



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 mai 2010

RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (CIP 362 491-3 4)

RISPERDALCONSTA L.P. 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (CIP 362 493-6 3)

RISPERDALCONSTA L.P. 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (CIP 362 494-2 4)

Laboratoire Janssen-Cilag

Rispéridone

Liste I

Code ATC : N05AX08

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle depuis octobre 2008) : 7 octobre 2003, 14 avril 2004, 1^{er} juin 2006, 22 décembre 2008 (modification du libellé d'indication suite à un arbitrage européen : "Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux")

Motif de la demande : Réévaluation de l'ASMR

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rispéridone

1.2. Indication

« Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »

1.3. Posologie

Adultes

« Dose initiale :

Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Chez les patients traités par une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDALCONSTA LP 25 mg, chez les patients traités par des doses orales plus élevées la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA LP 37,5 mg doit être envisagée.

Lorsque les patients ne sont pas actuellement sous traitement par la rispéridone orale, la posologie du pré-traitement oral doit être prise en compte dans le choix de la dose initiale I.M. La dose initiale recommandée est de 25 mg de RISPERDALCONSTA LP toutes les deux semaines. Pour les patients recevant des doses plus élevées de l'antipsychotique oral en cours, la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA LP 37,5 mg doit être envisagée.

Une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou le traitement antipsychotique antérieur doit être assurée du fait d'un délai de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA LP (voir rubrique 5.2).

RISPERDALCONSTA LP ne doit pas être utilisé dans les exacerbations aiguës de la schizophrénie sans assurer une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou l'antipsychotique antérieur pendant la période de latence de 3 semaines suivant la première injection de RISPERDALCONSTA LP.

Dose d'entretien :

Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Certains patients peuvent bénéficier des doses plus élevées de 37,5 mg ou 50 mg. Un ajustement posologique à une dose supérieure ne doit pas être réalisé plus fréquemment que toutes les 4 semaines. L'effet de cette augmentation de dose ne doit pas être attendu avant un délai de 3 semaines après la première injection à la dose plus élevée. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé à la dose de 75 mg dans les essais cliniques. Des doses supérieures à 50 mg toutes les deux semaines ne sont pas recommandées.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Lorsque les patients ne sont pas actuellement traités par la rispéridone orale, la dose recommandée est de 25 mg de RISPERDALCONSTA LP toutes les deux semaines. Pour les patients recevant une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de

rispéridone orale doivent recevoir RISPERDALCONSTA LP 25 mg, pour les patients traités par des doses orales plus élevées, la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA LP 37,5 mg doit être envisagée.

Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA LP (voir rubrique 5.2). Les données cliniques avec RISPERDAL CONSTA LP sont limitées chez les sujets âgés. RISPERDALCONSTA LP sera utilisé avec prudence chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique et Insuffisance rénale

RISPERDALCONSTA LP n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

En cas de nécessité de traitement par RISPERDALCONSTA LP chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux, une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour de rispéridone orale est recommandée pendant la première semaine. La deuxième semaine 1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour peuvent être administrés. Lorsqu'une dose orale journalière totale d'au moins 2 mg est bien tolérée, une injection de 25 mg de RISPERDALCONSTA LP peut être administrée toutes les 2 semaines.

Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA LP (voir rubrique 5.2).

Usage pédiatrique

RISPERDALCONSTA LP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.»

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients naïfs de rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance avec de la rispéridone orale avant d'initier le traitement par RISPERDALCONSTA LP. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N	Système nerveux
N05	Psycholéptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AX	Autres antipsychotiques
N05AX08	Rispéridone

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

HALDOL DECANOAS, solution injectable
SEMAP, comprimé

MODECATE, solution injectable
PIPORTIL L4, solution injectable
TRILIFAN Retard, solution injectable

CLOPIXOL, solution injectable
FLUANXOL LP, solution injectable

ZYPADHERA, poudre et solvant pour suspension injectable

3. ANALYSE DES DONNEES DEPOSEES PAR LE LABORATOIRE

3.1. Efficacité

Les résultats d'une étude de cohorte prospective dans la schizophrénie (étude CGS-ERC) réalisée à la demande de la DGS ont été déposés auprès de la Commission de la Transparence.

Deux études comparatives, randomisées, réalisées en ouvert ont aussi été présentées :

- une étude de non-infériorité, évaluant l'efficacité de la rispéridone injectable versus olanzapine orale chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif ;
- une étude évaluant l'effet de la rispéridone injectable versus zuclophenthixol injectable sur la consommation de substances psycho-actives chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif et un trouble lié à un abus de substances.

3.1.1 Cohorte générale sur la schizophrénie et étude ancillaire CGS-ERC

En février 2005, suite à l'examen de la spécialité RISPERDALCONSTA LP (RCLP) par la Commission de la Transparence, la DGS a demandé au laboratoire Janssen-Cilag de réaliser une étude post-inscription. Cette demande figure dans l'avenant du 10/02/2005, signé entre le laboratoire et le CEPS. Un protocole d'étude a été validé par le groupe ISP le 28/06/2005.

Une cohorte générale sur la schizophrénie (CGS), avec une étude ancillaire d'évaluation du RISPERDALCONSTA LP (CGS-ERC) ont été constituées avec inclusion prospective de patients atteints de schizophrénie (selon le DSM-IV), âgés de 15 à 65 ans, hospitalisés depuis moins de 93 jours ou suivis en ambulatoire. Les patients ont été inclus par 177 services hospitaliers de psychiatrie, publics et privés. Un échantillon général de patients correspondant à ces critères a été constitué (cohorte générale) et a été complété par un échantillonnage supplémentaire de patients répondant aux mêmes critères et traités plus spécifiquement par RCLP. Les patients ont été suivis pendant 12 mois.

Les objectifs principaux de cette étude étaient de décrire l'évolution clinique et le pronostic de la schizophrénie en France et d'identifier les facteurs de risque de rechutes. L'étude CGS-ERC comparait l'évolution des patients traités par RCLP à celle des patients traités par un autre antipsychotique. L'objectif principal de cette étude ancillaire était de comparer les taux d'hospitalisation¹ observés sur 12 mois chez ces patients.

Un total de 935 centres ont été contactés et 177 ont participé activement à l'étude (150 à 200 centres prévus), incluant 2 092 patients (2 500 prévus), avec 550 traités par RCLP, dont 1 659 ont été suivis jusqu'à 12 mois (79%).

L'âge moyen des patients était de 38 ans et le sex-ratio hommes/femmes de 2,2. La plupart des patients étaient célibataires (78%), avec un niveau scolaire inférieur au bac (70%) et un tiers faisaient l'objet d'une mesure de protection des biens. Concernant leur pathologie, 56% présentaient une schizophrénie de forme paranoïde et 47% avaient été hospitalisés pour raison psychiatrique dans l'année précédente.

Lors de l'inclusion dans l'étude, 40% des patients recrutés étaient hospitalisés et 60% étaient ambulatoires.

¹ Taux d'hospitalisation psychiatrique ou autre hospitalisation documentée dans le dossier pour raisons psychiatriques, à temps complet, d'une nuit minimum. Cette hospitalisation doit être précédée par une période de non-hospitalisation supérieure à 7 jours.

A l'inclusion, les patients présentaient à la CGI¹ un score de sévérité maximale moyen de 5,7 (médiane = 6) et un score de sévérité actuelle moyen de 4,4 (médiane = 5), 72% des patients se situant dans un cadran d'index thérapeutique satisfaisant. Près d'un tiers des patients inclus présentaient des antécédents de tentative de suicide et 14% étaient considérés comme à risque suicidaire élevé (9%) ou moyen (5%). Près d'un quart avaient un trouble de l'humeur associé, essentiellement un épisode dépressif. Une addiction était associée dans 11% des cas avec l'alcool et 19% avec les substances psycho-actives (cannabis essentiellement). Ces caractéristiques semblent proches de celles d'autres cohortes constituées en France².

Concernant les hospitalisations (critère de jugement principal), un quart des patients (n=455) a été hospitalisé au moins une fois lors de leur suivi (le nombre moyen d'épisodes était de 2). Le risque annuel d'hospitalisation a été de 22,7% et le taux d'hospitalisation de 53/100 personnes-années (PA). La durée d'hospitalisation a été de 31 jours en moyenne (médiane = 21 jours). Lors de leur suivi, les patients ont présenté un taux de tentative de suicide de 3/100 PA (n=54), un taux de suicide de 0,3/100 PA (n=7) et un taux de décès de 1/100 PA (n=19).

L'analyse multivariée a mis en évidence des facteurs de risque principaux de rechute (nouvelle hospitalisation) : l'hospitalisation en cours (OR = 2,97 [2,33 ; 3,79]), l'hospitalisation passée (OR = 2,38 [1,85 ; 3,06]), la polythérapie d'antipsychotiques (RR = 1,76 [1,39 ; 2,23]), et le jeune âge (OR = 1,5 [0,9 ; 2,5], pour les 15-24 ans par rapport aux patients de 55 ans et plus).

Les patients traités par RCLP avaient des facteurs de risque (pour ceux étudiés) similaires aux patients recevant d'autres traitements antipsychotiques, sauf pour le taux d'hospitalisation récent (dans les 12 mois avant inclusion), plus élevé chez les patients traités par RCLP (60% versus 40%). Ils étaient également un peu plus jeunes (deux ans de moins en moyenne).

Les scores initiaux aux échelles BPRS³ et EGF⁴ et leurs évolutions n'ont pas été fournis. Le nombre et les motifs d'arrêts de traitement ne sont pas renseignés.

L'utilisation de RCLP a été associée à un risque relatif d'hospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96] par rapport aux autres traitements. Les analyses de sensibilité montrent des résultats similaires.

Dans cette étude, il n'y a pas de donnée comparative sur la morbi-mortalité, en particulier le taux de tentative de suicide et de décès. Le laboratoire précise que des analyses complémentaires seront réalisées.

3.1.2 Rispéridone injectable versus olanzapine orale

L'étude Keks⁵ de non-infériorité, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité de la rispéridone d'action prolongée injectable (25, 50 et 75 mg) administrée toutes les 2 semaines à celle de l'olanzapine orale (5 à 20 mg/j) chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif selon les critères DSM-IV⁶. A l'inclusion, les patients avaient un score

1 Clinical Global Impression (score 1 à 7)

2 Cohorte EuroSC (1998), cohorte de l'INSERM (1993).

3 BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale (score de 0 à 108). Echelle à 18 items : 2 à 9 et 15 à 24 de la PANSS. La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 à 7.

4 EGF: Echelle d'Evaluation Globale du Fonctionnement (score 0 à 100)

5 Keks NA, Ingham M, Khan A and Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:131-39.

6 DSM-IV ou DSM-IV-TR : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

PANSS¹ ≥ 50, avaient été hospitalisés ou avaient nécessité une intervention médicale pour épisode psychotique aigu dans les 2 mois précédents l'inclusion et un épisode aigu supplémentaire dans les 2 ans précédents l'inclusion.

Le critère principal d'évaluation était la variation par rapport à l'état initial du score total PANSS à 13 semaines de traitement. Parmi les critères secondaires, les variations du score total PANSS à 12 mois et du score CGI de sévérité ont été évaluées.

Au cours de la première semaine, les patients recevaient un traitement par rispéridone orale (2 à 6 mg/j) ou olanzapine orale (5 à 20 mg/j). Au cours des 3 semaines suivantes, un relai de la rispéridone orale par rispéridone injectable était instauré (25, 50 ou 75 mg/2 semaines). Après cette période, une supplémentation par rispéridone orale était administrée si nécessaire.

Un total de 629 patients a été randomisé en deux groupes pour une période de 13 semaines. Parmi ces patients, 618 ont reçu le traitement : rispéridone (n=318), olanzapine (n=300). Suite à un amendement au protocole, seules les posologies 25 mg/j et 50 mg/j ont été étudiées.

Un total de 176 patients a été exclu de l'analyse : patients traités par rispéridone 75 mg (n=64), déviation majeure au protocole (n=66), non observance des bonnes pratiques cliniques d'un centre investigateur (n=110).

La posologie moyenne a été de 14,6 mg/j pour l'olanzapine orale et de 40,7 mg/14 jours pour la rispéridone injectable au cours des 12 mois de traitement.

Une prise concomitante de sédatif ou d'hypnotique au cours de l'étude a été rapportée chez 65% des patients sous rispéridone injectable et 53% des patients sous olanzapine orale ; un antidépresseur a été utilisé chez 43 et 34% des patients, un antiparkinsonien chez 37% et 18% des patients.

Un traitement concomitant par rispéridone orale a été administré chez 25% des patients sous rispéridone injectable pendant les 2^{ème} et 3^{ème} mois et 14 à 16% après 3 mois de traitement. Le score PANSS moyen à l'inclusion était modéré (79 points).

Les résultats décrits sont issus de l'analyse en per protocole (n=377) : rispéridone injectable (n=164), olanzapine orale (n=231). La variation moyenne des scores PANSS observée sous rispéridone injectable à 13 semaines a été non-inférieure à celle observée sous olanzapine orale : -16,9 versus -17,8 (0,2 IC 95% [-2,7 ; 3,0], différence de non-infériorité de 8 points).

Au total, 37% des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (patients ayant reçu rispéridone 75 mg exclus) ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude :

Motifs des arrêts de traitement	Rispéridone injectable	Olanzapine orale
Réponse insuffisante	9	11
Retrait du consentement	18	7
Non observance	2	8
Evénement indésirable	3	4
Autre	3	8

1 PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (score de 30 à 210). Echelle à 30 items : Sous-échelle des symptômes positifs (7 items, score de 7 à 49), Sous-échelle des symptômes négatifs (7 items, score de 7 à 49), Sous-échelle de psychopathologie générale (16 items, score de 16 à 112). La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 (non présent) à 7 (extrêmement sévère).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : psychose 29% (groupe rispéridone injectable n=238) et 25% (groupe olanzapine orale n=294), insomnie 22% et 14%, dépression 20% et 14%, anxiété 14% et 16%, agitation 10% et 5%. Un événement grave a été rapporté chez 23% et 21% des patients.

Les événements indésirables reliés à des symptômes extra-pyramidaux ont été rapportés par 25% des patients sous rispéridone injectable et 15% des patients sous olanzapine orale.

3.1.3 Rispéridone injectable versus zuclophenthixol

L'étude **Rubio**¹, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité de la rispéridone injectable (25 mg à 75 mg/j) administré toutes les 2 semaines versus zuclophenthixol injectable (5 à 20 mg/j) chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif et un trouble lié à un abus de substance psycho-active selon les critères DSM-IV. Les patients inclus avaient été hospitalisés pour une aggravation de leurs symptômes psychotiques.

Le critère principal d'évaluation était le nombre de tests urinaires de drogues d'abus positifs observés sur 6 mois de traitement. Parmi les critères secondaires, le score total de la PANSS et l'observance à un programme de psychothérapie à 6 mois ont été évalués.

Un total de 115 patients, d'âge moyen 36 ans, a été randomisé en deux groupes : rispéridone injectable (n=57), zuclophenthixol injectable (n=58). Les patients étaient traités par un neuroleptique avant l'inclusion dans l'étude : halopéridol (80%), chlorpromazine (20%). Le score PANSS moyen à l'inclusion était de 94.

Le nombre moyen de tests urinaires positifs par patient pendant la période de traitement a différencié entre les deux groupes : $8,67 \pm 3,0$ dans le groupe rispéridone injectable versus $10,36 \pm 3,1$ dans le groupe zuclophenthixol injectable. Une consommation de substances psycho-actives au cours de l'étude a été observée chez tous les patients. Les scores totaux de la PANSS ont été respectivement de $64,93 \pm 19,9$ pour le groupe rispéridone et de $74,03 \pm 20,9$ pour le groupe zuclophenthixol après 6 mois de traitement. Le pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 20% du score PANSS total a été de 89% sous rispéridone injectable versus 50% sous zuclophenthixol injectable. L'observance au programme de psychothérapie a été qualifiée de bonne (> 75% des sessions prévues) chez 93% versus 68% des patients.

3.2. Données de pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 1/10$) sont : insomnie, anxiété, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, parkinsonisme, dépression et akathisie. Des réactions graves au site d'injection ont été rapportées après commercialisation.

En France, le nombre de journées de traitement par RISPEDALCONSTA entre le 1^{er} mars 2005 et le 31 juillet 2009 est estimée à 20 403 586 en ville et 4 564 798 à l'hôpital. Au cours de cette période, 1080 observations (1835 événements indésirables) dont 398 ont un critère de gravité ont été notifiées au laboratoire.

Des cas de résurgences de délire ou d'aggravations de la symptomatologie psychotique ont été rapportés lors du relai de la rispéridone orale par RISPEDALCONSTA les premiers mois de commercialisation du produit. La possibilité de prolonger la couverture thérapeutique

1 Rubio G, Martinez I, Ponce G et al. Long-Acting Injectable Risperidone Compared With Zuclophenthixol in the Treatment of Schizophrenia With Substance Abuse Comorbidity. Can J Psychiatry 2006 ;51:531-39.

au delà des 3 semaines retenues dans le RCP ou d'administrer de manière temporaire de la rispéridone orale, si besoin, en cours de traitement a été évoquée.

3.3. Conclusion

Les résultats de l'étude ancillaire CGS-ERC de la cohorte générale sur la schizophrénie réalisée à la demande de la DGS concernent l'impact de RCLP sur le taux d'hospitalisation pendant une période de traitement de 12 mois, critère principal de l'étude.

L'utilisation du RCLP versus les autres traitements antipsychotiques a été associée à une baisse du risque d'hospitalisation (risque relatif d'hospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96]).

L'étude ouverte Keks⁵ a comparé l'efficacité de RISPERDALCONSTA versus olanzapine orale chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif. Parmi les 629 patients randomisés, les données de 377 patients (60%) ont été analysées en per protocole : le score PANSS moyen observé dans le groupe rispéridone injectable (n=164) a été non-inférieur à celui observé dans le groupe olanzapine orale (n=213) : 0,2 IC 95% [-2,7 ;3]. Parmi les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à la posologie de 25 ou 50 mg/jour (75 mg/j étant exclue), 37% ont arrêté le traitement à 12 mois.

Dans le groupe rispéridone injectable, un nombre important de patients ont reçu un traitement concomitant par rispéridone orale : 25% des patients dans les 3 premiers mois et 14 à 16% après 3 mois de traitement.

Un antiparkinsonien a été utilisé chez 37% des patients du groupe RISPERDALCONSTA et 18% des patients du groupe olanzapine orale.

L'étude ouverte Rubio¹ a comparé, RISPERDALCONSTA à zuclopenthixol injectable chez des patients ayant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif et un trouble lié à un abus de substances psycho-actives. Les nombres moyens de tests de dépistage d'abus de substance positifs observés sur 6 mois de traitement, critère principal de l'étude, ont différé : 8,67 dans le groupe rispéridone injectable versus 10,36 dans le groupe zuclopenthixol injectable.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

RISPERDALCONSTA est un traitement d'entretien chez les patients adultes schizophrènes stabilisés par antipsychotique oral.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives médicamenteuses sont l'ensemble des antipsychotiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau des psychoses schizophréniques, compte-tenu de la fréquence de ces pathologies, est important.

Les résultats de l'étude post-inscription indiquent un impact positif de RISPERDALCONSTA sur le taux d'hospitalisation pour raisons psychiatriques. Cependant, en l'absence de donnée sur l'utilisation des autres services de santé et sur la morbi-mortalité évitée par RISPERDALCONSTA, par rapport notamment aux autres neuroleptiques atypiques à action prolongée, l'impact de RISPERDALCONSTA sur le système de santé et la morbi-mortalité n'a pu être évalué.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable aux psychoses constitue un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO¹). RISPERDALCONSTA, forme injectable à libération prolongée, représente un outil thérapeutique supplémentaire qui peut être utile dans la prise en charge des patients schizophréniques, mais qui ne représente qu'une réponse partielle en termes de santé publique.

L'intérêt de santé publique de la spécialité RISPERDALCONSTA dans les psychoses, en particulier schizophréniques n'est pas modifié.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données cliniques permettant de situer précisément cette spécialité par rapport aux autres antipsychotiques recommandés dans la prise en charge des patients souffrant de psychose schizophrénique, la Commission maintient l'ASMR IV attribuée le 2 juin 2004 à RISPERDALCONSTA en tant que modalité d'administration susceptible d'améliorer la prise en charge de ces patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3,4,5,6}

Les neuroleptiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, en particulier sur la symptomatologie positive.

Deux tiers à trois quarts des patients souffriront des effets secondaires de ces traitements au cours de leur vie (effets psychiques, effets neurologiques, effets végétatifs, effets endocriniens).

Les antipsychotiques de seconde génération ne sont certes pas dénués d'effets indésirables mais ils peuvent être préconisés en première intention dans le traitement des schizophrénies débutantes principalement en raison du risque moindre d'effets indésirables extra-pyramidaux aigus aux posologies retenues par l'AMM. Les antipsychotiques de première génération restent indiqués chez des patients stabilisés n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.

Quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens).

1 Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

2 National Institute for Clinical Excellence. 2002. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technological Appraisal Guidance N° 43, London, www.nice.org.uk.

3 Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques - Conférence de consensus ANAES, 23-24 janvier 2003.

4 American Psychiatric Association. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Am J Psychiatry 161(Suppl 2):1-114.

5 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2006;7(1):5-40.

6 Dollfus S. Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique. Annales Médico-Psychologiques 167 (2009) 86-92.

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée. La prescription d'une forme d'action prolongée peut être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux seront associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

4.4. Population cible

Selon le Groupe Technique National de Définition des Objectifs de la DGS (rapport du 10/03/03), entre 300 000 et 500 000 personnes adultes souffrent de psychose délirante chronique en France, 200 000 à 250 000 souffrent de schizophrénie.

La population des patients stabilisés par un antipsychotique oral et qui pourraient bénéficier de cette forme à libération prolongée ne peut être précisée.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de 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.

4.5.1 Conditionnement : Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%