

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (juin 2005)

### Risperdal, comprimés pelliculés sécables, orodispersibles et solution buvable

#### INTRODUCTION

Le 2 mai 1995, les spécialités Risperdal® 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés sécables, le 28 août 1997, la spécialité Risperdal® 1 mg/ml solution buvable, le 2 décembre 1998, la spécialité Risperdal® 0,5 comprimé pelliculé, le 10 mars 2004, les spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles et le 28 février 2005, les spécialités Riperdaloro® 3 et 4 mg comprimés orodispersibles des laboratoires JANSSEN-CILAG ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Le principe actif de ce médicament est la rispéridone, antipsychotique neuroleptique administré par voie orale.

Le 5 août 2003, une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 0,5 et 1 mg comprimés pelliculés et 1 mg/ml solution buvable chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilation), en monothérapie. Cette indication a été octroyée le 10 mars 2004 pour les spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles lors de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le 23 décembre 2004, une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés et 1 mg/ml solution buvable, le 17 février 2005, aux spécialités Risperdal® 0,5, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles, et le 28 février 2005 aux spécialités Risperdal® 3 et 4 mg comprimés orodispersibles chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

Le 1<sup>er</sup> avril 2005, une nouvelle extension d'indication a été octroyée aux spécialités Risperdal® 1, 2, 3 et 4 mg comprimés pelliculés sécables, 1 et 2 mg comprimés orodispersibles et 1 mg/ml solution buvable, dans le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères. Cette extension d'indication fait l'objet de ce rapport.

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial de la rispéridone.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose ou de durée de traitement) ni de la population à traiter (en termes d'âge), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial de la rispéridone.

#### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

A partir des études cliniques fournies dans ce dossier (RIS-USA-239, RIS-IND-2, RIS-INT-69 et RIS-INT-81), une analyse de cinétique de population a été effectuée sur 903 patients. Les résultats de cette analyse n'ont pas apporté de nouvelles informations.

## 4. DONNEES CLINIQUES

L'efficacité et la tolérance de la rispéridone dans le traitement de l'épisode maniaque aigu ont été évaluées au cours de 5 études multicentriques menées en double-insu chez des patients adultes hospitalisés présentant les critères du DSM-IV du trouble bipolaire de type I et dont l'épisode en cours était un épisode maniaque (dans 4 des 5 études) ou mixtes (étude RIS-IND-2) :

- 2 études ont comparé la rispéridone au placebo : RIS-USA-239 et RIS-IND-2 ;
- 1 étude a comparé la rispéridone à l'halopéridol et au placebo : RIS-INT-69 ;
- 1 étude a comparé la rispéridone au placebo (RIS-INT-46) chez des patients sous régulateurs de l'humeur (lithium, valproate ou carbamazépine) ;
- 1 étude a comparé la rispéridone au placebo et à l'halopéridol (RIS-USA-102) chez des patients sous régulateurs de l'humeur (lithium ou valproate)

Des doses flexibles (comprises entre 1 et 6 mg par jour) de rispéridone ont été administrées pendant 3 semaines. Les patients inclus dans les études RIS-USA-239 et RIS-IND-2 ont pu prolonger leur traitement par rispéridone en ouvert, pendant 9 semaines supplémentaires (étude RIS-INT-81).

Les patients inclus dans l'étude RIS-INT-69 ont également pu prolonger le traitement en double-insu (rispéridone versus halopéridol) ou en ouvert (rispéridone), pendant 9 semaines supplémentaires.

Il est à noter qu'une étude menée en double-insu comparant la rispéridone au placebo (RIS-INT-240, n=39) et son extension en ouvert (RIS-USA-241, n=17) ont été interrompues pour des raisons de difficultés d'inclusion. Les données collectées ont été utilisées pour l'analyse de la sécurité.

### 4.1. Justification de la dose

Dans les études cliniques, le traitement par rispéridone a été initié à la dose de 1 mg. Après 2, 3 et 4 jours de traitement, les doses de rispéridone pouvaient être augmentées ou diminuées de 1 mg par jour selon la réponse clinique tout en restant dans l'intervalle de dose de 1 à 6 mg par jour. Une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes rispéridone et placebo dans les sous-groupes 3-4 et 5-6 mg dans les trois études cliniques d'efficacité. Dans le sous-groupe 1-2 mg (10% des patients) cette significativité a été observée dans 2 études sur 3 (RIS-USA-239 et RIS-INT-69).

Compte tenu de ces résultats la dose initiale recommandée a été définie comme étant de 2 mg une fois par jour. Si nécessaire, les adaptations posologiques se font 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.

### 4.2. Efficacité

#### • Efficacité en monothérapie

Pour les études RIS-USA-239, RIS-IND-2 et RIS-INT-69, l'efficacité de la rispéridone a été évaluée à 3 semaines. Les patients présentaient un score YMRS > 20 en pré-inclusion et à l'inclusion, et un score MADRS < 20 à l'inclusion.

**Tableau 1 : Description des essais d'efficacité évaluant la rispéridone en monothérapie**

Etudes	Méthodologie	Durée	Traitement
RIS-USA-239 (n = 259)	Etude randomisée, en double insu, 2 bras parallèles, versus placebo, multicentrique.	3 semaines	Rispéridone : 1 à 6 mg / jour en une prise Placebo
RIS-INT-69 (n = 438)	Etude randomisée, en double insu, 3 bras parallèles, versus placebo et halopéridol, multicentrique	Durée totale : 12 semaines - Phase I : phase aiguë : 3 semaines - Phase II : phase de maintien : 9 semaines - Phase III : phase ouverte de 9 semaines pour les patients ayant complétés la phase I mais ne remplissant pas les conditions pour entrer dans la phase II.	Rispéridone : 1 à 6 mg / jour en une prise Halopéridol : 4 à 12 mg / jour en une prise Placebo
RIS-IND-2 (n = 290)	Etude randomisée, en double insu, 2 bras parallèles, versus placebo, multicentrique.	3 semaines	Rispéridone : 1 à 6 mg / jour en une prise Placebo

Analyse du critère principal d'efficacité : les résultats de l'analyse du changement du score total YMRS (Young Mania Rating Scale)<sup>1</sup> par rapport aux valeurs initiales après 3 semaines de traitement ont montré une différence statistiquement significative entre les groupes rispéridone et placebo dans les 3 études.

**Tableau 2 : Efficacité (score total YMRS ) de la rispéridone en monothérapie**

Etudes	Nombre de patients	Score initial Moyenne ( e.t.*)	Score à 3 semaines Moyenne ( e.t. *)	Comparaison au placebo Moyenne** (IC95%***)
RIS-USA-239				
Placebo	119	29.2 (5.53)	24.2 (11.17)	
Rispéridone	127	29.1 (5.06)	18.0 (10.66)	-5.9 (-8.3,-3.4)
RIS-INT-69				
Placebo	138	31.5 (6.67)	22.1 (11.10)	
Rispéridone	153	32.1 (6.90)	17.0 (9.85)	-5.6 (-7.8,-3.3)
Halopéridol	144	31.3 (6.50)	17.4 (9.61)	-5.0 (-7.2,-2.7)
RIS-IND-2				
Placebo	142	37.5 (7.93)	26.9 (15.50)	
Rispéridone	144	37.1 (7.91)	14.5 (12.81)	-12.4 (-15.6,-9.3)

\* e.t. = écart-type

\*\* moyenne issue d'un modèle d'analyse de covariance

\*\*\* IC95% = intervalle de confiance à 95%

Un patient était défini comme répondeur si le pourcentage de diminution du score total YMRS à partir de la valeur initiale était  $\geq$  à 50%.

Un patient était déclaré en rémission lorsque le score total YMRS était  $\leq$  à 12.

**Tableau 3 : Pourcentage de patients répondeurs ou en rémission après 3 semaines de traitement**

Etudes	Répondeurs (%)	Rémission (%)
RIS-USA-239		
Placebo	28 (23.5)	24 (20.0)
Rispéridone	54 (42.5)	48 (37.8)
RIS-INT-69		
Placebo	45 (32.6)	30 (21.7)
Rispéridone	74 (48.4)	58 (37.9)
Halopéridol	68 (47.2)	51 (35.4)
RIS-IND-2		
Placebo	51 (35.9)	34 (23.9)
Rispéridone	105 (72.9)	77 (53.5)

Le pourcentage de patients répondeurs et de patients en rémission était significativement supérieur sous rispéridone par rapport au placebo.

Les analyses secondaires d'efficacité ont porté sur les échelles suivantes:

- CGI-S (Clinical Global Impression-Severity Item)<sup>2</sup>.

Une diminution statistiquement significative a été observée dans le groupe rispéridone par rapport au groupe placebo dans toutes les études.

- GAS (Global Assessment Scale)<sup>3</sup>.

Une augmentation statistiquement significative des scores a été observée dans le groupe rispéridone par rapport au groupe placebo, dans toutes les études.

- PANSS / BPRS (Positive and Negative Syndrome Scale / Brief Psychiatric Rating Scale)<sup>4</sup>.

La PANSS a été utilisée dans les études RIS-USA-239 et RIS-IND-2 et la BPRS a été utilisée dans l'étude RIS-INT-69. Une diminution statistiquement significative du score dans le groupe rispéridone par rapport au groupe placebo a été observée dans ces trois études.

- MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)<sup>5</sup>.

Le risque d'inversion de l'humeur vers la dépression a été étudié par l'analyse de l'évolution du score total de l'échelle MADRS. Le score initial moyen des patients sous rispéridone était bas (RIS-USA-239 : 9,2 ; RIS-INT-69 : 6,6 et RIS-IND-2 : 5,0) et comparable à celui des patients sous placebo. Ce score s'est réduit significativement au cours du traitement par rapport au placebo dans 2 études (RIS-IND-69 et RIS-IND-2) sur 3.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée selon des variables démographiques (sexe, âge et facteurs ethniques), selon la présence ou l'absence initiale de caractéristiques psychotiques, selon la sévérité initiale de l'épisode maniaque et selon l'utilisation de benzodiazépines. Aucun de ces différents critères n'a eu d'influence significative sur l'effet de la rispéridone par rapport au placebo.

- **Efficacité en association avec des régulateurs de l'humeur**

L'efficacité de la rispéridone en association avec des régulateurs de l'humeur a été évaluée dans les études RIS-INT-46 (lithium, valproate ou carbamazépine) et RIS-USA-102 (lithium ou valproate) dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 : Description des essais d'efficacité évaluant la rispéridone en association avec des régulateurs de l'humeur**

Etudes	Méthodologie	Durée	Traitement
RIS-INT-46 (n = 157)	Etude randomisée, en double insu, 2 bras parallèles, versus placebo, multicentrique chez des patients recevant déjà un thymorégulateur	3 semaines	Rispéridone : 1 à 6 mg / jour en une prise Placebo
RIS-USA-102 (n = 180)	Etude randomisée, en double insu, 3 bras parallèles, versus placebo et halopéridol, multicentrique chez des patients recevant déjà un thymorégulateur	3 semaines	Rispéridone : 1 à 6 mg / jour en une prise Halopéridol : 4 à 12 mg / jour en une prise Placebo

Le faible nombre de patients inclus dans chaque sous-groupe de traitement était insuffisant pour démontrer l'intérêt de telle ou telle association.

L'absence de différence d'efficacité dans l'étude RIS-INT-46 a été expliquée par le nombre important de patients sous carbamazépine, inducteur métabolique, qui peut induire une diminution de la concentration plasmatique de la rispéridone.

- **Analyse du maintien de l'efficacité sur 12 semaines**

Pendant 9 semaines supplémentaires, les patients de l'étude RIS-INT-69 ont continué leur traitement en double-insu par rispéridone ou halopéridol et les patients du groupe placebo ont été traités en ouvert par rispéridone. Il aurait été préférable de re-randomiser tous les patients. Seuls 54/74 patients répondeurs à 3 semaines du groupe rispéridone et 37/68 du groupe halopéridol sont entrés dans cette étude de maintien de l'efficacité en double-insu. Ce nombre important de sorties d'essai n'a pas été documenté.

Ni le maintien de l'efficacité à 12 semaines versus halopéridol, ni la non-infériorité de la rispéridone versus halopéridol n'ont été démontrés.

### 4.3. Sécurité

L'analyse de la sécurité a été effectuée à partir des données des 4 études d'efficacité en monothérapie de la rispéridone: RIS-USA-239, RIS-IND-2, RIS-INT-69 et RIS-USA-240. Au total, 448 patients ont été traités par la rispéridone, 144 par halopéridol et 424 par un placebo.

L'incidence des événements indésirables a été supérieure dans le groupe rispéridone par rapport à celle du groupe placebo : 70,5% versus 57,3%. La majorité des événements indésirables présentait

une sévérité légère à modérée. Ils étaient comparables à ceux connus lors de l'utilisation de la rispéridone dans la schizophrénie.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence (12,3%) et les syndromes extrapyramidaux (19,4%). Ces derniers ont été 2 fois moins fréquents comparativement à l'halopéridol 8 mg (40,3%). Pendant les 3 premières semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant commencé un traitement antiparkinsonien dans les groupes halopéridol, rispéridone et placebo a été respectivement de : 52,1%, 20,8% et 11,4%.

Une aggravation de la manie a été responsable dans certains cas de sorties d'études. Ces patients présentant une aggravation de leur pathologie sous-jacente ont été inclus dans l'analyse d'efficacité comme non-répondeurs. Au total, dans les 3 études RIS-INT-69, RIS-USA-239 et RIS-IND-2 :

- 13 cas de manie ont été observés parmi les 434 patients traités par rispéridone et 11 cas parmi les 409 patients traités par placebo ;
- 7 patients du groupe rispéridone (1.6%) sont sortis d'étude pour cette raison contre 4 dans le groupe placebo (1%).

Aucune aggravation de la manie n'a été observée chez les 144 patients traités par halopéridol (RIS-INT-69).

Des cas de dépression (RIS-USA-239 : 2% ; RIS-INT-69 : 1% ; RIS-IND-2 : 1%) ont également été observés et ont été responsables de sorties d'études. Cependant aucune différence entre les groupes placebo, rispéridone et halopéridol n'a été mise en évidence.

Le pourcentage d'événements indésirables graves était de 5,6% dans le groupe rispéridone et 4% dans le groupe placebo après 3 semaines de traitement.

En particulier, un cas de syndrome malin des neuroleptiques et 2 décès ont été reportés parmi les patients traités par la rispéridone:

- une tentative de suicide est survenue 10 jours après le début du traitement (étude RIS-USA-240). Dix jours après sa sortie de l'étude, le patient est décédé par suicide.
- un décès par suicide est survenu après 21 jours de traitement chez une patiente ayant des antécédents de dépression et de tentative de suicide (étude RIS-INT-69).

Ces suicides sont survenus chez des patients ayant des antécédents de tentative de suicide.

Dans les études RIS-USA-239, RIS-INT-69 et RIS-IND-2, les pourcentages d'arrêts de traitement pour événement indésirable ont été respectivement de 58,4%, 15% et 29,2% dans les groupes placebo et de 44%, 11% et 11% dans les groupes rispéridone.

## 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'efficacité de la rispéridone a été démontrée dans le traitement des épisodes maniaques aigus d'intensité modérée à sévère sur 3 semaines à partir de 3 études versus placebo menées en double-insu chez des adultes souffrant de troubles bipolaires de type I.

L'étude de la sécurité d'emploi de la rispéridone a montré un profil d'événements indésirables comparable à celui connu lors de l'utilisation de la rispéridone dans la schizophrénie.

Au total, le rapport bénéfice/risque de la rispéridone a été jugé favorable dans le traitement des épisodes maniaques aigus d'intensité modérée à sévère au cours de troubles bipolaires de type I.

La durée de traitement recommandée est de 3 semaines.

Le maintien de l'efficacité à 12 semaines de traitement n'a pas été formellement démontré ainsi que la non-infériorité versus halopéridol.

L'intérêt de l'association de la rispéridone aux thymorégulateurs n'a pas été démontré.

## CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à Risperdal® chez les adultes souffrant de troubles bipolaires de type I dans le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus d'intensité modérée à sévère en monothérapie.

## ANNEXE

### REFERENCES DES ECHELLES D'EVALUATIONS

**1 Young Mania Rating Scale (YMRS)** (1978) - Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA

*In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed*

*Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003:126-128*

Echelle en 11 items utilisée pour évaluer la sévérité d'un épisode maniaque (score  $\geq$  20) chez des patients présentant un trouble bipolaire. Le score obtenu va de 0 à 60.

**2 Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)** ECDEU version (1976) – US National Institute of Mental Health

*In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed*

*Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003:174-175*

Echelle estimant l'impression clinique globale de l'investigateur allant du score "non malade" à "extrêmement sévère" (7 points).

**3 Global Assessment Scale (GAS)** - Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen L

*In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed*

*Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003:176-179*

Evaluation globale de l'état clinique du patient avec des scores de 1 à 100. Un score bas représente une mauvaise condition.

**4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)** (1986) - Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP

*In: Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics - Psychiatry research 23, 99-110*

Echelle en 30 items comprenant 16 items de symptômes de psychopathologie générale, 7 items de symptômes positifs et 7 items de symptômes négatifs. Les scores obtenus vont de 30 (psychopathologie absente) à 210 (extrêmement sévère). Le score obtenu pour les symptômes positifs et négatifs est souvent reporté séparément allant de 7 à 49.

Les patients schizophrènes inclus dans les essais cliniques ont un score moyen de 91.

**Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)** (1962) - Gorham DR, Overall JE

*In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed*

*Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 130-133*

Echelle en 16 items comprenant 9 items de symptomatologie générale, 5 items de symptômes positifs et 5 items de symptômes négatifs. Les scores obtenus vont de 16 (psychopathologie absente) à 112 (extrêmement sévère). Les patients schizophrènes inclus dans les essais cliniques ont un score moyen de 33.

**5 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** (1979) - Montgomery SA, Asberg M

*In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed*

*Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 106-109*

Echelle d'hétéro évaluation de la dépression en 10 items. Fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et est sensible au changement. Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Les valeurs impaires représentent des états intermédiaires. Le score de seuil de la dépression se situe le plus souvent à 18.