

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
19 février 2014

**RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/60 (CIP : 34009 338 948 7 0)

**RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/60 (CIP : 34009338 950 1 3)

**RISPERDAL 4 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/30 (CIP : 34009344 273 8 1)

**RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable**

B/1 flacon de 30 ml (CIP : 34009343 980 2 5)

B/1 flacon de 60 ml (CIP : 34009343 981 9 3)

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009343 984 8 3)

**RISPERDALORO 0,5 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 34009363 738 2 2)

**RISPERDALORO 1 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 34009363 743 6 2)

**RISPERDALORO 2 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 34009363 747 1 3)

**RISPERDALORO 3 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 34009368 153 2 2)

**RISPERDALORO 4 mg, comprimé orodispersible**

B/28 (CIP : 34009368 157 8 0)

**RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009362 491 3 4)

**RISPERDALCONSTA L.P. 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009362 493 6 3)

**RISPERDALCONSTA L.P. 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009362 494 2 4)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

DCI	Rispéridone
Code ATC	N05AX08 (Antipsychotiques)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b> <b>Extension d'indication dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<p>« <b>RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement de la schizophrénie. »</b></p> <p>« <b>RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. »</b></p> <p>« <b>RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. »</b></p> <p>« <b>RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres. »</b></p> <p>« <b>RISPERDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : RISPERDAL : 2 mai 1995 RISPERDALORO : 10 mars 2004 RISPERDALCONSTA L.P. : 7 octobre 2003 Date de l'extension d'indication (harmonisation européenne) : RISPERDAL et RISPERDALORO : 5 mars 2009
Conditions de prescription et de délivrance / Statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N                    Système nerveux N05                Psycholeptiques N05A              Antipsychotiques N05AX            Autres antipsychotiques N05AX08        Rispéridone
----------------	--

## 02 CONTEXTE

Dans le cadre du renouvellement d'inscription de RISPERDAL, RISPERDALORO et RISPERDALCONSTA L.P. sur la liste des spécialités remboursables (reinscription à partir du 02/07/2011), la Commission de la transparence évalue l'extension d'indication dans le « traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ». Cette indication a été obtenue le 5 mars 2009 suite à une procédure d'harmonisation européenne des RCP de ces spécialités.

Le laboratoire ne revendique pas l'inscription de cette extension d'indication sur la liste des spécialités remboursables et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement de la schizophrénie. »

« RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. »

« RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. »

**« RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres. »**

« RISPERDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère

Une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, en respectant un délai minimum de deux jours, si nécessaire. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

RISPERDAL/RISPERDALORO ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée. »

Autres indications : cf. RCP.

## 05 EXTENSION D'INDICATION DANS LE TRAITEMENT DE L'AGRESSIVITE PERSISTANTE AU COURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

---

### 05.1 Besoin thérapeutique

Un comportement agressif peut être observé au cours de la maladie d'Alzheimer en particulier dans les formes évoluées de la maladie où la dégradation des fonctions cognitives s'associe à celle de l'autonomie fonctionnelle. Les comportements agressifs ont une origine multifactorielle et peuvent traduire :

- une réaction de défense du patient devant une situation qu'il ne maîtrise ou ne comprend pas,
- un trouble spécifique de la maladie (déficit cognitif, délire, hallucination),
- l'expression d'un trouble somatique (rétention d'urine, infection, douleur aiguë, fécalome, etc.),
- l'expression d'une comorbidité psychiatrique,...

Ces troubles du comportement peuvent avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie et l'adaptation des patients à leur environnement, la qualité de la prise en charge et la qualité de vie des aidants.

La prise en charge des comportements perturbateurs dans la maladie d'Alzheimer est globale. Elle repose en première intention sur des techniques de soin adaptées aux malades.

La place des psychotropes est controversée, du fait de leur caractère peu adapté à l'origine du trouble et à son contexte, de leur faible efficacité et du risque important d'effets indésirables. Les recommandations de la HAS de 2009 réserve l'utilisation des antipsychotiques à un traitement de courte durée des troubles psychotiques sévères et non contrôlables autrement, après échec des techniques de soins et interventions non médicamenteuses ou en cas d'urgence<sup>1</sup>.

La rispéridone est le seul traitement médicamenteux à avoir une AMM dans « le traitement de courte durée de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ».

---

<sup>1</sup> HAS. Recommandations de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Mai 2009.

## 05.2 Comparateurs cliniquement pertinents

La prise en charge des comportements agressifs dans la maladie d'Alzheimer est globale. Elle repose en première intention sur des techniques de soin adaptées aux malades atteints de démence. Les interventions non médicamenteuses sur la qualité de vie, le langage, la cognition, la stimulation sensorielle, l'activité motrice et les activités occupationnelles sont également des éléments de la prise en charge.

Les antipsychotiques sont utilisés en pratique courante mais n'ont pas l'AMM dans cette indication.

La rispéridone est le seul antipsychotique à avoir une AMM dans « le traitement de courte durée de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ».

### ► Conclusion

**Après échec des approches non pharmacologiques, il n'y a pas de comparateur pertinent ayant l'AMM. Les autres antipsychotiques sont utilisés dans cette indication.**

## 05.3 Analyse des données disponibles

### 5.3.1 Efficacité

Une méta-analyse Cochrane de 2006 a évalué les antipsychotiques de seconde génération dont la rispéridone dans le traitement de l'agressivité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer<sup>2</sup>. Trois autres méta-analyses ayant évalué les antipsychotiques de seconde génération sur les troubles du comportement et/ou les symptômes psychotiques chez des patients atteints de démence ont été identifiées :

- une méta-analyse de Schneider *et al.*, 2006<sup>3</sup> ;
- une méta-analyse du NICE-SCIE 2006 réalisée dans le cadre des recommandations sur la prise en charge de la démence<sup>4</sup> ;
- une méta-analyse de Maher *et al.*, 2011<sup>5</sup>.

Les résultats de ces méta-analyses qui reposent sur les mêmes études que la méta-analyse Cochrane ne seront pas détaillés.

#### 5.3.1.1 Méta-analyse Cochrane<sup>2</sup>

##### 5.3.1.1.1 Méthodologie

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement des comportements agressifs et des symptômes psychotiques dans la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs ont recherché les études randomisées, double aveugle, contrôlées versus placebo d'une durée d'au moins 6 semaines.

Les critères évalués ont été : le comportement agressif, les symptômes psychotiques, les arrêts de traitement et les effets indésirables.

Au total, 16 études ont répondu aux critères d'inclusion et 10 d'entre elles ont contribué à la méta-analyse : 5 études ont concerné la rispéridone, 4 ont concerné l'olanzapine et une, l'aripiprazole.

##### 5.3.1.1.2 Résultats concernant la rispéridone

Cinq études concernant la rispéridone ont été incluses dans la méta-analyse : RIS-INT-24<sup>6</sup>, RIS-USA-63<sup>7</sup>, RIS-AUS-5<sup>8,9</sup>, F1D-MC-HGGU<sup>10</sup>, RIS-USA-232<sup>11</sup>.

---

<sup>2</sup> Ballard C, et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD003476.

<sup>3</sup> Schneider L, et al. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(3):191-210.

<sup>4</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) & SCIE (Social Care Institute for Excellence). Dementia - The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. November 2006. Last modified October 2012. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

<sup>5</sup> Maher A, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;306(12):1359-69.

<sup>6</sup> De Deyn P, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology. 1999;53(5):946-55. [étude RIS-INT-24].

<sup>7</sup> Katz I, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999;60(2):107-15. [étude RIS-USA-63].

<sup>8</sup> Brodaty H, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry. 2003;64(2):134-43. [étude RIS-AUS-5].

<sup>9</sup> Brodaty H, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(12):1153-7. [étude RIS-AUS-5].

<sup>10</sup> Deberdt W, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(8):722-30. [étude F1D-MC-HGGU].

<sup>11</sup> Mintzer J, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(3):280-91. [étude RIS-USA-232].

Au total, 1 977 malades ont reçu de la rispéridone à la posologie de 0,5 à 2 mg/jour sur une période comprise entre 10 et 13 semaines selon les études. Deux études ont inclus exclusivement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'âge moyen des patients était compris entre 81 et 83 ans. Dans quatre études, les patients étaient pris en charge en institution. Les scores MMSE moyens à l'inclusion étaient compris entre 5,3 et 13,2.

#### a) Comportement agressif

La rispéridone (1 à 2 mg/jour) a montré une meilleure efficacité que le placebo sur les comportements agressifs. Dans trois études, l'agressivité a été évaluée sur l'échelle CMAI<sup>12</sup> et dans deux études sur le sous-score agressivité de l'échelle BEHAVE-AD<sup>13</sup>:

- Sur l'échelle CMAI :

- o rispéridone 1 mg/jour versus placebo :

3 études ; n = 809 ; variation moyenne - 1,17 ; IC95% [-2,02 ; - 0,32].

- Score BEHAVE-AD agressivité :

- o rispéridone 1 mg/jour versus placebo :

2 études ; n = 538 ; variation moyenne - 0,84 ; IC95% [- 1,28 ; - 0,40] ;

- o rispéridone 2 mg/jour versus placebo :

1 étude ; n = 323 ; variation moyenne - 1,50 ; IC95% [- 2,05 ; - 0,95].

Dans une étude, la rispéridone 2 mg/jour a montré une meilleure efficacité comparée à la rispéridone 1 mg/jour sur le score BEHAVE-AD agressivité : n = 310 ; variation moyenne -0,70 ; IC95% [-1,25 ; -0,15].

#### b) Autres critères

- Symptômes psychotiques :

La rispéridone 1 mg a été plus efficace que le placebo sur les symptômes psychotiques évalués sur l'échelle BEHAVE-AD<sup>13</sup> ou l'échelle NPI<sup>14</sup> : 4 études ; n = 1 304 ; variation moyenne - 0,14 ; IC95% [- 0,25 ; - 0,03].

- Arrêts prématurés :

Les arrêts prématurés pour effets indésirables dans les groupes rispéridone 1 et 2 mg ont été plus fréquents qu'avec le placebo :

- o rispéridone 1 mg/jour versus placebo :

4 études ; 88/764 versus 61/665 ; OR 1,43 ; IC95% [1,01 ; 2,03] ;

- o rispéridone 2 mg/jour versus placebo :

1 étude ; 69/165 versus 44/163 ; OR 1,94 ; IC95% [1,22 ; 3,09].

### 5.3.1.1.3 Conclusion des auteurs

La rispéridone a une efficacité modeste dans le traitement des comportements agressifs et des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence.

Cette conclusion s'applique également à l'olanzapine. Les données concernant les autres antipsychotiques de seconde génération sont très limitées.

Cependant, la rispéridone et l'olanzapine ne sont pas adaptés à une utilisation en routine chez les patients atteints de démence compte-tenu des risques en particulier d'accidents cérébrovasculaires et d'effets indésirables extrapyramidaux (cf. chapitre effets indésirables) et

<sup>12</sup> L'échelle CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) : le score total d'agitation (physique et verbale, agressive et non agressive) est composé de 29 items, notés chacun de 1 à 7 points, soit un score total de 29 à 203 points ; le sous-score d'agitation agressive est composé de 14 items, dont 11 items sur l'agressivité physique (items 1 à 11) et 3 items sur l'agressivité verbale (items et 22 à 24), notés chacun de 1 à 7 points, soit un score total de 14 à 98 points.

<sup>13</sup> L'échelle BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease) : le sous-score d'agressivité est composé de 3 items (items 16 à 18), notés chacun de 0 à 3 points, soit un score total de 0 à 9 points.

<sup>14</sup> L'échelle NPI (Neuro Psychiatric Inventory) est un inventaire de 12 symptômes parmi les plus fréquents au cours de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, qui évalue leur fréquence et leur sévérité, ainsi que le retentissement sur l'aidant ou le professionnel.

devraient être réservés à des cas de détresse majeure ou de menace pour l'intégrité physique des aidants.

## 5.3.2 Effets indésirables

### 5.3.2.1 Données issues des méta-analyses

Trois méta-analyses ont évalué les effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération comparativement au placebo chez les patients atteints de démence<sup>2,3,5</sup>.

Les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec les antipsychotiques de seconde génération comparativement au placebo étaient : la somnolence, la sédation, les effets extrapyramidaux, une augmentation de l'appétit ou du poids, les infections des voies urinaires et les œdèmes périphériques et les événements cérébrovasculaires.

Selon la méta-analyse de Maher *et al.*, 2011<sup>5</sup>, les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec la rispéridone comparativement au placebo ont été :

- La sédation : 6 études ; n = 2 182 ; OR : 2,30 ; IC95% [1,79 à 3,05] ;
- Les effets extrapyramidaux : 5 études ; n = 2 477 ; OR : 3,00 ; IC95% [1,96 à 4,70] ;
- Une augmentation de l'appétit ou du poids : 2 études ; n = 517 ; OR : 3,40 ; IC95% [1,08 à 12,75] ;
- Les événements cardiovasculaires (incluant œdèmes, vasodilatation) : 6 études ; n = 2 767 ; OR : 2,10 ; IC95% [1,38 à 3,22] ;
- Les événements cérébrovasculaires : 4 études ; n = 1 852 ; OR : 3,12 ; IC95% [1,32 à 8,21] ;
- Les infections des voies urinaires : 4 études ; n = 1 725 ; OR : 1,60 ; IC95% [1,13 à 2,13].

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre la rispéridone et le placebo sur l'incidence des chutes.

### 5.3.2.2 Risques particuliers

#### 5.3.2.2.1 Événements cérébrovasculaires

Dans les méta-analyses des études cliniques versus placebo chez les patients atteints de démence, une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables cérébrovasculaires a été observée chez les malades traités par antipsychotiques comparativement au placebo<sup>2,3,5,15</sup>.

D'après le RCP de RISPERDAL/RISPERDALORO, l'analyse groupée de six essais contrôlés versus placebo menés avec RISPERDAL chez des patients âgés (>65 ans) atteints de démence a montré une incidence des accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) de 3,3 % (33/1009) chez les patients traités par rispéridone et de 1,2 % (8/712) chez les patients traités par le placebo (OR : 2,96 ; IC 95 % [1,34 à 7,50]). L'origine de cette augmentation du risque n'est pas connue.

Le risque d'événements indésirables cérébrovasculaires était significativement plus élevé chez les patients présentant une démence de type mixte ou vasculaire comparé aux patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Une mise en garde sur le risque d'événements cérébrovasculaires a été ajoutée aux RCP de l'ensemble des antipsychotiques.

Les mises en garde et recommandations ajoutées au RCP de RISPERDAL/RISPERDALORO sont les suivantes :

- les patients présentant d'autres types de démence que la maladie d'Alzheimer ne doivent pas être traités par la rispéridone ;
- il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer les risques et les bénéfices de l'administration de RISPERDAL/RISPERDALORO chez les patients âgés déments, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient ;

<sup>15</sup> RCP des spécialités RISPERDAL, RISPERDALORO

- les patients et personnels soignants doivent être avertis de la nécessité de rapporter immédiatement les signes et symptômes d'accident cérébrovasculaire potentiel tels que faiblesse ou insensibilité soudaines au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que la survenue de troubles de l'élocution ou de la vision. Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans délai, dont l'arrêt du traitement par la rispéridone ;
- les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.

### 5.3.2.2 Augmentation de la mortalité

En 2005, la FDA a mis en évidence une augmentation de la mortalité des patients âgés déments traités par des antipsychotiques de seconde génération comparativement au placebo dans une méta-analyse de 17 études contrôlées<sup>16</sup>. Des études observationnelles ont également montré que les personnes âgées démentes traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement augmenté comparativement à celles non traitées<sup>17,18,19</sup>. Une mise en garde sur l'augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes a été ajoutée aux RCP de l'ensemble des antipsychotiques.

Dans une méta-analyse de Schneider *et al.*, 2005<sup>20</sup> sur le risque de décès associé aux antipsychotiques de seconde génération chez les patients atteints de démence, 15 études versus placebo (5 110 patients) ont été incluses dont 5 pour la rispéridone (1 954 patients). La durée des études était comprise entre 10 et 12 semaines. Les résultats de cette méta-analyse concordants avec ceux de la FDA montrent une augmentation du risque de décès chez les patients exposés aux antipsychotiques de seconde génération comparativement au placebo : OR = 1,54 ; IC 95 % [1,06 à 2,23]. L'augmentation du risque de décès a été mis en évidence dans la méta-analyse globale mais pas dans les méta-analyses individuelles des antipsychotiques évalués. Pour la rispéridone, le résultat versus placebo était le suivant : OR = 1,30 ; IC 95 % [0,76 à 2,23]. A l'heure actuelle, des données supplémentaires sur ce risque restent nécessaires.

### 5.3.3 Résumé & discussion

Dans une méta-analyse Cochrane reposant sur 5 études à court terme (moins de 13 semaines), il est observé une différence statistique versus placebo en faveur de la rispéridone sur les comportements agressifs chez des malades atteints de démence (majoritairement des démences Alzheimer) :

- Sur l'échelle CMAI :
  - o rispéridone 1 mg/jour versus placebo :  
3 études ; n = 809 ; variation moyenne - 1,17 ; IC95% [-2,02 ; - 0,32].
- Score BEHAVE-AD agressivité :
  - o rispéridone 1 mg/jour versus placebo :  
2 études ; n = 538 ; variation moyenne - 0,84 ; IC95% [- 1,28 ; - 0,40] ;
  - o rispéridone 2 mg/jour versus placebo :  
1 étude ; n = 323 ; variation moyenne - 1,50 ; IC95% [- 2,05 ; - 0,95].

La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.

<sup>16</sup> FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. 11/2005. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

<sup>17</sup> Kales HC. et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007;164:1568-76.

<sup>18</sup> Hollis J. et al. Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:932-41.

<sup>19</sup> Wang PS. et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.

<sup>20</sup> Schneider LS. et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.

Dans les méta-analyses, les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec les antipsychotiques de seconde génération comparativement au placebo ont été : la somnolence, la sédation, les effets extrapyramidaux, une augmentation de l'appétit ou du poids, les infections des voies urinaires et les œdèmes périphériques. Les antipsychotiques seraient également associés chez les malades atteints de démence à une augmentation du risque d'événements cérébrovasculaires et à une augmentation du risque de décès.

## 05.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de 2009 de la HAS sur la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées<sup>1</sup> :

► La prise en charge des troubles du comportement perturbateurs dans la maladie d'Alzheimer est globale. Elle repose en premier lieu en une évaluation précise des raisons et du contexte de ces symptômes. La prise en charge repose en première intention sur les techniques de soin adaptées aux malades atteints de démence. Des interventions non médicamenteuses sur la qualité de vie, sur le langage, sur la cognition, sur la stimulation sensorielle, sur l'activité motrice et sur les activités occupationnelles peuvent également être proposées (cf. figure 1).

► L'usage des antipsychotiques est déconseillé chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.

► Il est recommandé de ne prescrire un antipsychotique qu'en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement, après échec des autres mesures non médicamenteuses ou en cas d'urgence.

► Il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices/risques du traitement pour chaque patient et par antipsychotique en tenant compte :

- du risque augmenté de décès et d'événements cérébrovasculaires,
- des effets indésirables neurologiques extrapyramidaux (akathisie, syndrome parkinsonien, dyskinésies tardives),
- du risque de chutes, fausses routes alimentaires, sédation excessive, troubles métaboliques, hypotension orthostatique, troubles du rythme, troubles de la conduction cardiaque et des éventuels effets anticholinergiques (risque de troubles cognitifs, de constipation, de rétention urinaire).

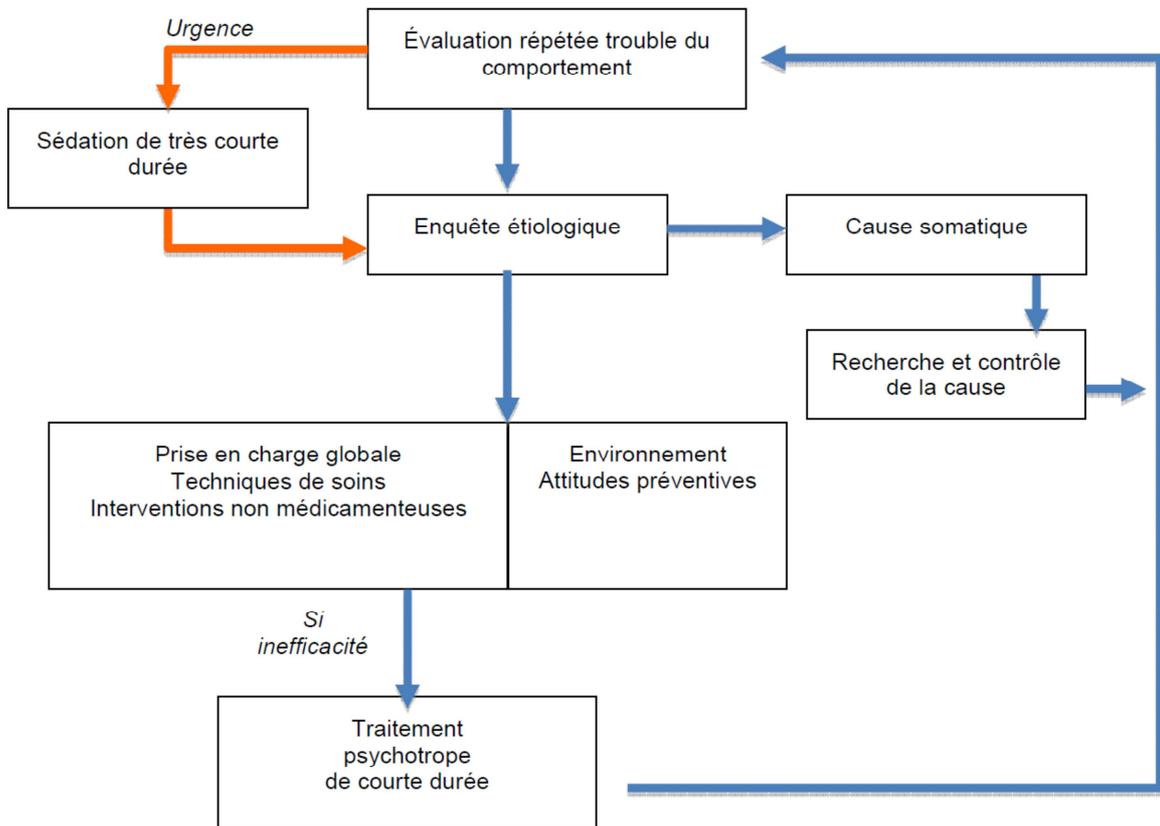
► En cas de décision de prescription d'un antipsychotique, il est recommandé de suivre les règles ci-dessous :

- évaluer systématiquement le risque d'événements cérébrovasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques ;
- identifier, documenter et quantifier systématiquement les symptômes cibles à corriger ;
- choisir l'antipsychotique après une analyse individuelle des bénéfices/risques : demi-vie courte, effet anticholinergique faible ;
- informer systématiquement le patient ou l'aidant sur le rapport bénéfices/risques du traitement ;
- utiliser systématiquement la posologie initiale la plus basse possible, de l'ordre du quart des posologies usuelles chez l'adulte jeune, puis l'augmenter progressivement si besoin ;
- prescrire le traitement pour une durée très limitée ;
- réévaluer systématiquement, au moins toutes les semaines, la tolérance physique, neurologique et cognitive et l'efficacité symptomatique ;
- arrêter les antipsychotiques dès que l'état clinique le permet ou dès que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces.

**En raison de l'importance de la prise en charge non médicamenteuse, de l'usage déconseillé des antipsychotiques chez les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, des effets indésirables de la rispéridone et de sa faible efficacité en cas de comportement agressif, ainsi que de la difficulté à mettre en place un**

traitement de courte durée, la Commission de la transparence considère que la rispéridone n'a pas de place dans la prise en charge des comportements agressifs des malades atteints d'une démence Alzheimer.

Figure 1. Arbre décisionnel du traitement des troubles du comportement perturbateurs (HAS, 2009)<sup>1</sup>



## 06 RENOUELEMENT D'INSCRIPTION

---

### 06.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité clinique concernant les indications prises en charge.

### 06.2 Tolérance/Effets indésirables

Les modifications du RCP intervenues depuis les précédents avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2010 et du 30 novembre 2011 sont les suivantes :

- ajout du syndrome de l'iris hypotonique en peropérateur en 4.4 et 4.8 du RCP. Une lettre d'information aux ophtalmologistes a été diffusée en septembre 2013 ;
- ajout de rhabdomyolyse en 4.8 pour RISPERDAL CONSTA L.P.

### 06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de vente GERS, 2 125 020 boîtes de rispéridone orale (RISPERDAL, RISPEDALORO et génériques) et 581 050 boîtes de RISPERDALCONSTA L.P. ont été vendues en ville entre novembre 2012 et octobre 2013.

### 06.4 Stratégie thérapeutique

#### 6.4.1 Traitement de la schizophrénie<sup>21,22,23,24</sup>

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. La rispéridone sous forme orale reste une option thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie. La rispéridone sous forme injectable LP reste une option thérapeutique dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés par antipsychotiques oraux.

#### 6.4.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires<sup>25,26,27</sup>

Le traitement médicamenteux des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires repose en première intention sur une monothérapie par lithium, divalproate de sodium ou un antipsychotique de seconde génération (dont la rispéridone). Les associations de traitement doivent être réservées aux troubles maniaques sévères ou en cas d'échec de la monothérapie.

---

<sup>21</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission de la Transparence sur les antipsychotiques de seconde génération par voie orale dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Novembre 2011.

<sup>22</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Schizophrénies. Guide - Affection de longue durée. Juin 2007.

<sup>23</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Schizophrenia - Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 82. Mars 2009.

<sup>24</sup> APA (American Psychiatric Association). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2<sup>nd</sup> edition. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, *et al.* Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56.

<sup>25</sup> HAS (Haute Autorité de Santé). Troubles bipolaires. Guide médecin - Affection de longue durée. Mai 2009.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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.

**6.4.3 Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique<sup>28,29</sup>**

L'apparition de troubles du comportement à type d'agressivité, d'impulsivité chez des enfants ayant un retard mental nécessite d'éliminer en premier lieu une étiologie organique ou iatrogène. Le traitement médicamenteux intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses (mesures psychologiques, éducatives et sociales) ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques (dont la rispéridone), aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

---

<sup>28</sup> INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective. Septembre 2005.

<sup>29</sup> D'Ambrogio T, Speranza M. Psychopharmacological approach to behavioral disorders in children and adolescents. *Neuropsychiatr Enfant Adolesc.* 2012;60(1):52-61.

## 07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 07.1 Service Médical Rendu

#### 7.1.1 Dans l'extension d'indication dans le traitement de l'agressivité persistante au cours de la maladie d'Alzheimer

► Un comportement agressif peut être observé au cours de la maladie d'Alzheimer en particulier dans les formes évoluées de la maladie où la dégradation des fonctions cognitives s'associe à celle de l'autonomie fonctionnelle. Les comportements agressifs ont une origine multifactorielle et peuvent traduire :

- une réaction de défense du patient devant une situation qu'il ne maîtrise ou ne comprend pas,
- un trouble spécifique de la maladie (déficit cognitif, délire, hallucination),
- l'expression d'un trouble somatique (rétention d'urine, infection, douleur aiguë, fécalome, etc.),
- l'expression d'une comorbidité psychiatrique,...

Ces troubles du comportement peuvent avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie et l'adaptation des patients à leur environnement, la qualité de la prise en charge et la qualité de vie des aidants.

► La rispéridone est un traitement à visée symptomatique.

► La pertinence clinique de l'effet de la rispéridone par rapport au placebo sur les comportements agressifs chez les malades atteints d'une démence Alzheimer n'est pas établie. Par ailleurs, les antipsychotiques exposent les malades à des risques d'effets indésirables importants : effets extrapyramidaux, chutes, fausses routes alimentaires, sédation excessive, troubles métaboliques, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques (risque de troubles cognitifs, de constipation, de rétention urinaire). Les antipsychotiques seraient également associés chez les malades atteints de démence à une augmentation du risque d'événements cérébrovasculaires et de décès.

► La prise en charge des comportements agressifs dans la maladie d'Alzheimer est globale. Elle comprend en premier lieu les techniques de soin adaptées au malade atteint de démence. Les interventions non médicamenteuses sur la qualité de vie, le langage, la cognition, la stimulation sensorielle, l'activité motrice et les activités occupationnelles sont également des éléments de la prise en charge. L'utilisation des antipsychotiques est déconseillée. La rispéridone n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des comportements agressifs des malades atteints d'une démence Alzheimer.

**Compte-tenu de l'importance de la prise en charge non médicamenteuse, de l'usage déconseillé des antipsychotiques chez les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, des effets indésirables de la rispéridone et de sa faible efficacité en cas de comportement agressif, de la difficulté à mettre en place un traitement de courte durée, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RISPERDAL et RISPERDALORO est insuffisant dans « le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ».**

## 7.1.2 Dans les autres indications de la gamme RISPERDAL

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 21 juillet 2010 et du 30 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 7.1.2.1 Traitement de la schizophrénie

► La schizophrénie se caractérise par la présence d'un ensemble de signes et symptômes positifs ou négatifs, associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. L'évolution de la maladie est variable. Certains patients ont des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique ; certains patients présentent une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

► RISPERDAL et RISPERDALORO constituent des traitements à visée symptomatique des épisodes aigus de la schizophrénie et à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie. RISPERDALCONSTA L.P. constitue un traitement à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

► Plusieurs autres antipsychotiques sont indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans cette indication, au même titre que les autres antipsychotiques.

**Le service médical rendu par RISPERDAL et RISPERDALORO reste important dans le « traitement de la schizophrénie ».**

**Le service médical rendu par RISPERDALCONSTA L.P. reste important dans le « traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux ».**

### 7.1.2.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires

► 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.

► RISPERDAL et RISPERDALORO constituent des traitements à visée symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

► Plusieurs autres antipsychotiques de seconde génération sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires, au même titre que les autres antipsychotiques de seconde génération.

**Le service médical rendu par RISPERDAL et RISPERDALORO reste important dans le « traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ».**

### 7.1.2.3 Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique

► Le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental peut entraîner une altération supplémentaire importante du fonctionnement familial, scolaire et/ou social.

► RISPERDAL et RISPERDALORO constituent des traitements symptomatiques de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est modéré.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités dans cette indication, parmi les autres antipsychotiques, les psychostimulants et les thymorégulateurs.

► Ces spécialités sont des médicaments de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses (mesures psychologiques, éducatives et sociales) ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.

**Le service médical rendu par RISPERDAL et RISPERDALORO reste important dans le « traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique ».**

## 08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM, à l'exception de l'indication dans « le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ».

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

► **Conditionnements :**

Les conditionnements de RISPERDAL et RISPERDALCONSTA L.P. sont adaptés aux conditions de prescription.

Les conditionnements de RISPERDALORO ne sont adaptés aux conditions de prescription, selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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.