b>				
Risperidone	153	32,1	-13,9	-5,6** (-7,8, -3,3)
halopéridol <sup>††</sup>	144	31,3	-13,3	
Placebo	138	31,5	-8,4	-

ANCOVA (traitement, centre/pays, caractéristiques psychotiques, valeurs basales)

<sup>†</sup> Méthode des moindres carrés

<sup>††</sup> posologie entre 4 et 12 mg/j (posologie moyenne : 7,5 mg/j)

\* p ≤ 0,01 ; \*\* p ≤ 0,001

Pourcentages de répondeurs après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Répondeurs <sup>†</sup>	Différence vs PL (IC 95%)
<b>RIS-USA-239</b>			
Risperidone	127	42,5	19** (8, 30)
Placebo	119	23,5	
<b>RIS-IND-2</b>			
Risperidone	144	73	37*** (26, 48)
Placebo	142	36	
<b>RIS-INT-69</b>			
Risperidone	153	48	15,8** (5, 27)
halopéridol <sup>††</sup>	144	47	
Placebo	138	33	14,6* (3, 26)

ANCOVA (traitement, centre, caractéristiques psychotiques, valeurs basales)

<sup>†</sup> Méthode des moindres carrés

<sup>††</sup> posologie entre 4 et 12 mg/j (posologie moyenne : 7,5 mg/j)

\* p ≤ 0,05 ; \*\* p ≤ 0,01 ; \*\*\* p ≤ 0,001

Variation par rapport à l'état initial du score PANSS après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Valeur initiale moy.	Variation moy. <sup>†</sup>	Différence vs PL (IC 95%)
<b>RIS-USA-239</b>				
Risperidone	122	67,8	-9,4	-8,3** (-12,8, -3,7)
Placebo	112	67,1	-1,1	
<b>RIS-IND-2</b>				
Risperidone	144	54,2	-15,6	-9,5** (-12,1, -6,8)
Placebo	142	54,0	-6,1	

ANCOVA (traitement, centre, caractéristiques psychotiques, valeurs basales)

<sup>†</sup> Méthode des moindres carrés

\* p ≤ 0,01 ; \*\* p ≤ 0,001

Variation par rapport à l'état initial du score BPRS après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Valeur initiale moy.	Variation moy. †	Différence vs PL
<b>RIS-INT-69</b>				
Rispéridone	152	32,3	-7,0	-2,8**
Halopéridol	144	32,5	-6,8	-2,6*
Placebo	137	31,2	-4,2	

ANCOVA (traitement, centre, caractéristiques psychotiques, valeurs basales YMRS)

† Méthode des moindres carrés

†† posologie moyenne : 7,5 mg/j

\* p ≤ 0,01 ; \*\* p ≤ 0,001

Variation par rapport à l'état initial du score MADRS après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Valeur initiale moy.	Variation moy. †	Différence vs PL (IC 95%)
<b>RIS-USA-239</b>				
Rispéridone	127	9,2	-1,4	-1,2 (-2,7, 0,3)
Placebo	119	9,3	-0,2	
<b>RIS-IND-2</b>				
Rispéridone	143	5,0	-3,5	-1,2* (-2,1, -0,4)
Placebo	142	5,8	-2,2	
<b>RIS-INT-69</b>				
Rispéridone	153	6,6	-2,6	-1,6** (-2,5, -0,7)
Halopéridol††	144	6,8	-1,9	-0,9 (-1,8, 0,0)
Placebo	138	6,3	-1,0	

Analyse en ITT - LOCF - ANCOVA (traitement, centre, caractéristiques psychotiques, valeurs basales)

† Méthode des moindres carrés

†† posologie moyenne : 7,5 mg/j

\* p ≤ 0,01 ; \*\* p ≤ 0,001

Arrêts de traitement avant la fin de la période double aveugle :

% Arrêt de traitement	Placebo	Rispéridone	Halopéridol
<b>RIS-USA-239</b>			
Réponse insuffisante	36,0	14,2	-
Evénement indésirable	5,6	7,5	-
Perdus de vue	0	3,0	-
Retrait du consentement	15,2	16,4	-
<b>RIS-IND-2</b>			
Réponse insuffisante	6,4	3,2	-
Evénement indésirable	5,0	3,9	-
Perdus de vue	0	0,6	-
Retrait du consentement	2,9	1,9	-
<b>RIS-INT-69</b>			
Réponse insuffisante	14,6	4,8	1,4
Evénement indésirable	2,1	3,4	2,8
Perdus de vue	6,9	0,7	0,7
Retrait du consentement	4,2	0,7	4,9

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (études RIS-USA-239, RIS-IND-2, RIS-INT-69 et RIS-USA-240) ont été : troubles extrapyramidaux (19,4% sous rispéridone vs 6,1% sous placebo), somnolence (12,3% vs 3,5%), céphalées (9,4% vs 8,5%), hyperkinésie (8,5% vs 2,4%), tremblements (6,3% vs 3,5%) et vertiges (5,4% vs 5%).

Dans l'étude RIS-INT-69, les événements indésirables les plus fréquents ont été : troubles extrapyramidaux (16,9% sous rispéridone, 40,3% sous halopéridol et 8,6% sous placebo), hyperkinésie (9,1%, 15,3%, 2,9%), tremblements (6,5%, 11,1%, 5,7%) et hypertonie (3,9%, 9%, 0%).

Parmi les événements graves, 13 patients sous rispéridone et 11 patients sous placebo ont présenté une aggravation de la manie. Aucune aggravation de la manie n'a été observée chez les 144 patients traités par halopéridol (étude RIS-INT-69).

Deux décès par suicide et un cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été observés sous rispéridone.

L'efficacité de la rispéridone a été évaluée à 12 semaines au cours de la phase d'extension de 9 semaines de l'étude RIS-INT-69. A la fin de la période double-aveugle versus placebo, le traitement des patients des groupes rispéridone et halopéridol était maintenu ; les patients du groupe placebo étaient traités par rispéridone. L'analyse de ces données d'efficacité est d'interprétation difficile : parmi les patients répondeurs à 3 semaines (45 patients sous placebo, 74 patients sous rispéridone et 68 patients sous halopéridol), seuls 29 (64,4%), 54 (73,0%) et 37 (54,4%) patients ont été inclus dans cette deuxième phase de l'étude. Tous les patients précédemment sous traitement actif ont été répondeurs à 12 semaines excepté un patient sous rispéridone.

### Conclusion

L'efficacité de la rispéridone a été évaluée versus placebo pendant 3 semaines dans le traitement de l'épisode maniaque aigu modéré à sévère.

Les variations moyennes des scores YMRS et les pourcentages de patients répondeurs observés sous rispéridone ont été supérieurs à ceux observés sous placebo dans les 3 études présentées.

Une diminution des scores CGI-S, PANSS et BPRS a également été observée sous rispéridone par rapport au placebo. Les scores MADRS évaluant le risque d'inversion de l'humeur au cours du traitement ont légèrement diminués sous rispéridone dans deux des trois études.

### **3.2. Traitement de l'épisode maniaque aigu en association à un thymorégulateur**

Deux études randomisées contrôlées versus placebo ont été déposées (RIS-INT-46 et RIS-USA-102) par le laboratoire. L'étude RIS-USA-102 comportait un bras halopéridol.

Ces études de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone associée à un thymorégulateur à celles du placebo associé à un thymorégulateur dans le traitement de l'épisode maniaque aigu chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV.

A l'inclusion, les patients étaient hospitalisés (4 jours minimum) pour un épisode maniaque pur et avaient un score total YMRS  $\geq$  20.

Les traitements thymorégulateurs instaurés avant randomisation étaient maintenus dans les marges thérapeutiques (lithium 0,6-1,4 mEq/ml, valproate 50-125  $\mu$ g/ml, carbamazépine 4-12  $\mu$ g/ml) :

- RIS-INT-46 (lithium 57,3%, valproate 25,3%, carbamazépine 17,3%)
- RIS-USA-102 (lithium 29%, valproate 71%)

La posologie initiale de rispéridone était de 2 mg/j et de 4 mg/j pour l'halopéridol le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> jour. Les posologies pouvaient être doublées ou divisées par 2 le 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour ; un ajustement des doses était autorisé à partir du 5<sup>ème</sup> jour (1 à 6 mg/j rispéridone, 4 à 12 mg/j halopéridol).

Le critère principal d'efficacité était la variation par rapport à l'état initial du score total YMRS à 3 semaines. Parmi les critères secondaires, les scores de la CGI-S, les scores BPRS et HAMD-21<sup>1</sup> ont été évalués. Les pourcentages de répondeurs (diminution du score total YMRS d'au moins 50%) ont été également déterminés.

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

Variation par rapport à l'état initial du score global YMRS après 3 semaines de traitement

Etude Traitement	N	Valeur initiale moy.	Variation moy. <sup>†</sup>	Différence vs PL (IC 95%)
<b>RIS-USA-102</b>				
Risperidone	51	28,0	-14,3	-5,1* (-9,0, -1,3)
Halopéridol	50	27,4	-13,3	-4,5* (-8,4, -0,7)
Placebo	47	28,1	-8,2	-
<b>RIS-INT-46</b>				
Risperidone	68	29,3	-14,5	-3,5 (-7,5, 0,5)
Placebo	73	28,3	-10,3	-

ANCOVA (traitement, investigateur, thymorégulateur, valeurs basales)

<sup>†</sup> Méthode des moindres carrés

<sup>††</sup> posologie moyenne : 7,5 mg/j

\* p ≤ 0,01 ; \*\* p ≤ 0,001

Les pourcentages de répondeurs ont été de 57% sous rispéridone, 58% sous halopéridol et de 38% sous placebo dans l'étude RIS-USA-102, de 59% sous rispéridone et de 41% sous placebo dans l'étude RIS-INT-46.

Une diminution des scores CGI-S a également été observée sous rispéridone par rapport au placebo. Les variations des scores HAMD n'ont pas différé versus placebo.

### Arrêts de traitement avant la fin de la période double aveugle :

% Arrêt de traitement	Placebo	Risperidone	Halopéridol
<b>RIS-USA-102</b>	49,0	34,6	52,8
Réponse insuffisante	9,8	5,8	5,7
Evénement indésirable	3,9	3,8	1,9
Perdus de vue	5,9	0	9,4
Retrait du consentement	19,6	17,3	28,3
<b>RIS-INT-46</b>	18,7	16,0	-
Réponse insuffisante	1,3	2,7	-
Evénement indésirable	4,0	1,3	-
Perdus de vue	0	4,0	-
Retrait du consentement	6,7	2,7	-

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (RIS-USA-102 et RIS-INT-46) ont été : céphalées (14,2% vs 15,1%), somnolence (11,8% vs 4,8%), dyspepsie (9,4% vs 9,5%), troubles extrapyramidaux (7,9% sous rispéridone vs 4,0% sous placebo), vertiges (7,9% vs 2,4%), hyperkinésie (6,3% vs 0%) et nausées (6,3% vs 4,8%).

<sup>1</sup> HAMD-21 : Hamilton Rating Scale for Depression - Echelle de sévérité de la dépression - 21 items, score global de 0 à 63

## Conclusion

L'efficacité de la rispéridone a été comparée à celle du placebo pendant une période de 3 semaines de traitement dans l'épisode maniaque aigu modéré à sévère, chez des patients sous thymorégulateurs.

Les variations des scores YMRS (-14,3 vs -8,2) et les pourcentages de répondeurs observés sous rispéridone (57% vs 38%) ont été supérieurs à ceux observés sous placebo dans l'étude RIS-USA-102.

Les variations des scores YMRS n'ont pas différé versus placebo dans l'étude RIS-INT-46 (-14,5 vs -10,3) ; le pourcentage de répondeurs sous rispéridone a été supérieur à celui observé sous placebo (59% vs 41%).

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité du traitement par rispéridone a été évaluée versus placebo sur une période de 3 semaines dans le traitement de l'épisode maniaque aigu. Les variations des scores à l'échelle YMRS et le pourcentage de patients répondeurs définis à l'aide de cette échelle ont été supérieurs sous rispéridone.

Les données de tolérance recueillies au cours des études réalisées dans l'épisode maniaque aigu ont montré des effets indésirables habituellement décrits sous rispéridone. Parmi ces effets indésirables, somnolence et symptômes extra-pyramidaux (tremblements, hypertonie, dyskinésie, troubles extra-pyramidaux) ont été les plus fréquents.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'épisode maniaque aigu entraîne une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles et peut nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le patient ou pour autrui.<sup>1</sup>

Les spécialités Risperdal, comprimés et solution buvable sont des traitements à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

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

Risperdal n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux traitements disponibles dans la prise en charge des épisodes maniaques aigus modérés et sévères.

La Commission constate qu'aucune demande d'inscription des spécialités Risperdaloro 1, 2, 3 et 4 mg, comprimés orodispersibles, compléments de gamme, n'a été déposée dans cette indication.

---

<sup>1</sup> DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.



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

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

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

En présence d'une agitation importante et/ou de symptômes psychotiques, la prescription d'antipsychotiques typique ou atypique est fréquente, et peut être associée à celle d'un thymorégulateur.

L'adjonction d'une benzodiazépine peut contribuer à l'activité sédatrice recherchée.

Chez le patient sous traitement préventif (lithium, carbamazépine ou valpromide\*\*), les posologies optimales seront contrôlées et éventuellement réajustées, l'observance et la tolérance au traitement seront renseignées.

### **4.4. Population cible**

La prévalence du trouble bipolaire de type I en population générale varie entre 0,4 et 1,6 p. cent. L'extrapolation de ces données de prévalence à la population française permet d'estimer le nombre d'adultes présentant un trouble bipolaire de type I entre 200 000 à 700 000 patients. L'incidence des épisodes maniaques aigus dans cette population n'est pas connue.

### **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'indication "Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés et sévères".

#### **4.5.1 Conditionnements**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

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

---

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

\*\* en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine