



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

RISPERDALORO 0,5 mg, comprimé orodispersible, B/28
RISPERDALORO 1 mg, comprimé orodispersible, B/28
RISPERDALORO 2 mg, comprimé orodispersible, B/28
RISPERDALORO 3 mg, comprimé orodispersible, B/28
RISPERDALORO 4 mg, comprimé orodispersible, B/28
RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable, Flacons de 30 ml

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Rispéridone

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

RISPERDALORO 0,5 et 1 mg, comprimés orodispersibles : 10 mars 2004, 29 juin 2004, 8 novembre 2004, 17 février 2005

RISPERDALORO 2 mg, comprimé orodispersible : 10 mars 2004, 8 novembre 2004, 17 février 2005

RISPERDALORO 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles : 28 février 2005

RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable : 31 juillet 2000, 25 novembre 2002, 5 août 2003 (EIT), 29 juin 2004, 8 novembre 2004, 17 février 2005

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication "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".

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Risperidone

1.2. Originalité

Premier neuroleptique atypique de seconde génération indiqué dans les troubles du comportement chez l'enfant autiste.

1.3. 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.

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.

1.4. Posologie

Dans l'indication : traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

La posologie de RISPERDALORO devra être établie en fonction du poids de l'enfant.

Pour les doses de 0,25 mg, seule la solution buvable est adaptée.

La posologie initiale est de 0,25 mg/jour pour les enfants de moins de 20 kg et de 0,50 mg/jour pour les enfants de poids égal ou supérieur à 20 kg. A partir du 8^{ème} jour de traitement, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 0,5 mg à 1 mg/jour. Après le 16^{ème} jour de traitement, la posologie pourra être augmentée sur une base individuelle en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

A l'exception des situations aiguës (changement environnemental), l'ajustement posologique et le choix des paliers devront se baser sur le comportement de l'enfant. Un délai minimum d'une semaine est nécessaire avant chaque nouveau palier de dose.

En fonction du jugement clinique, une augmentation posologique plus lente peut être nécessaire chez certains patients.

Sur la base des études cliniques disponibles, la posologie maximale recommandée en fonction du poids est de 1 mg à 3 mg par jour et ne devra pas être dépassée sauf en cas de situations exceptionnelles.

RISPERDALORO a démontré son efficacité dans le traitement des troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques sur une durée de 2 mois.

Si une administration prolongée de RISPERDALORO s'avère nécessaire chez des enfants atteints d'autisme, celle-ci devra faire l'objet d'une réévaluation régulière.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	Système nerveux
05	Psycholéptiques
A	Antipsychotiques
X	Autres antipsychotiques
08	Rispéridone

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Phénothiazines

- Lévomépromazine (NOZINAN)
Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (enfant > 3 ans).
- Chlorpromazine (LARGACTIL)
Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité (enfant > 3 ans).
- Propériciazine (NEULEPTIL solutions buvables)
Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité (enfant > 3 ans).
- Cyamémazine (TERCIAN)
Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité (enfant > 6 ans).

Butyrophénones

- Halopéridol (HALDOL)
Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypie), notamment dans le cadre des syndromes autistiques (enfant).

Benzamides

- Tiapride (TIAPRIDAL)
Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité (enfant > 3 ans).
- Sulpiride (DOGMATIL)
Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypie) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (enfant > 6 ans).

Thioxanthènes

- Zuclopenthixol (CLOPIXOL)
États d'agitation psychomotrice au cours des oligophrénies.

Autres Neuroléptiques

- Pimozide (ORAP)
États d'agressivité et comportements automutilateurs chez l'enfant de plus de 6 ans.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études randomisées contrôlées versus placebo réalisées chez l'enfant ont été fournies (RIS-USA-150 et RIS-CAN-23) par le laboratoire.

3.1.1 Etude RIS-USA-150

L'étude de supériorité RIS-USA-150 randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone à celles du placebo dans le traitement des troubles du comportement chez des enfants ayant des troubles autistiques selon les critères DSM-IV¹.

A l'inclusion, les patients, âgés de 5 à 17 ans, avaient un score supérieur ou égal à 18 à la sous-échelle Irritabilité de l'ABC². Le score initial à la CGI-S³ était supérieur ou égal à 4 ; l'âge mental de l'enfant était supérieur à 18 mois.

Les patients ont été randomisés pour une période de traitement en double-aveugle de 8 semaines.

La posologie initiale de rispéridone était de 0,25 à 0,5 mg/j pendant 3 jours. Elle était ensuite augmentée pour atteindre une posologie maximale comprise entre 2,5 et 3,5 mg/j.

Le critère principal d'efficacité comportait la variation, par rapport à l'état initial, du score à la sous-échelle d'irritabilité/agitation/pleurs de l'ABC (évalué par les parents ou auxiliaires de soins) et le pourcentage de répondeurs (score 1 ou 2) à l'échelle de la CGI-C⁴ à 8 semaines.

Parmi les critères secondaires, le pourcentage de répondeurs à la sous-échelle Irritabilité de l'ABC (définis par une amélioration du score supérieure à 25%) et à la CGI-C, l'évolution des scores aux sous-échelles de l'ABC, du score à la CGI-S et à l'échelle de Vineland⁵ ont été évalués.

101 patients (âge médian 8 ans) ont été randomisés : rispéridone (n=49), placebo (n=52).

Le score initial moyen à l'échelle de Vineland était de 40 (20 à 109).

Dans le groupe placebo, 41% des patients présentaient un déficit intellectuel léger ($50 \leq \text{QI} < 70$) et 31% un déficit intellectuel moyen à sévère ($\text{QI} < 49$). Dans le groupe rispéridone, 50% des patients présentaient un déficit intellectuel léger et 19% un déficit intellectuel moyen à sévère.

Le poids initial moyen des patients était de 36 kg. La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,057 mg/kg/jour.

1 DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

2 ABC : Aberrant Behaviour Checklist (Aman MG, 1985) :

5 sous-échelles (58 items, score de 0 à 174) :

- Irritabilité/agitation/pleurs - 15 items, score de 0 à 45
- Léthargie et retrait social - 16 items, score de 0 à 48
- Conduites stéréotypées - 7 items, score de 0 à 21
- Hyperactivité/refus d'obéissance - 16 items, score de 0 à 48
- Discours inapproprié - 4 items, score de 0 à 12

Chaque item est coté de 0 (n'est pas un problème) à 3 (est un problème sévère).

3 CGI-S : Impression clinique globale de sévérité - score de 1 à 7, 4 représente le degré moyen.

4 CGI-C : Impression clinique globale de changement - Score 1 (amélioration importante) à 7 (détérioration importante).

5 Vineland Adaptive Behavior Scale (Sparrow S, 1984).

Les durées moyennes de traitement ont été de 49 jours dans le groupe placebo et de 57 jours dans le groupe rispéridone.

La fréquence des arrêts de traitement a été de 34,6% (18 patients) dans le groupe placebo et de 6,1% (3 patients) dans le groupe rispéridone : réponse insuffisante (12 patients dans le groupe placebo, 2 dans le groupe rispéridone) ; événement indésirable (un patient dans chaque groupe).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Rispéridone	Placebo	Diff. (IC 95%)*	p
ABC Irritabilité	Score initial	26,1 ± 8,35	25,0 ± 7,00	-10,6 (-13,8 ; -7,5)	< 0,001
	Variation	-14,9 ± 10,42	-3,5 ± 8,12		
Répondeurs CGI-C (score 1 ou 2)		75,5%	11,5%	64,0 (49 ; 79)	< 0,001
Répondeurs ABC Irritabilité**/CGI-C		69,4%	11,5%	57,8 (42 ; 73)	< 0,001
Sous-échelles ABC					
Léthargie/retrait social	Score initial	16,5 ± 8,36	15,6 ± 8,86	-3,2 (-5,6 ; -0,8)	0,009
	Variation	-7,7 ± 7,57	-4,0 ± 7,54		
Conduites stéréotypées	Score initial	10,7 ± 4,85	8,7 ± 4,49	-2,5 (-3,9 ; -1,1)	< 0,001
	Variation	-4,9 ± 4,25	-1,6 ± 3,92		
Hyperactivité/refus d'obéissance	Score initial	31,9 ± 9,75	31,6 ± 9,41	-10,4 (-13,8 ; -7,1)	< 0,001
	Variation	-14,9 ± 10,17	-4,3 ± 9,28		
Discours inapproprié	Score initial	4,9 ± 4,08	6,4 ± 3,66	-1,8 (-2,7 ; -0,9)	< 0,001
	Variation	-1,8 ± 2,80	-0,6 ± 2,74		
CGI-S	Score initial	5,1 ± 0,72	5,1 ± 0,67	-0,5 (-0,9 ; -0,2)	0,002
	Variation	-0,8 ± 1,06	-0,3 ± 0,73		
Vineland Maladaptive Behavior I et II	Score initial	32,6 ± 12,10	33,5 ± 8,34	-9,3 (-12,8 ; -5,8)	< 0,001
	Variation	-12,0 ± 11,88	-4,0 ± 9,88		

* Ajustement sur la valeur initiale

** Diminution d'au moins 25% du score initial

46 patients dans le groupe placebo et 48 patients dans le groupe rispéridone ont eu au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquents sous rispéridone que sous placebo : augmentation de l'appétit (34 patients vs 14), somnolence (31 patients vs 16), fatigue (30 patients vs 10), constipation (15 patients vs 6), hypersalivation (13 patients vs 4) vomissements (16 patients vs 11). Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 16 patients sous rispéridone et 6 patients sous placebo.

La prise de poids moyenne a été de 0,7 kg sous placebo et de 2,7 kg sous rispéridone.

Conclusion

Après 8 semaines de traitement, la variation des scores à la sous-échelle Irritabilité de l'ABC observée sous rispéridone a été supérieure à celle observée sous placebo (-15 versus -4). Le pourcentage de répondeurs, définis à l'aide des scores à la sous échelle d'Irritabilité et à l'échelle CGI-C a été supérieur dans le groupe rispéridone (69% versus 11,5%).

3.1.2 Etude RIS-CAN-23

L'étude de supériorité RIS-CAN-23 randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone à celles du placebo dans le traitement des troubles du comportement chez des enfants ayant un trouble autistique ou un autre trouble envahissant du développement selon les critères DSM-IV¹.

A l'inclusion, les patients, âgés de 5 à 12 ans, avaient un score à la CARS² supérieur ou égal à 30.

Les patients ont été randomisés pour une période de traitement en double-aveugle de 8 semaines.

La posologie initiale de rispéridone était de 0,01 mg/kg/j pendant 2 jours. A J3, elle était augmentée pour atteindre la posologie de 0,02 mg/kg/j. La posologie était ensuite adaptée à la réponse au traitement. La posologie maximale autorisée était de 0,06 mg/kg/j.

Le critère principal d'efficacité était la variation par rapport à l'état initial du score à la sous-échelle d'irritabilité/agitation/pleurs de l'ABC (évalué par les parents ou les auxiliaires de soins) à 8 semaines.

Parmi les critères secondaires, les variations des scores aux sous-échelles de l'ABC, le pourcentage de répondeurs à la CGI-C (score 1 ou 2), l'évolution du score à l'échelle N-CBRF³ des conduites à problèmes (version parentale) ont été évalués.

79 patients (âge médian 7 ans) ont été randomisés : placebo (n=39), rispéridone (n=40).

70% des patients présentaient un syndrome autistique. A l'inclusion, le score initial moyen CARS était de 39. 54% des patients du groupe placebo et 57,5% du groupe rispéridone avaient un score ≥ 37 . Le score initial moyen à l'échelle de Vineland était de 49 (19 à 96).

Dans le groupe placebo, 23% des patients présentaient un déficit intellectuel léger ($50 \leq \text{QI} < 70$) et 34% un déficit intellectuel moyen à sévère ($\text{QI} \leq 49$). Dans le groupe rispéridone, 39% des patients présentaient un déficit intellectuel léger et 32% un déficit intellectuel moyen à sévère.

Le poids initial moyen des patients était de 29 kg. La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,04 mg/kg/jour. Les durées moyennes de traitement ont été de 50 jours dans le groupe placebo et de 53 jours dans le groupe rispéridone.

Cinq patients sous placebo et deux patients sous rispéridone ont arrêté prématurément le traitement : réponse insuffisante (2 patients sous placebo, 1 patient sous rispéridone) ; événement indésirable (un patient dans chaque groupe).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

1 DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

2 Childhood Autism Rating Scale - score de 15 à 60.

3 N-CBRF : Nisonger Child Behaviour Rating Form (Tassé MJ, 1996)

2 sous-échelles :

- Comportement à problèmes comportant 60 items (6 sections : Conduites à problèmes, Insécurité/anxiété, Hyperactivité, automutilation/stéréotypie, Isolement/rituel, Hypersensibilité)
- Adaptation sociale comportant 10 items (2 sections : Obéissant/calme, Adapté/social)

Chaque item est évalué par un score 0 (ne survient pas ou n'est pas un problème) à 3 (survient souvent ou est un problème sévère).

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Risperidone	Placebo	Diff. (IC 95%)*	p
ABC Irritabilité	Score initial	18,9 ± 8,84	21,2 ± 9,74	-6,3 (-9,4 ; -3,2)	< 0,001
	Variation	-12,1 ± 5,81	-6,5 ± 8,41		
Répondeurs CGI-C (score 1 ou 2)		54%	18%	36%	< 0,001
Répondeurs ABC **		69,2%	39,5%	29,7	0,01
Sous-échelles ABC					
Léthargie/retrait social	Score initial	13,7 ± 6,95	14,3 ± 8,16	-3,3 (-5,8 ; -0,8)	0,01
	Variation	-8,6 ± 5,87	-5,7 ± 6,93		
Conduites stéréotypées	Score initial	7,9 ± 5,03	8,1 ± 5,61	-1,9 (-3,6 ; -0,2)	< 0,03
	Variation	-4,3 ± 3,78	-2,4 ± 3,96		
Hyperactivité/refus d'obéissance	Score initial	27,3 ± 9,73	30,9 ± 8,76	-8,1 (-12,0 ; -4,2)	< 0,001
	Variation	-14,9 ± 6,74	-7,4 ± 9,67		
Discours inapproprié	Score initial	4,6 ± 3,42	4,8 ± 3,68	-1,3 (-2,3 ; -0,2)	0,016
	Variation	-2,6 ± 2,55	-1,6 ± 3,04		
N-CBRF Comportement à problèmes					
Conduites à problèmes	Score initial	16,8 ± 9,38	23,3 ± 11,96	-6,2 (-9,9 ; -2,5)	0,001
	Variation	-10,4 ± 7,44	-6,6 ± 9,45		
Insécurité/anxiété	Score initial	8,7 ± 8,10	10,6 ± 7,55	-2,1 (-4,2 ; -0,1)	0,039
	Variation	-4,6 ± 6,52	-3,5 ± 5,48		
Hyperactivité	Score initial	17,2 ± 5,83	18,9 ± 5,29	-2,8 (-5,4 ; -0,2)	0,035
	Variation	-8,1 ± 4,55	-5,6 ± 6,62		
Automutilation/stéréotypie	Score initial	4,2 ± 4,19	3,5 ± 4,24	-0,8 (-1,9 ; 0,2)	ns
	Variation	-2,6 ± 3,31	-1,3 ± 2,80		
Isolement/rituel	Score initial	7,5 ± 4,12	8,2 ± 4,53	-1,5 (-3,1 ; 0,0)	ns
	Variation	-4,8 ± 3,85	-3,6 ± 4,57		
Hypersensibilité	Score initial	6,9 ± 3,40	7,4 ± 3,52	-1,2 (-2,3 ; -0,1)	0,038
	Variation	-3,8 ± 2,76	-2,7 ± 3,22		
N-CBRF Adaptation sociale					
Obéissant/calme	Score initial	7,1 ± 2,56	6,3 ± 2,34	-1,4 (0,1 ; 2,7)	0,036
	Variation	1,5 ± 3,08	-0,5 ± 2,76		
Adapté/social	Score initial	4,1 ± 2,13	3,9 ± 1,94	0,7 (-0,2 ; 1,5)	ns
	Variation	-1,2 ± 2,13	0,5 ± 2,10		

* Ajustement sur la valeur initiale

** Diminution d'au moins 50% du score initial à au moins 2 des 5 sous-échelles ABC (en l'absence d'augmentation de score supérieur à 10% pour l'une des autres sous-échelles)

31 patients dans le groupe placebo et 40 patients dans le groupe rispéridone ont eu au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquents sous rispéridone que sous placebo : somnolence (29 patients vs 3), apathie (5 patients vs 0), augmentation de l'appétit (9 patients vs 4), infection des voies respiratoires supérieures (15 patients vs 6). Les réactions agressives ont été plus fréquentes dans le groupe placebo (8 patients vs 3).

Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 11 patients sous rispéridone et 5 patients sous placebo.

La prise de poids moyenne a été de 1,0 kg sous placebo et de 2,7 kg sous rispéridone.

Conclusion

Après 8 semaines de traitement, la variation des scores à la sous-échelle d'Irritabilité de l'ABC observée sous rispéridone a été supérieure à celle observée sous placebo (-11 versus -5). Le pourcentage de répondeurs évalués à l'aide de l'échelle CGI-C a été supérieur dans le groupe rispéridone (54% versus 18%).

3.1.3 Etude RIS-USA-150 - extension

Soixante trois patients ayant participé à l'étude RIS-USA-150 ont été suivis en ouvert sous rispéridone pendant 4 mois.

Les patients inclus dans cette deuxième période de l'étude étaient :

- des patients du groupe rispéridone ayant répondu au traitement (n=33/34)
- des patients non-répondeurs du groupe placebo (n=37/46), ayant répondu à une phase ouverte de 8 semaines de traitement par rispéridone (n=30)

57 patients (90,5%) ont eu un événement indésirable au cours de cette période. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : toux (19 patients), augmentation de l'appétit (18), somnolence (16), incontinence urinaire (16), rhinite (15). Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 9 patients.

A la fin de cette période ouverte, les patients ayant maintenu une réponse clinique (définie à l'aide de la sous-échelle Irritabilité et de l'échelle CGI-C) ont été re-randomisés (39/63 patients) pour une période double-aveugle de 8 semaines : rispéridone (n=19) ou placebo (n=20). Le traitement par rispéridone a été progressivement arrêté dans les 3 premières semaines dans le groupe placebo.

Le critère principal d'efficacité de cette troisième phase de l'étude était le pourcentage de patients présentant une aggravation des symptômes évaluée à l'aide de l'échelle CGI-C (score 6 ou 7) ou de la sous-échelle Irritabilité de l'ABC (augmentation du score d'au moins 25 %).

La posologie moyenne de rispéridone a été de 2 mg/jour. La durée moyenne de traitement a été de 42,5 jours.

Deux patients sous rispéridone et 11 patients sous placebo ont présenté une aggravation des symptômes.

15 patients sous placebo ont arrêté prématurément le traitement : réponse insuffisante (5), aggravation des symptômes (7). 9 patients sous rispéridone ont arrêté prématurément le traitement : réponse insuffisante (5), aggravation des symptômes (3).

17 patients sous placebo et 18 patients sous rispéridone ont eu un événement indésirable au cours de cette période. Somnolence (7 vs 1), fatigue (6 vs 1) et hypersalivation (4 vs 0) ont été plus fréquents sous rispéridone. Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 4 patients sous rispéridone et 3 patients sous placebo.

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques présentées, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous rispéridone ont été : augmentation de l'appétit, somnolence et prise de poids. Des symptômes extra-pyramidaux (tremblements, hypertonie, dyskinésie, troubles extra-pyramidaux) ont été observés chez 10 à 30% des patients.

Parmi les effets indésirables rapportés lors des premières semaines de traitement, une somnolence a été observée chez plus de 60% des patients.

3.3. Conclusion

L'efficacité du traitement par rispéridone a été évaluée versus placebo pendant une période de 8 semaines dans le traitement de troubles du comportement non spécifiques chez des enfants autistes. Les variations des scores à la sous-échelle Irritabilité de l'ABC observées sous rispéridone ont été supérieures à celles observées sous placebo. De même, les variations de scores des quatre autres sous-échelles de l'ABC ont différencié entre les deux traitements. Ces différences semblent plus pertinentes concernant les items "irritabilité" et "hyperactivité/refus d'obéissance".

Les données de tolérance recueillies ont montré les effets indésirables habituellement décrits sous rispéridone : somnolence, fatigue, symptômes extrapyramidaux, prise de poids.

La tolérance de la rispéridone notamment sur la croissance et la puberté des enfants qui nécessiteraient un traitement prolongé n'a pas été étudiée.

L'absence d'études comparatives versus d'autres neuroleptiques utilisées dans les troubles du comportement chez l'enfant fait défaut.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les caractéristiques essentielles du trouble autistique sont un développement nettement anormal ou déficient de l'interaction sociale et de la communication et un répertoire considérablement restreint d'activité et d'intérêts. Les manifestations du trouble varient largement selon le stade de développement et l'âge chronologique du sujet.¹

Le trouble autistique peut être associé à une variété de symptômes comportementaux tels que : hyperactivité, déficit attentionnel, impulsivité, agressivité, comportements d'automutilation et, surtout chez les plus jeunes, crises de colère. Ces troubles du comportement peuvent être un handicap majeur pour l'insertion institutionnelle, familiale et sociale de l'enfant.

Les spécialités Risperdaloro, comprimés orodispersibles et Risperdal, solution buvable entrent dans le cadre de traitements symptomatiques de comportements inappropriés observés chez l'enfant autiste.

Compte tenu du manque de données sur le développement cognitif des enfants traités par la rispéridone et sur la tolérance à long terme de ce neuroleptique chez les enfants nécessitant des traitements prolongés, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans l'indication est modéré.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

La gravité de l'association du trouble autistique à des troubles du comportement chez l'enfant de 5 à 11 ans est particulièrement importante pour l'enfant et son entourage. Le fardeau représenté par ces troubles du comportement est cependant modéré compte tenu de la prévalence faible de l'autisme.

Il existe un besoin thérapeutique dans la mesure où les neuroleptiques sont actuellement utilisés sans qu'ils aient été suffisamment étudiés chez les enfants dans cette indication.

¹ DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

RISPERDALORO et RISPERDAL solution buvable n'ont pas d'impact attendu sur la mortalité, mais un impact attendu quantitativement modéré sur la morbidité et la qualité de vie des enfants atteints et de leur entourage.

On peut également s'attendre à un impact probablement favorable sur l'organisation des soins.

La transposabilité est douteuse dans la mesure où l'on peut s'attendre à une perte d'effet en pratique réelle du fait d'échappement lors de traitement de longue durée. De plus, les données disponibles concernant la tolérance au long cours chez l'enfant sont insuffisantes.

En conséquence, il est attendu pour les spécialités RISPERDALORO et RISPERDAL solution buvable un intérêt de santé publique de niveau modéré.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans un contexte d'insuffisance d'évaluation des neuroleptiques utilisés chez l'enfant, Risperdal apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la prise en charge des troubles sévères du comportement observés chez l'enfant autiste.

La Commission constate l'absence d'études comparatives évaluant notamment le développement cognitif des enfants autistes sous rispéridone et la tolérance à long terme de ce neuroleptique chez ces enfants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de l'enfant autiste associe des soins psychologiques, éducatifs, pédagogiques, et parfois des traitements médicamenteux.

Les symptômes comportementaux tels que l'hyperactivité, l'impulsivité, l'agressivité, les stéréotypies sont un motif fréquent de prescription de psychotropes.

La rispéridone a été évaluée dans le traitement de ce type de comportement chez l'enfant de 5 à 11 ans présentant un trouble autistique.

Sa prescription doit faire l'objet de réévaluations fréquentes du rapport bénéfice/risque par le spécialiste (psychiatre, pédopsychiatre) dans la poursuite du traitement pour chaque enfant.

Son utilisation prolongée chez l'enfant doit être réservée aux troubles sévères du comportement compte tenu du manque de données concernant les effets neurologiques, endocriniens et cognitifs à long terme de ce médicament.

4.4. Population cible

La prévalence des troubles autistiques varie, en fonction des critères utilisés, entre 5 et 10 pour 10 000 enfants et adolescents.

L'extrapolation de ces données de prévalence à la population française permet d'estimer le nombre d'enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un syndrome autistique entre 2500 et 5000.

Selon avis d'expert, les troubles du comportement tels que hyperactivité motrice, agressivité, difficultés attentionnelles, stéréotypies motrices importantes et automutilations sont présents à des degrés divers chez deux tiers des patients autistes ; environ un quart des enfants autistes justifierait d'un traitement médicamenteux à visée psychocomportementale.

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 "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".

La Commission de la Transparence demande au laboratoire de réaliser une étude de suivi des enfants traités par RISPERDALORO et RISPERDAL solution buvable. L'objectif de cette étude est, en particulier, d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et à long terme, l'impact de la rispéridone sur la prise en charge non médicamenteuse de ces enfants.

Il conviendrait notamment de décrire :

- les caractéristiques des enfants traités (niveau de sévérité de la maladie, indications thérapeutiques..), leur évolution en termes de signes et symptômes cliniques, de scolarisation, de participation aux activités (selon avis de l'entourage familial et/ou du centre de soins), de réinsertion sociale et de ressenti par le patient ou ses proches (entourage familial et/ou du centre de soins).
- les modalités d'utilisation de RISPERDALORO et RISPERDAL solution buvable : posologies, durées de traitement, arrêts prématurés et motifs d'arrêts (avec documentation des effets indésirables).

4.5.1 Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication "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".

4.5.2 Taux de remboursement : 65%