

AVIS DE LA COMMISSION

5 janvier 2005

RISPERDAL 0,5 mg, comprimé orodispersible

B/28

RISPERDAL 1 mg, comprimé orodispersible

B/28

RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable

Flacons de 30 ml

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Risperidone

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

RISPERDAL 0,5 et 1 mg, comprimés orodispersibles : 10 mars 2004, 29 juin 2004, 8 novembre 2004.

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

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.

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

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

1.4. Posologie

Dans l'indication : Enfants âgés de 5 à 11 ans, présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement

Poids < 50 kg

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

Une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,25 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,25 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour.

Poids ≥ 50 kg

Une posologie initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,5 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,5 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 1,5 mg une fois par jour.

Comme pour tout traitement symptomatique, si une administration prolongée de Risperdal s'avère nécessaire, celle-ci doit faire l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun neuroleptique atypique de seconde génération n'est indiqué dans les troubles du comportement chez l'enfant.

2.3. 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)
Etats d'agitation psychomotrice au cours des oligophrénies

Autres Neuroleptiques

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études comparatives randomisées réalisées chez l'enfant ont été présentées (RIS-USA-93 et RIS-CAN-19).

3.1.1 Etudes comparatives rispéridone versus placebo

Deux études (RIS-USA-93 et RIS-CAN-19) de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont 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 retard mental léger à moyen ou un fonctionnement intellectuel limite selon les critères DSM-IV¹.

A l'inclusion, les patients, âgés de 5 à 12 ans, présentaient un trouble des conduites, un trouble oppositionnel avec provocation ou un trouble du comportement perturbateur non spécifié selon les critères DSM-IV.

Le score initial à la sous-échelle N-CBRF² des conduites à problèmes (version parentale) était supérieur ou égal à 24. Le score initial de l'échelle du comportement adaptatif de Vineland³ était inférieur ou égal à 84.

Les patients qui présentaient un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité associée aux troubles du comportement étaient éligibles.

Les patients présentaient un déficit intellectuel léger à moyen ($35 < \text{QI} < 70$) ou un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$).

Après une période de wash-out d'une semaine sous placebo, les patients étaient randomisés pour une période de traitement en double-aveugle de 6 semaines : rispéridone (1 mg à 3 mg/j) ou placebo.

La posologie initiale de rispéridone était de 0,01 mg/kg/j pendant 2 jours. Elle était ensuite augmentée pour atteindre une dose comprise entre 0,02 et 0,06 mg/kg/j.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score de la sous-échelle N-CBRF des conduites à problèmes à 6 semaines.

Les critères secondaires étaient les variations des scores de la sous-échelle N-CBRF de l'adaptation sociale, des échelles ABC⁴, BPI⁵, CGI-C⁶ et de l'échelle visuelle analogique du symptôme le plus handicapant.

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

2 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).

3 Echelle de Vineland (Vineland Social Maturity Scale) : échelle de comportement adaptatif (117 questions)

4 ABC : Aberrant Behaviour Checklist

5 sous-échelles : irritabilité/agitation/pleurs, léthargie/retrait social, conduites stéréotypées, hyperactivité/refus d'obéissance et discours inapproprié - 58 items - chaque item est coté de 0 à 3

5 BPI : Behaviour Problems Inventory - 29 items

Chaque item est coté de 0 à 6 (automutilation, agression/destruction, comportements stéréotypés)

6 CGI-C : Clinical Global Impression - Amélioration clinique globale de changement

Score 1 à 7, 4 représente le degré moyen

Les traitements concomitants par psychostimulants et thérapies comportementales étaient autorisés. 37% des patients randomisés ont reçu des psychostimulants.

Dans l'étude RIS-USA-93, 119 patients (âge médian : 8 à 9 ans) ont été randomisés.

Dans le groupe placebo, 44% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$). 35% des patients présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < \text{QI} < 70$) et 21% un déficit intellectuel moyen ($35 < \text{QI} < 55$). Dans le groupe rispéridone, 58% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$). 29% des patients présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < \text{QI} < 70$) et 13% un déficit intellectuel moyen ($35 < \text{QI} < 55$).

La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,034 mg/kg/jour.

Les durées moyennes de traitement ont été de 35,6 jours dans le groupe placebo et de 36,1 jours dans le groupe rispéridone.

Quarante-quatre patients ont terminé la période double aveugle dans chacun des deux groupes de traitement.

La fréquence des arrêts de traitement a été de 30,2% dans le groupe placebo et de 21,8% dans le groupe rispéridone : réponse insuffisante (23,8% dans le groupe placebo, 7,3% dans le groupe rispéridone) ; événement indésirable sous rispéridone dans deux cas (somnolence et dyspepsie).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne $\pm$ écart type)		Rispéridone (n=52)	Placebo (n=63)	p
Comportement à problèmes*				
Conduites à problèmes	Score initial	32,9 $\pm$ 1,08	34,5 $\pm$ 0,88	
	Variation	-15,2 $\pm$ 1,48	-6,2 $\pm$ 1,41	< 0,001
	Répondeurs**	51,0%	15,9%	< 0,001
Insécurité/anxiété	Score initial	18,4 $\pm$ 1,19	16,9 $\pm$ 1,10	
	Variation	-8,4 $\pm$ 0,92	-3,0 $\pm$ 0,99	< 0,001
Hyperactivité	Score initial	19,3 $\pm$ 0,73	18,7 $\pm$ 0,70	
	Variation	-6,3 $\pm$ 0,77	-2,7 $\pm$ 0,66	< 0,001
Automutilation/stéréotypie	Score initial	3,0 $\pm$ 0,53	3,1 $\pm$ 0,55	
	Variation	-2,1 $\pm$ 0,51	-1,0 $\pm$ 0,43	< 0,02
Isolement/rituel	Score initial	6,2 $\pm$ 0,64	5,8 $\pm$ 0,62	
	Variation	-3,2 $\pm$ 0,52	-1,6 $\pm$ 0,45	< 0,02
Hypersensibilité	Score initial	8,9 $\pm$ 0,43	7,7 $\pm$ 0,43	
	Variation	-3,5 $\pm$ 0,57	-1,2 $\pm$ 0,39	< 0,002
Adaptation sociale*				
Obéissant/calme	Score initial	4,9 $\pm$ 0,37	4,6 $\pm$ 0,35	
	Variation	-2,7 $\pm$ 0,49	-0,7 $\pm$ 0,39	< 0,001
Adapté/social	Score initial	3,7 $\pm$ 0,27	3,6 $\pm$ 0,25	
	Variation	-1,6 $\pm$ 0,34	-0,1 $\pm$ 0,27	< 0,001

* N-CBRF sous-échelle

** diminution d'au moins 50% du score initial

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Risperidone (n=52)	Placebo (n=63)	p
ABC	Score initial Variation	78,5 ± 3,53 -32,6 ± 3,82	78,0 ± 3,78 -13,1 ± 3,63	< 0,001
BPI	Score initial Variation	32,6 ± 3,07 -12,0 ± 2,35	29,4 ± 2,58 -6,3 ± 2,05	ns
EVA***	Score initial Variation	83,6 ± 2,62 -38,3 ± 4,02	82,8 ± 2,20 -16,4 ± 4,04	< 0,001
CGI-C - Pourcentage de patients améliorés ou très améliorés		53,9	7,9	< 0,001

*** EVA du symptôme le plus handicapant

44 patients dans le groupe placebo et 54 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 (28 patients vs 6), céphalées (16 patients vs 9), vomissements (11 patients vs 4), dyspepsie (8 patients vs 4), augmentation de l'appétit (6 patients vs 4), prise de poids (8 patients vs 1), rhinite (6 patients vs 3), hyperprolactinémie (7 patients vs 1). Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 2 patients sous rispéridone.

La prise de poids moyenne a été de 0,9 kg sous placebo et de 2,2 kg sous rispéridone.

Conclusion

Après 6 semaines de traitement, la variation des scores de la sous-échelle NCBRF des conduites à problèmes observée sous rispéridone (-15,2) a été supérieure à celle observée sous placebo (-6,2). Le pourcentage de répondeurs a été supérieur dans le groupe rispéridone (51,0% versus 15,9%). La variation des scores de l'échelle ABC observée sous rispéridone (-32,6) a été supérieure à celle observée sous placebo (-13,1).

Dans l'étude RIS-CAN-19, 133 patients (âge médian 9 ans) ont été randomisés.

Dans le groupe placebo, 40,4% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$). 47,4% présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < \text{QI} < 70$) et 12,3% un déficit intellectuel moyen ($35 < \text{QI} < 55$). Dans le groupe rispéridone, 56,6% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$). 28,3% présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < \text{QI} < 70$) et 15,1% un déficit intellectuel moyen ($35 < \text{QI} < 55$).

La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,033 mg/kg/jour.

Les durées moyennes de traitement ont été de 36,2 jours dans le groupe placebo et de 39,8 dans le groupe rispéridone.

Trente huit patients ont terminé la période de double aveugle dans le groupe placebo, 47 dans le groupe rispéridone.

La fréquence des arrêts de traitement a été de 33,3% dans le groupe placebo et de 11,3% dans le groupe rispéridone : réponse insuffisante (33,3% dans le groupe placebo, 3,8% dans le groupe rispéridone).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Risperidone (n=53)	Placebo (n=57)	p
Comportement à problèmes*				
Conduites à problèmes	Score initial	33,4 ± 0,86	32,6 ± 0,83	< 0,001
	Variation	-15,9 ± 1,48	-6,8 ± 1,49	
	Répondeurs**	55,8%	28,1%	
Insécurité/anxiété	Score initial	19,4 ± 1,09	15,9 ± 1,07	< 0,001
	Variation	-9,6 ± 1,05	-2,9 ± 0,91	
Hyperactivité	Score initial	19,6 ± 0,74	17,2 ± 0,68	< 0,01
	Variation	-7,9 ± 0,93	-3,7 ± 0,83	
Automutilation/stéréotypie	Score initial	2,7 ± 0,50	2,0 ± 0,40	< 0,05
	Variation	-2,0 ± 0,47	-0,6 ± 0,39	
Isolement/rituel	Score initial	6,7 ± 0,54	5,5 ± 0,54	< 0,01
	Variation	-4,1 ± 0,55	-1,7 ± 0,51	
Hypersensibilité	Score initial	8,8 ± 0,50	7,6 ± 0,39	ns
	Variation	-3,4 ± 0,51	-2,3 ± 0,53	
Adaptation sociale*				
Obéissant/calme	Score initial	5,3 ± 0,45	4,9 ± 0,39	< 0,05
	Variation	2,3 ± 0,64	0,8 ± 0,49	
Adapté/social	Score initial	4,3 ± 0,30	3,9 ± 0,26	< 0,01
	Variation	1,6 ± 0,41	0,3 ± 0,35	
ABC	Score initial	77,4 ± 3,93	65,3 ± 3,12	< 0,001
	Variation	-38,6 ± 4,00	-13,0 ± 3,41	
BPI	Score initial	25,5 ± 2,62	24,8 ± 2,18	0,003
	Variation	-12,0 ± 2,14	-5,0 ± 1,70	
EVA***	Score initial	79,6 ± 2,97	77,7 ± 2,51	0,011
	Variation	-29,8 ± 5,07	-13,2 ± 3,73	
CGI-C - % de patients améliorés ou très améliorés		34,0	10,5	0,003

* N-CBRF sous-échelle

** diminution du score initial 50%

*** EVA du symptôme le plus handicapant

42 patients dans le groupe placebo et 46 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 (22 patients vs 8), céphalées (9 patients vs 4), augmentation de l'appétit (8 patients vs 2), dyspepsie (8 patients vs 4), incontinence urinaire (7 patients vs 3), hyperprolactinémie (6 patients vs 0), hypersalivation (6 patients vs 1), prise de poids (4 patients vs 0). Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 3 patients sous placebo et 7 patients sous rispéridone.

La prise de poids moyenne a été de 0,2 kg dans le groupe placebo et de 2,2 kg dans le groupe rispéridone.

Conclusion

Après 6 semaines de traitement, la variation des scores de la sous-échelle N-CBRF des conduites à problèmes observée sous rispéridone a été supérieure à celle observée sous

placebo (-15,9 versus -6,8). Le pourcentage de répondeurs a été supérieur dans le groupe rispéridone (55,8% versus 28,1%). Les variations des scores de l'échelle ABC et de l'échelle BPI ont été supérieures sous rispéridone.

3.2. Tolérance

Dans les études versus placebo de 6 semaines, les effets indésirables les plus fréquents sous rispéridone ont été : somnolence (48% sous rispéridone vs 12% sous placebo), céphalées (24% vs 11%), dyspepsie (15% vs 7%), augmentation de l'appétit (13% vs 5%), hyperprolactinémie (12% vs 1%), prise de poids (11% vs 1%). Des symptômes extrapyramidaux ont été observés sous rispéridone (9 patients vs 3 patients sous placebo).

Deux études ouvertes à long terme ont été présentées :

Etude RIS-INT-41

319 enfants (âge médian 10 ans) ayant un retard mental léger à moyen ou un fonctionnement intellectuel limite ayant un diagnostic de troubles des conduites, un trouble oppositionnel avec provocation ou un trouble du comportement perturbateur non spécifié selon les critères DSM-IV ont été suivis en ouvert 12 mois.

34,7% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < \text{QI} < 85$). 44,5% présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < \text{QI} < 70$) et 20,8% un déficit intellectuel moyen ($35 < \text{QI} < 55$).

Le score initial moyen à la sous-échelle N-CBRF des conduites à problèmes était de $32,7 \pm 0,4$ (n=308). Le score initial moyen à l'échelle ABC était de $38,0 \pm 1,7$ (n=291).

La posologie de rispéridone était comprise entre 0,02 et 0,06 mg/kg/j.
Les traitements concomitants par psychostimulants étaient autorisés.

59 patients ont arrêté prématurément le traitement : 22 patients pour événement indésirable (5 arrêts pour symptômes extrapyramidaux), 9 patients pour réponse insuffisante.

La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,021 mg/kg/jour. La durée moyenne de traitement a été de 261 jours.

288 patients (90,3%) ont eu un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents sous rispéridone ont été : somnolence (28,2%), rhinite (24,5%), céphalées (17,2%), pharyngite (17,2%), hyperprolactinémie (15,7%) et prise de poids (15,4%).

La prise moyenne de poids a été de 6,3 kg ; la prise de poids attendue sur un an chez ces enfants était de 4,1 kg (National Centre of Health Statistics).

Les prolactinémies moyennes ont été de 18,2 ng/ml chez les garçons et de 27,6 ng/ml chez les filles. 18% des patients ont développé une hyperprolactinémie. 24 cas de gynécomastie ont été rapportés.

Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez 22,3% des patients (sévéres chez 7 patients). Deux patients ont eu une dyskinésie tardive réversible.

Après 12 mois de traitement, les scores N-CBRF de 319 patients et les scores ABC de 291 patients ont été analysés :

Paramètres d'efficacité (moyenne $\pm$ écart type)	Variation	Score final
Comportement à problèmes*		
Conduites à problèmes	-15,2 $\pm$ 0,7	17,0 $\pm$ 0,6
Insécurité/anxiété	-5,4 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,4
Hyperactivité	-7,0 $\pm$ 0,4	11,2 $\pm$ 0,4
Automutilation/stéréotypie	-1,1 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2
Isolement/rituel	-1,6 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2
Hypersensibilité	-2,1 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2
Adaptation sociale*		
Obéissant/calme	3,2 $\pm$ 0,2	8,5 $\pm$ 0,2
Adapté/social	2,0 $\pm$ 0,2	6,5 $\pm$ 0,1
ABC (n=291)	-28,2 $\pm$ 1,8	38,0 $\pm$ 1,7

* N-CBRF sous-échelle

conclusion

Une somnolence a été observée chez 28% des patients. Des symptômes extra-pyramidaux ont été rapportés chez 22% des patients. 18% des patients ont développé une hyperprolactinémie.

Etude RIS-USA-97 :

107 patients (âge médian 8 ans) ayant participé à l'étude RIS -USA-93 au moins deux semaines ont été suivis en ouvert 48 semaines.

51% des patients présentaient un fonctionnement intellectuel limite ($70 < QI < 85$). 36% présentaient un déficit intellectuel léger ($55 < QI < 70$) et 20% un déficit intellectuel moyen ($35 < QI < 55$).

La posologie initiale de rispéridone était de 0,01 mg/kg/j pendant 2 jours. Elle était ensuite augmentée pour atteindre une posologie comprise entre 0,02 mg/kg/j et 0,06 mg/kg/j.

La posologie moyenne de rispéridone a été de 0,041 mg/kg/jour. La durée moyenne de traitement a été de 240 jours. 48,5% des patients ont reçu des traitements concomitants par psychostimulants (méthylphénidate chez 30,8% des patients).

57 patients (53%) ont arrêté prématurément le traitement. 11 patients ont arrêté pour réponse insuffisante. 11 patients ont arrêté pour événement indésirable : augmentation du poids (n=4), dépression (n=3), tentative de suicide (n=2), anxiété (n=1), dystonie (n=1), céphalée (n=1), labilité émotionnelle (n=1) et trouble extrapyramidal (n=1).

97 patients (90,7%) ont eu un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents sous rispéridone ont été : céphalées (32,7%), somnolence (32,7%), rhinite (28,0%) et prise de poids (20,6%). Une augmentation de l'appétit a été rapportée chez 10 patients (9,3%). Des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 17 patients (16%).

La prise moyenne de poids a été de 5,5 kg ; la prise de poids attendue sur un an chez ces enfants était de 4,89 kg (National Centre of Health Statistics).

L'augmentation maximale de la prolactinémie a été de 27,9 ng/ml chez les garçons (limite de la normale : 18 ng/ml) et de 23,9 ng/ml chez les filles (limite de la normale : 30 ng/ml). Vingt-

quatre patients ont développé une hyperprolactinémie. Une gynécomastie transitoire a été rapportée chez un patient.

Les scores N-CBRF ont été analysés chez 104 patients : 57 patients avaient reçu du placebo au cours de l'étude RIS-USA-93, 47 avaient reçu de la rispéridone.

Après 12 mois de traitement, les variations moyennes des scores à la sous -échelle N-CBRF ont été :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Placebo/rispéridone n=57	Rispéridone/rispéridone n=47
Comportement à problèmes*			
Conduites à problèmes	Score initial	27,7 ± 1,54	17,3 ± 1,66
	Variation	-7,5 ± 1,54	0,63 ± 1,63
Insécurité/anxiété	Score initial	13,0 ± 1,10 (n=56)	9,9 ± 1,03
	Variation	-2,1 ± 1,03	1,4 ± 0,87
Hyperactivité	Score initial	15,8 ± 0,84	13,3 ± 0,90
	Variation	-3,6 ± 0,79	-0,5 ± 0,68
Automutilation/stéréotypie	Score initial	1,9 ± 0,46 (n=56)	1,0 ± 0,32
	Variation	-0,8 ± 0,46	0,4 ± 0,40
Isolement/rituel	Score initial	3,9 ± 0,61	2,7 ± 0,44
	Variation	-0,5 ± 0,54	0,4 ± 0,40
Hypersensibilité	Score initial	6,6 ± 0,52	5,4 ± 0,49 (n=46)
	Variation	-0,5 ± 0,52	0,9 ± 0,40
Adaptation sociale*			
Obéissant/calme	Score initial	5,4 ± 0,42 (n=56)	7,6 ± 0,45
	Variation	1,8 ± 0,55	0,5 ± 0,44
Adapté/social	Score initial	3,9 ± 0,26	5,3 ± 0,30
	Variation	1,7 ± 0,37	1,0 ± 0,27

* N-CBRF sous -échelle

conclusion

Plus de 50% des patients ont arrêté prématurément le traitement.

Parmi les effets indésirables rapportés, une somnolence a été observée chez plus de 30% des patients. Des symptômes extra-pyramidaux ont été rapportés chez 16% des patients. 22% des patients ont développé une hyperprolactinémie.

3.3. Conclusion

L'efficacité du traitement par rispéridone a été évaluée versus placebo sur une période de 6 semaines dans le traitement des troubles du comportement chez des enfants présentant un retard mental léger à moyen ou un fonctionnement intellectuel limite. Chez ces patients, les variations des scores des échelles étudiées (N-CBRF, ABC, BPI) observées sous rispéridone ont été supérieures à celles observées sous placebo. A noter que la répartition des patients selon la sévérité du déficit intellectuel différait entre les deux groupes de traitement.

Les données de tolérance recueillies sur une période maximale de traitement de un an ont montré les effets indésirables décrits sous rispéridone : somnolence, céphalées, symptômes extrapyramidaux, prise de poids, hyperprolactinémie, troubles digestifs (dyspepsie, vomissements).

La somnolence a été observée chez plus de 30% des patients traités sur un an. Un intérêt particulier doit être porté à l'impact de cet effet sédatif sur les facultés attentionnelles de l'enfant en phase d'apprentissage et/ou de rééducation ; plus de 80% des patients inclus dans les études présentaient un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental léger.

Des symptômes extra-pyramidaux ont été observés chez environ 20% des patients. 20% des patients ont présenté une hyperprolactinémie.

Les conséquences, sur la croissance et la puberté, d'une exposition prolongée à la rispéridone sont inconnues.

Aucune étude clinique versus comparateur actif n'a été présentée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La caractéristique essentielle du retard mental est un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne, avec limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans deux des secteurs d'aptitudes suivants : communication, autonomie, vie domestique, aptitudes sociales et interpersonnelles, mise à profit des ressources de l'environnement, responsabilité individuelle, utilisation des acquis scolaires, travail, loisirs, santé et sécurité.¹ Le fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne est défini par un QI aux alentours de 70 ou au-dessous.

L'évolution du retard mental est influencée par l'évolution des affections médicales sous-jacentes et par les facteurs environnementaux. Si l'affection sous-jacente est stabilisée, l'évolution est variable et dépend des facteurs environnementaux.

Les troubles mentaux les plus couramment associés sont : le trouble «déficit de l'attention/hyperactivité», les troubles de l'humeur, les troubles envahissants du développement, le trouble «mouvements stéréotypés» et les troubles mentaux dus à une affection médicale générale.

Les troubles des conduites peuvent ainsi entraîner une altération supplémentaire du fonctionnement familial, scolaire et/ou social.

Les spécialités Risperdal sont des traitements symptomatiques de ces troubles chez l'enfant de 5 à 11 ans présentant un retard mental.

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 d'un retard mental 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 ce trouble est cependant modéré compte tenu de la prévalence faible du retard mental associé à des troubles du comportement.

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.

Risperdal n'a pas d'effet attendu sur la mortalité, mais un effet 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 effet probablement favorable sur l'organisation des soins.

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

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 Risperdal un impact de santé publique de niveau modéré.

Le niveau de 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 présentant un trouble des conduites, Risperdal apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la prise en charge de ce trouble chez l'enfant présentant un retard mental.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La caractéristique essentielle du «trouble des conduites» est un ensemble de conduites répétitives et persistantes, dans lesquelles sont bafoués les droits fondamentaux d'autrui ou les normes et règles sociales correspondant à l'âge du sujet. On peut classer ces conduites en quatre catégories principales : conduites agressives où des personnes ou des animaux sont blessés ou menacés dans leur intégrité physique ; conduites où des biens matériels sont endommagés ou détruits, sans agression physique ; fraudes ou vols ; violations graves de règles établies. Trois comportements caractéristiques doivent avoir été présents au cours des 12 derniers mois, et au moins un au cours des 6 derniers mois.

Le diagnostic de trouble des conduites s'applique uniquement si le comportement considéré est symptomatique d'un dysfonctionnement sous-jacent touchant l'individu et ne représente pas seulement une réaction directe au contexte social.

Le trouble oppositionnel avec provocation se manifeste par un ensemble récurrent de comportements négativistes, provocateurs, désobéissants et hostiles envers les personnes en position d'autorité, qui persistent pendant au moins 6 mois.

Ce trouble comporte certains des éléments observés dans le trouble des conduites ; on n'y retrouve pas le mode persistant de comportements plus graves qui bafouent les droits fondamentaux d'autrui ou les normes et règles sociales correspondant à l'âge et au niveau de développement du sujet.

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.

La prise en charge de ces troubles est multimodale. Elle comprend une psychothérapie psychosociale et une intervention sur l'environnement avec modification des facteurs expliquant ou contribuant au maintien des troubles.

Le traitement médicamenteux est réservé aux troubles résistants à ces traitements et fait le plus souvent appel aux neuroleptiques, mais les données cliniques chez l'enfant présentant un retard mental sont limitées dans cette indication.

Risperdal a été évalué dans le traitement de ce type de comportement chez l'enfant de 5 à 11 ans présentant un retard mental. 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.

4.4. Population cible

La prévalence du retard mental dans la population générale des enfants et des adolescents est estimée aux alentours de 1 à 3%. Le retard mental léger représente la plus grande partie (environ 85%) de cette population.

Les sujets atteints de retard mental ont une prévalence de troubles mentaux comorbides qui semble trois à quatre fois plus élevée que dans la population générale.

La fréquence d'un trouble du comportement associé à un retard mental chez l'enfant et l'adolescent serait d'environ 30%.

En 2003, le nombre d'enfants de 5 à 11 ans est estimé à 5,3 millions.

L'extrapolation de ces données de prévalence à la population française permet d'estimer le nombre de patients présentant des troubles du comportement associés à un retard mental dans une fourchette située entre 16 000 et 48 000 enfants.

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

La Commission de la Transparence demande au laboratoire de réaliser une étude de suivi des enfants traités par Risperdal. L'objectif de cette étude est, en particulier, d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et sur le long terme l'impact de Risperdal sur la prise en charge non médicamenteuse (psychothérapie, organisation des soins) 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 Risperdal : posologies, durées de traitement, arrêts prématurés et motifs d'arrêts (avec documentation des effets indésirables).

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication Traitement des psychoses en l'absence de données présentées.

4.5.1 Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication "Enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie".

4.5.2 Taux de remboursement : 65%