



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

méthylphénidate

CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate
et Renouvellement d'inscription**

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM à savoir dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

Au regard des données disponibles, la Commission considère que la place du méthylphénidate dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Le traitement pharmacologique par méthylphénidate est un traitement de deuxième intention pouvant être instauré chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement pharmacologique est alors intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate, il est notamment rappelé que :

- **le traitement doit être uniquement instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant dans le cadre d'un diagnostic établi de TDAH et dans le respect des critères de l'AMM.**
- **un bilan pré-thérapeutique complet doit être réalisé** au regard du profil de tolérance du méthylphénidate.

- **le traitement par méthylphénidate devra être débuté à la dose la plus faible possible puis augmenté de façon progressive** par palier toutes les semaines
- **le principe d'une prescription limitée dans le temps devra être systématiquement abordé lors de l'instauration.**
- **la prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique une intégration dans une prise en charge globalisée** avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique
- **un suivi régulier des patients sous méthylphénidate est nécessaire** afin de réévaluer l'efficacité du traitement, d'identifier d'éventuels effets indésirables, de s'assurer de l'observance et de l'absence d'éventuels mésusages.
- **les données d'efficacité et de tolérance sont limitées au-delà de 12 mois de traitement** conduisant à une réévaluation nécessaire de la poursuite du traitement au-delà de cette période, Enfin, la Commission rappelle que le méthylphénidate n'a pas d'AMM **à ce jour dans l'instauration du traitement chez l'adulte présentant un TDAH** ; seule la poursuite d'un traitement chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement est autorisée à ce jour pour les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate), avec une nécessité de réévaluation régulière

Concernant l'intégration des patients au sein du parcours de soins, il est rappelé au regard notamment des recommandations de la HAS datant de 2014, sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH :

- **le rôle essentiel du médecin de premier recours** qui, face à un enfant présentant des signes évocateurs de TDAH, a pour mission d'engager une démarche diagnostique avec réalisation d'un bilan initial (élimination de diagnostic différentiel, recherche de comorbidités associées...) et de débiter une prise en charge (information/accompagnement de la famille, prise en charge des comorbidités, mesures d'accompagnement scolaire...),
- **après le bilan initial ayant conduit à évoquer un diagnostic de TDAH, l'importance de l'orientation par le médecin de premier recours vers un spécialiste du trouble** (ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH [pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neuropédiatre, neurologue]),
- **la nécessité d'un diagnostic du TDAH et d'une prise en charge adaptée précoces** afin de ne pas conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant ; cet aspect est particulièrement souligné dans un contexte où des retards à l'accès aux médecins hospitaliers spécialistes du trouble, dus à des inégalités d'accès territoriales, ont été rapportés à la fois par les experts, associations de patients et usagers,
- **l'importance de la coordination entre le médecin spécialiste et le médecin de premier recours, une fois le diagnostic posé, afin de garantir le suivi régulier des patients dans le cadre de ce trouble chronique.** En particulier, en cas de mise en route d'un traitement médicamenteux, la fréquence du suivi est conditionnée par la fréquence de renouvellement du traitement qui a lieu tous les 28 jours ;
- **l'importance de la prise en charge multidisciplinaire** avec une coordination ville-hôpital entre le médecin spécialiste du trouble, le médecin de premier recours (faisant le lien entre les différents intervenants), le pharmacien et les autres professionnels prenant en charge les comorbidités (psychologue, orthophoniste, psychomotricien...) et un partage des informations pour optimiser le suivi des patients.

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'initiation et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://www.méthylphénidate-guide.eu>) sont disponibles.

Proposition de modification des conditions de prescription du méthylphénidate dans le TDAH par la Commission

A ce jour, les spécialités à base de méthylphénidate sont inscrites sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Elles sont par ailleurs soumises, conformément à leur AMM, à une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie. Les renouvellements annuels des prescriptions sont également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

Prenant en compte les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance, les données d'utilisation, de non-conformité de certaines prescriptions qui pourraient éviter un retard à la

prise en charge, la nécessité de diagnostic/prise en charge précoce du TDAH et la nécessité de maintien d'encadrement des prescriptions à l'indication AMM, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de primo-prescription définies dans l'AMM du méthylphénidate afin de garantir un meilleur accès à ces traitements pour les patients qui en ont besoin tout en préservant les gardes fous nécessaires au regard du profil de tolérance de ce médicament (cf. recommandations de la Commission).

► Recommandations particulières

Dans l'indication de TDAH, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de prescriptions du méthylphénidate telles que définies dans l'AMM, et notamment d'élargir en complément des spécialistes hospitaliers, la primo-prescription aux :

- spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie concernés par le TDAH, exerçant en secteur libéral et qui seraient intégrés dans les réseaux de prise en charge pluridisciplinaire de cette maladie,
- à ces mêmes spécialistes exerçant dans les établissements médico-sociaux accueillant les patients avec un TDAH et ayant la possibilité de prescrire.

La CT rappelle également l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques compte tenu des données actualisées sur le mésusage en France, des données d'efficacité et de tolérance.

Aussi, la Commission propose le maintien des autres dispositions et notamment la prescription limitée à 28 jours.

La Commission encourage également une restructuration davantage homogène des réseaux de santé actuels centrés sur les troubles des apprentissages en France afin de favoriser la coordination des soins qui est un élément majeur de la prise en charge de ces patients.

01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

Il s'agit de la réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate suite à une saisine de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de la Santé en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale.

Cette saisine a été motivée « *au regard du mésusage important observé pour ces spécialités malgré les actions déjà entreprises par l'ANSM visant notamment à renforcer les dispositifs de pharmacovigilance* ». Il a notamment été souligné dans le rapport 2017 de l'ANSM les prescriptions inappropriées des spécialités à base de méthylphénidate en constante augmentation ces dernières années et atteignant désormais plus de 30% des prescriptions¹. Cette saisine s'inscrit dans « *un souhait de conditionnement de la prise en charge de ces spécialités à un accord préalable à l'assurance maladie pour un impact sur ces prescriptions* ».

Cinq spécialités à base de méthylphénidate sont concernées par cette réévaluation dont 4 en forme à libération prolongée (LP) et 1 en forme à libération immédiate (LI) :

- CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée
- MEDIKINET 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération modifiée
- QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule à libération modifiée
- RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée
- RITALINE 10 mg, comprimé sécable (forme à LI).

Elles disposent toutes d'une indication commune dans la prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. En complément, la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé sécable dispose d'une indication supplémentaire dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Les compositions en méthylphénidate et les durées d'action des spécialités à libération prolongée sont présentées ci-dessous :

- CONCERTA LP : 22% LI (libération immédiate) et 78% LP (libération prolongée) – durée d'action ~ 12 heures
- MEDIKINET : 50% LI et 50% LP – durée d'action 3-4 heures
- RITALINE LP : 50% LI et 50% LP – durée d'action ~ 8 heures
- QUASYM LP : 30% LI et 70% LP – durée d'action ~ 8 heures

En parallèle, la Commission examine également le renouvellement d'inscription des spécialités CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée et QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule à libération immédiate, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14 mai 2014 et du 4 février 2016 respectivement.

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate » de la CT daté du 24 juin 2020.

¹ Le rapport 2017 de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité d'emploi du méthylphénidate en France a mis en évidence qu'environ 30% des initiations de traitement sont réalisées par des médecins libéraux (spécialistes et généralistes) alors que la primo-prescription doit être réalisée par un spécialiste hospitalier

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation « Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate » du 24 juin 2020 et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

► Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.

► Le méthylphénidate en association avec des mesures correctives constitue un traitement de 2^{ème} intention, à visée symptomatique du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus.

► Compte tenu :

- des précédentes données d'efficacité issues de la réévaluation de 2012 ayant rapporté une efficacité à court terme du méthylphénidate par rapport au placebo sur les symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité) chez les enfants d'âge scolaire, sans pouvoir toutefois bien quantifier la taille d'effet du méthylphénidate en raison de la grande diversité des échelles évaluées,
- des nouvelles données d'efficacité confirmant l'efficacité du méthylphénidate sur l'amélioration des symptômes du TDAH à court terme (moins de 6 mois), sans lever les incertitudes sur la taille d'effet réel du méthylphénidate dans sa place actuelle en association aux mesures correctives,
- des données toujours manquantes sur l'efficacité du méthylphénidate à long terme,
- de l'absence de données probantes du méthylphénidate sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance du méthylphénidate connu et inchangé avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et d'effets sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant,

le rapport efficacité/effets indésirables du méthylphénidate n'est pas susceptible d'être modifié et reste modéré à court terme et encore mal établi à long terme.

► Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents atteints de TDAH.

► Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules associant prise en charge psychologique, éducative et sociale seule, s'avèrent insuffisantes.

La prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie, au regard d'une efficacité modérée démontrée sur les symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité) et du profil de tolérance identifié à court terme et mal connu à long terme,

- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient ; en effet, la prescription de méthylphénidate s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globalisée associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales. La prescription de méthylphénidate est à ce jour encadrée en termes de prescription et de délivrance avec :
 - o un statut de stupéfiant avec une prescription limitée à 28 jours,
 - o une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie ,
 - o des renouvellements annuels des prescriptions également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin
 - o une prise en charge par l'Assurance Maladie subordonnée à l'obligation faite au médecin de mentionner le nom du pharmacien qui assurera la délivrance sur la prescription
 Sur ces aspects, les patients éligibles à un traitement par méthylphénidate pourraient bénéficier :
 - * d'une fluidification du circuit de prescription/délivrance du médicament afin de faciliter l'accès aux patients qui en ont besoin tout en maintenant des gardes fous nécessaires et adaptés au profil de tolérance de ces médicaments et à leur risque de mésusage
 - * d'une structuration améliorée de la prise en charge qui doit être globalisée pour mieux intégrer les mesures correctives
 - du fait que le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin médical dans cette maladie,
- le méthylphénidate n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CONCERTA LP (méthylphénidate) reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

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

04 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours.

Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements de CONCERTA LP (méthylphénidate) en boîte de 28 ne sont pas adaptés : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH**

Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate, conformément à son AMM, la Commission rappelle qu'aujourd'hui :

- les spécialités à base de méthylphénidate sont soumises à une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie²,
- les renouvellements annuels des prescriptions sont également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

Des données d'utilisation françaises actualisées ont montré des non-respects de ces modalités de prescription avec en particulier des primo-prescriptions réalisées en secteur libéral (et non hospitalier) dans 30 % des cas, dont la moitié en médecine générale. Ce constat a été contextualisé par les experts de la maladie auditionnés ainsi que par les contributions des associations de patients et usagers qui ont tous alerté sur les inégalités territoriales d'accès aux spécialistes hospitaliers des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent, ainsi que sur les retards à la prise en charge qui peuvent en découler, et ce malgré le rôle déjà assuré par le médecin de premier recours.

L'accès aux spécialistes, afin d'établir un diagnostic formel de TDAH et d'effectuer sa prise en charge précoce, est un enjeu majeur afin de ne pas conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant.

La Commission s'interroge donc sur l'opportunité de revoir les conditions de prescriptions du méthylphénidate telles que définies dans l'AMM, et notamment d'élargir en complément des spécialistes hospitaliers, la primo-prescription aux :

- spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie concernés par le TDAH, exerçant en secteur libéral et qui seraient intégrés dans les réseaux de prise en charge pluridisciplinaire de cette maladie,
- à ces mêmes spécialistes exerçant dans les établissements médico-sociaux accueillant les patients avec un TDAH et ayant la possibilité de prescrire.

La CT rappelle également l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques compte tenu :

- des données actualisées sur le mésusage en France avec des instaurations de traitement chez l'adulte dans 25 % des cas (indication de TDAH ou narcolepsie), des durées médianes de traitement au-delà de 1 an, ainsi que des usages détournés connus et décrits depuis de nombreuses années du méthylphénidate,
- des données d'efficacité du méthylphénidate qui ont démontré l'intérêt de cette molécule sur les symptômes du TDAH uniquement à court terme et par rapport au placebo,
- des données de tolérance avec des risques neuropsychiatriques, cérébro- et cardiovasculaires du méthylphénidate et des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle.

Aussi, la Commission propose le maintien des autres dispositions et notamment la prescription limitée à 28 jours.

Par ailleurs dans la continuité de cette demande et au regard des débats dans le cadre de cette réévaluation sur la nécessité d'un suivi régulier et multidisciplinaire des patients atteints de TDAH en France, **la Commission encourage une restructuration davantage homogène des réseaux de santé actuels centrés sur les troubles des apprentissages en France afin de favoriser la coordination des soins qui est un élément majeur de la prise en charge de ces patients.**

► Portée de l'avis

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

² A noter que la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate) a également une condition supplémentaire de restriction de prescription initiale hospitalière annuelle aux médecins exerçant dans les centres du sommeil, liée à son indication supplémentaire dans la narcolepsie.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont CONCERTA LP est la spécialité de référence.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui Associations de patients et usagers : HyperSupers TDAH France et TDAH partout pareil
Présentations concernées	<u>CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée</u> 1 flacon de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34009 361 554 1 1) <u>CONCERTA LP 36 mg, comprimé à libération prolongée</u> 1 flacon de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34009 361 555 8 9) <u>CONCERTA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée</u> 1 flacon de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34009 361 556 4 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 28/03/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle) Dates des rectificatifs et teneur (cf. rubrique « 8.3.5. Modifications de RCP depuis les précédentes évaluations par la Commission ») : modifications en date du 09/06/2016, 01/08/2016, 01/12/2017, 12/02/2018, 06/08/2018, 13/11/2018 et 27/11/2019 L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiants Prescription limitée à 28 jours. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.
Code ATC	N06BA04

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

CONCERTA LP 18 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 361 554-1)

CONCERTA LP 36 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 361 555-8)

CONCERTA LP 54 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 361 556-4)

Laboratoire JANSSEN

DCI Méthylphénidate

Code ATC N06BA04 (psychostimulants et nootropiques)

Motif de l'examen **Renouvellement de l'inscription**

Liste concernée **Sécurité Sociale (CSS L.162-17)**
Collectivités (CSP L.5123-2)

Indication
thérapeutique

« **CONCERTA LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 20 mars 2003 Rectificatif : 29 février 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.
Classement ATC	N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06B Psychostimulants et nootropiques N06BA Sympathomimétiques d'action centrale N06BA04 Méthylphénidate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14 mai 2009.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« CONCERTA LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure: des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la

sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic. »

03.2 Posologie

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé.

CONCERTA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas.

CONCERTA LP doit être administré une fois par jour, le matin.

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance [...].

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu [...].

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.[...]

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de ré-évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement

En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge

adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée [...].

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis le précédent avis du 3 octobre 2012, le RCP indique désormais dans la rubrique 4.2 (posologie et mode d'administration) que « *chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée.* ».

Cette modification fait suite à trois études cliniques (3002, 3013 et 02-159) réalisées chez des adultes (18 à 65 ans) atteints de TDAH avec des symptômes présents depuis l'enfance. Ces études randomisées, double aveugle ont comparé l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate au placebo sur des périodes de 5 à 13 semaines. Le critère principal était l'amélioration des symptômes cliniques par rapport à l'inclusion appréciée par les échelles AISRS ou CAARS¹.

L'étude 3002 a inclus 401 patients avec un diagnostic de TDAH. Trois doses fixes de méthylphénidate ont été comparées au placebo : 18 mg, 36 mg et 72 mg/jour. A l'issue de la phase double aveugle (5 semaines), les trois doses de méthylphénidate ont été plus efficaces que le placebo sur l'amélioration des symptômes sur l'échelle CAARS¹ (méthylphénidate 18 mg : - 10,6 ± 10,34 ; 36 mg : - 11,5 ± 9,97 ; 72 mg : - 13,7 ± 11,11 ; placebo : - 7,6 ± 9,93).

L'étude 3013 a inclus 279 patients avec un diagnostic de TDAH. Deux doses fixes de méthylphénidate ont été comparées au placebo : 54 mg et 72 mg/jour. La durée de l'étude était de 13 semaines. Le méthylphénidate à la dose de 72 mg/jour a été plus efficace que le placebo sur l'amélioration des symptômes cliniques sur l'échelle CAARS (- 15,7 ± 10,80 pour méthylphénidate 72 mg/jour versus - 10,4 ± 11,03 pour le placebo ; p = 0,0024). Il n'a pas été observé de différence sur l'amélioration des symptômes entre méthylphénidate 54 mg/jour et le placebo.

L'étude 02-159 a inclus 226 adultes avec un diagnostic de TDAH. Cette étude comportait une phase de titration de 35 jours suivie d'une période de 14 jours de suivi. La posologie journalière de méthylphénidate a été de 67,7 mg. Le méthylphénidate a été plus efficace que le placebo sur l'amélioration des symptômes cliniques appréciés par l'échelle AISRS (- 10,6 ± 1,09 pour méthylphénidate versus - 6,8 ± 1,06 pour le placebo ; p = 0,012). Le taux de répondeurs (30 % d'amélioration des symptômes sur l'échelle AISRS et une amélioration clinique sur l'échelle CGI) a été de 36,9 % (38/103) dans le groupe méthylphénidate et de 20,9 % (24/115) dans le groupe placebo.

Dans ces trois études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une diminution de l'appétit, des maux de tête, une insomnie, des nausées et une sécheresse buccale.

¹ Les échelles Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) et Conners' ADHD rating scale (CAARS) sont des outils de mesure validés chez des patients adultes, composés de 18 rubriques reprenant les critères cliniques tels qu'ils sont décrits dans le DSM IV et notamment l'inattention, les pertes de mémoire, l'hyperactivité, l'impulsivité ainsi que la dépréciation de soi. A chacune des rubriques est affecté un niveau de sévérité (de « 0 – pas du tout » à « 3 – sévère ») et permet ainsi d'estimer la gravité globale de la pathologie.

04.2 Effets indésirables

Depuis le précédent avis du 3 octobre 2012, aucune modification concernant le profil de tolérance du méthylphénidate n'a été apportée aux RCP.

En juillet 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un rapport sur l'utilisation et la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France².

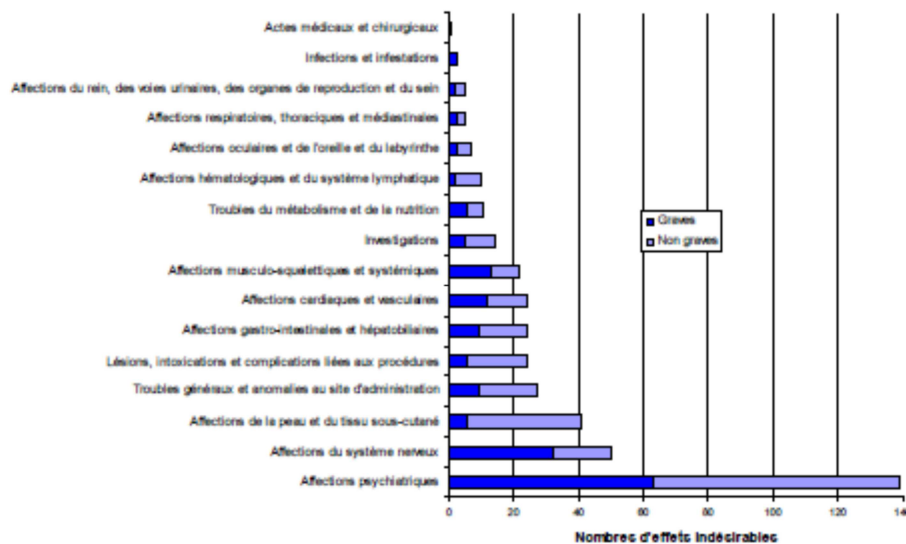
Une analyse des effets indésirables rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été réalisée.

Depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 31 décembre 2012, 223 cas ont été notifiés dans la BNPV pour un total de 407 effets indésirables. Parmi ces cas, 88 ont été considérés comme graves soit un total de 175 effets indésirables graves.

Les effets indésirables psychiatriques sont au premier plan des effets indésirables notifiés dans la BNPV, suivis par ceux du système nerveux et de la peau ou du tissu sous-cutané. Les affections psychiatriques et celles du système nerveux représentent 46 % des effets indésirables notifiés. Les affections de la peau et du tissu sous-cutané représentent 10 % des effets indésirables et sont majoritairement non graves (prurit, urticaire). Les troubles généraux comprenant principalement des asthénies et malaises, les affections gastro-intestinales et hépatobiliaires, les affections cardiaques et vasculaires et les affections musculo-squelettiques représentent chacun 6 % à 7 % des effets indésirables rapportés.

Les effets indésirables graves représentent 43 % de l'ensemble des effets indésirables notifiés. Il s'agit principalement d'affections psychiatriques (33 %), d'affections du système nerveux (18 %), d'affections musculo-squelettiques et systémiques (7 %) et d'affections cardiaques et vasculaires (7 %).

Figure 1. Nombre d'effets indésirables rapportés à la BNPV au 31 décembre 2012 depuis la commercialisation du méthylphénidate en France (d'après ANSM, 2013)²



Les effets indésirables graves psychiatriques sont en majorité des hallucinations (rapportées dans 8 cas), agitation (6 cas), agressivité / violence (5 cas) et tentatives de suicides (2 cas) ou idées suicidaires (1 cas). Un cas de suicide a été rapporté, il s'agit d'un cas peu documenté avec une imputabilité douteuse. Un des cas d'agitation a été rapporté chez un enfant de 9 mois suite à une prise involontaire et un cas d'agitation et hallucination chez un adulte. Les autres cas concernent des enfants âgés de 4 à 18 ans, dont 3 cas d'agitation, d'agressivité et d'hallucinations pour

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Donnees-d-utilisation-et-mesures-visant-a-securiser-l-emploi-du-methylphenidate-en-France-publication-par-l-ANSM-d-un-rapport-d-analyse-et-d-une-brochure-d-information-a-destination-des-patients-et-de-leur-entourage-Point-d-information>

lesquels d'autres traitements médicamenteux sont susceptibles d'être à l'origine de ces effets indésirables.

Les effets indésirables graves neurologiques sont principalement des convulsions (9 cas) dont 2 cas avec des antécédents médicaux et un avec d'autres traitements médicamenteux considérés suspects ; des dyskinesies ou troubles extrapyramidaux (4 cas) chez des patients prenant des traitements médicamenteux, comme les neuroleptiques, connus pour entraîner ces effets indésirables ; et des céphalées (3 cas). Ces cas concernent des enfants âgés de 5,5 à 18 ans à l'exception d'un cas de convulsions survenu chez un adulte.

Les effets indésirables graves musculaires et squelettiques sont essentiellement des retards de croissance et des retards staturo-pondéraux (7 cas), des myalgies ou faiblesses musculaires (2 cas).

Trois cas de rhabdomyolyse ont été rapportés mais d'autres traitements connus pour entraîner un risque de rhabdomyolyse sont présents dans 2 cas et une hyperthermie d'effort est évoquée dans le 3ème cas. Ces cas concernent des enfants âgés de 6 à 18 ans.

Concernant les affections cardiaques et vasculaires rapportées comme graves, il s'agit majoritairement de tachycardie (5 cas) parfois paroxystique ou sinusale et de palpitations (2 cas). Parmi ces 7 cas graves, 5 concernent des enfants âgés entre 6 et 18 ans.

L'ANSM conclut que les effets indésirables rapportés à la BNPV au cours de 17 ans de commercialisation correspondent au profil de sécurité attendu du méthylphénidate et ne mettent pas en évidence de nouveau signal. Elle maintient le suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place depuis 2006.

Une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage a été conçue en lien avec les laboratoires et l'association de patients HyperSupers - TDAH France. Intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate », elle a pour but de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation².

04.3 Données d'utilisation

Selon les données de vente GERS, 53 472 boîtes de CONCERTA LP 18 mg, 50 595 boîtes de CONCERTA LP 36 mg et 29 535 boîtes de CONCERTA LP 54 mg ont été vendues en ville entre avril 2014 et mars 2015.

D'après le rapport de l'ANSM de juillet 2013, environ 42 000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate en 2011. La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant le pourcentage de patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. Ils représentaient respectivement environ 48 % et 33 % des patients traités en 2011. De même, on note une tendance à l'augmentation de l'âge de début de traitement. Les patients de sexe masculin restent largement majoritaires puisqu'ils représentent plus de 75 % de la population traitée, ce qui correspond à l'épidémiologie du TDAH. Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour RITALINE 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'ANSM a rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens en septembre 2012².

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,3,4}

Le méthylphénidate est indiqué « dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes ».

³ RCP des spécialités à base de méthylphénidate. www.ansm.sante.fr

⁴ Bailly D. et Mouren M-C. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ouvrage collectif. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Ed. MASSON. 2007.

La prescription de méthylphénidate s'adresse aux enfants d'âge scolaire pour lesquels les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux. Le traitement doit être instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge qui comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales destinées à l'enfant et son entourage.

Il est fortement recommandé de faire suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et sa posologie.

Une fois le traitement instauré, la croissance, l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés régulièrement (cf. modalités détaillées dans le RCP des produits).

Il convient également de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate sont limitées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de l'avis du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Le TDAH est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. D'autres troubles tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette peuvent être associés. Le TDAH peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire.

► Les spécialités à base de méthylphénidate entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.

► Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

La Commission de la transparence considère que :

Le service médical rendu par les spécialités CONCERTA LP reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission rappelle que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres

troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

CONCERTA LP 18 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 361 554 1 1)

CONCERTA LP 36 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 361 555 8 9)

CONCERTA LP 54 mg, comprimés à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 361 556 4 0)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

DCI	Méthylphénidate
Code ATC (2012)	N06BA04 (psychostimulants)
Motif de l'examen	Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de six ans et plus lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

01 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission a réévalué le service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate et les conditions d'utilisation de ces spécialités dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé du 22 mai 2012.

Le rapport de la Commission de la transparence est joint en annexe.

Les conclusions sur le service médical rendu du méthylphénidate dans l'indication « TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes » ont été les suivantes :

Le TDAH est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. D'autres troubles tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette peuvent être associés. Le TDAH peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire.

Les spécialités à base de méthylphénidate entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de sa prévalence, estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire¹, et des retentissements familiaux, éducationnels et sociaux qu'il engendre, le fardeau de santé publique induit par le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de ce trouble fréquemment associé à d'autres comorbidités (troubles du langage, troubles psychiatriques, troubles du sommeil...) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Psychiatrie Santé mentale).

La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (nécessité de mettre en œuvre des mesures psychologiques, éducatives et familiales). Lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, les spécialités à base de méthylphénidate, contribuent à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles il est possible de considérer que ces spécialités apportent un impact faible en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement socio-éducatif pour les patients traités.

De plus, la transposabilité des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée du fait des incertitudes qui demeurent sur les effets à moyen et long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il existe un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, les spécialités à base de méthylphénidate présentent un intérêt de santé publique dans cette indication. Cet intérêt est faible.

¹ Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

La Commission de la transparence considère que :

Le service médical rendu par les spécialités CONCERTA LP reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission rappelle que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphotaminique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

02 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

En conséquence de ses conclusions, la Commission de la transparence recommande la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate.

► Conditionnements

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants.

Le conditionnement de CONCERTA LP 18 mg, 36 mg, 54 mg (boîte de 28) n'est pas adapté : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :

<http://www.has-sante.fr>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ANNEXE

Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé

Avis

3 octobre 2012

Spécialités concernées :

- RITALINE 10 mg comprimé
- RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule
- CONCERTA LP 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimé
- QUASYM LP 10 mg, 20 mg, 30 mg gélule

Méthylphénidate

Code ATC : N06BA04 (psychostimulants et nootropiques)

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	2
CONTEXTE ET INTRODUCTION.....	3
I. Objet de la saisine	4
II. description des spécialités concernées.....	4
II.I. Classe ATC.....	4
II.II. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique	4
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	6
DONNEES CLINIQUES	7
I. Méta-analyse NICE, 2009.....	7
II. Etude MTA.....	8
III. Tolérance.....	9
III.I. Principaux effets indésirables.....	9
III.II. Réévaluation par l'agence européenne du médicament (EMA).....	10
III.III. Mesures mises en place par l'ANSM.....	13
IV. Abus et dépendance.....	14
V. Conclusion.....	15
DONNÉES D'UTILISATION	17
I. Données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)	17
I.I. Nombre de personnes ayant bénéficié d'un remboursement de méthylphénidate en 2011.....	17
I.II. Analyse des caractéristiques des patients entre 2006 et 2009 par l'ANSM	17
II. Données issues de la base de donnée ims.....	18
CONCLUSIONS DE LA COMMISSION.....	19
I. Réévaluation du service médical rendu (SMR)	19
II. Recommandations de la Commission de la transparence.....	20
ANNEXES	21

CONTEXTE ET INTRODUCTION

Le méthylphénidate est disponible en France depuis 1995 dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Le TDAH est défini principalement par des signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité. Il est le plus souvent associé à d'autres troubles (trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, tics et syndrome de la Tourette). Selon la classification DSM-IV, il comporte trois sous-types :

- le TDAH avec inattention prédominante qui se caractérise principalement par des difficultés à rester attentif, des problèmes d'organisation, une tendance à l'oubli,
- le TDAH avec hyperactivité-impulsivité prédominante (dont les principaux symptômes sont mouvements incessants des pieds ou des mains, levers et bavardages fréquents en classe),
- le TDAH de type combiné (inattention et une hyperactivité/impulsivité).

Le TDAH peut entraîner une altération importante de la vie relationnelle et de l'intégration scolaire.

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphotaminique. Trois spécialités sont actuellement commercialisées : RITALINE, CONCERTA, QUASYM. Ces spécialités sont inscrites sur la liste des stupéfiants et soumises à une restriction de prescription et de délivrance.

En 2007, une saisine de la Commission européenne a conduit l'agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer le profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate. Le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques, le risque de troubles psychiatriques, l'effet sur la croissance et la maturation sexuelle, les effets à long terme et le risque d'usage détourné ont été examinés.

En janvier 2009, l'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du méthylphénidate dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de six ans restait favorable. Cependant, il a été reconnu que davantage de données étaient nécessaires concernant l'effet du méthylphénidate à long terme notamment sur l'incidence des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et psychiatriques. A l'issue de cette réévaluation, l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate a été renforcée et harmonisée dans les RCP et les notices. Un plan européen de gestion des risques (PGR) commun à l'ensemble des spécialités a été mis en place.

En France, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a instauré depuis 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

En 2011, un état des lieux des données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance a été présenté à la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et à la commission nationale de pharmacovigilance qui ont souligné le manque de données sur les effets à long terme du méthylphénidate et le risque important d'abus et de dépendance. Plusieurs actions visant à limiter les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate sont actuellement en cours à l'ANSM (information à destination des familles et des prescripteurs, demandes d'études complémentaires...).

I. OBJET DE LA SAISINE

Compte-tenu des inquiétudes sur les effets à long terme du méthylphénidate et du risque de détournement d'usage, le Directeur Général de la santé a saisi la Commission de la Transparence le 22 mai 2012 afin qu'elle réévalue le service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate et se prononce sur les conditions d'utilisation de ces spécialités dans le TDAH.

II. DESCRIPTION DES SPECIALITES CONCERNEES

II.I. Classe ATC

N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
N06B	Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH (hyperactivité) et nootropiques
N06BA	Sympathomimétiques d'action centrale
N06BA04	Méthylphénidate

II.II. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Trois spécialités à base de méthylphénidate sont actuellement disponibles en France. Une quatrième spécialité MEDIKINET a obtenu l'AMM en 2011 mais n'est pas commercialisée à ce jour. Ces différentes spécialités se distinguent par la cinétique de libération du méthylphénidate (cf. tableau 1).

Tableau 1. Description des spécialités à base de méthylphénidate

Spécialité	RITALINE	RITALINE LP	CONCERTA LP	QUASYM LP	MEDIKINET	MEDIKINET LM
Dosage	comprimé 10 mg	gélule 20 mg, 30 mg, 40 mg	comprimé 18 mg, 36 mg, 54 mg	gélule 10 mg, 20 mg, 30 mg	comprimé 5 mg, 10 mg, 20 mg	gélule 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma		Janssen Cilag	Shire	HAC Pharma	
Date d'AMM (procédure d'enregistrement)	31/07/1995 (nationale)	5/05/2003 (nationale)	28/03/2003 (reconnaissance mutuelle)	27/12/2006 (reconnaissance mutuelle)	18/07/2011 (décentralisée)	
Avis de la Commission de la transparence (date)	SMR important ASMR II (22/11/1995)	SMR important ASMR IV (14/01/2004)	SMR important ASMR IV (29/10/2003)	SMR important ASMR V (10/03/2010)	En cours d'examen	
Proportion de méthylphénidate LI/LP	100 % LI	50 % LI 50 % LP	22 % LI 78 % LP	30 % LI 70 % LP	100 % LI	50 % LI 50 % LP
Durée d'action	3-4 heures	~8 heures	~12 heures	~8 heures	3-4 heures	~8 heures
Indication dans le TDAH	<p><i>Le libellé d'indication dans le TDAH a été harmonisé pour toutes les spécialités à base de méthylphénidate suite à la réévaluation par l'EMA en 2009.</i></p> <p>« Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.</p> <p>Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure: des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.</p> <p>Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.</p> <p>Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic. »</p>					
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.</p>					

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; LM : libération modifiée

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les méta-analyses, revues de la littérature et études cliniques comparant l'efficacité du méthylphénidate au placebo ou à des prises en charge non médicamenteuses dans le TDAH chez l'enfant d'âge scolaire publiées entre le 01/01/2008 et le 01/07/2012 ont été recherchées dans les sources suivantes :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Les données de tolérance reposent sur les informations transmises par l'ANSM, les informations contenues sur le site de l'EMA et les dossiers fournis par les laboratoires.

Les données d'utilisation reposent sur les informations transmises par l'ANSM et les dossiers fournis par les laboratoires.

DONNEES CLINIQUES

I. META-ANALYSE NICE, 2009¹

En 2009, le NICE a effectué une revue des données comparant :

- a) L'efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant,
- b) L'efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale).

Le NICE a également comparé c) l'efficacité d'un traitement combiné versus une prise en charge psychosociale seule et d) l'efficacité d'un traitement psychostimulant seul versus une prise en charge psychosociale seule. Ces deux analyses reposent principalement sur les résultats de l'étude MTA présentée ci-après.

- a) Efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant

Quatorze études (1 660 enfants) comparant l'effet du méthylphénidate au placebo (13 études) ou à l'absence de traitement psychostimulant (1 étude) chez des enfants de plus de 5 ans atteints de TDAH ont été incluses.

La durée de suivi des études était comprise entre 3 semaines et 3 mois. Les critères d'évaluation du TDAH étaient l'amélioration des symptômes du TDAH, les troubles du comportement, l'amélioration clinique globale. De façon générale, il a été observé une diminution plus importante des symptômes du TDAH, des troubles du comportement et de l'amélioration clinique globale avec le méthylphénidate par rapport au placebo. Cependant, la grande diversité des échelles utilisées rend l'interprétation des résultats difficile (cf. tableau détaillé des résultats en annexe 1).

- b) Efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale)

Sept études incluant 544 enfants entre 5 et 12 ans atteints de TDAH ont été prises en compte. La durée des études était comprise entre 8 semaines et 2 ans.

L'efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul a été comparable sur les symptômes du TDAH, l'état émotionnel et l'efficacité personnelle (« self efficacy »). Une différence en faveur du traitement combiné a été observée sur l'évaluation par les parents du trouble du comportement à la fin du traitement (3 études ; n = 378 ; standardised mean difference [SMD] - 0,21 IC 95 % [-0,41 à -0,01]) (cf. tableau détaillé des résultats en annexe 1).

¹ National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009.

II. ETUDE MTA

a. Méthodologie

L'étude « Multimodal Treatment for ADHD » est une étude randomisée menée au Etats-Unis chez 579 enfants de 7 à 10 ans atteints de TDAH sur une période de 14 mois. Les enfants ont été randomisés dans quatre groupes :

- traitement par méthylphénidate en première intention ou un autre psychostimulant (n = 144),
- thérapie comportementale à composante multiple (n = 144),
- association de ces deux traitements (n = 145),
- prestations habituelles de soins (groupe contrôle) (n = 146).

Les critères d'évaluation étaient les symptômes du TDAH, les comportements oppositionnels ou agressifs, la détérioration fonctionnelle générale, l'anxiété et la dépression, les aptitudes sociales appréciées par l'enseignant, la relation parent-enfant et les performances de lecture.

La dose optimale de méthylphénidate était recherchée sur une période de 28 jours. Les enfants recevaient en double aveugle selon un ordre aléatoire quatre doses de méthylphénidate (5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg) ou un placebo.

La dose de méthylphénidate pour la suite de l'étude était définie après évaluation de la réponse aux quatre doses de méthylphénidate et au placebo par les parents et les enseignants. Lorsque le méthylphénidate n'était pas jugé satisfaisant, d'autres traitements pharmacologiques étaient testés en ouvert (dextroamphétamine, permoline, imipramine).

Cette phase de titration s'est déroulée avec succès pour 256 des 289 enfants traités pharmacologiquement (144 dans le groupe traitement pharmacologique seul et 145 dans le groupe traitement combiné). Parmi eux, 198 ont été traités par méthylphénidate, 26 par la dextroamphétamine et 32 par placebo en raison de la réponse satisfaisante au placebo.

Après la clôture de l'étude initiale de 14 mois, les familles avaient le choix du traitement qu'elles désiraient poursuivre.

Des données observationnelles ont été recueillies à 24 mois, 36 mois et 8 ans.

b. Résultats

- Résultats à 14 mois²

A 14 mois, une diminution des symptômes a été observée dans les quatre groupes de traitement. Cependant, le traitement par méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, a été plus efficace sur les principaux symptômes de TDAH que les prestations habituelles de soin ou la thérapie comportementale.

Le traitement combiné a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture). Il n'a été pas observé de différence d'efficacité entre le groupe traité par méthylphénidate seul et le groupe recevant le traitement combiné (méthylphénidate + thérapie comportementale).

² MTA Co-operative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry 1999; 56: 1073-1086.

- *Données observationnelles à 24, 36 mois et 8 ans*^{3,4,5}

Les données observationnelles issues de l'étude MTA représentent une source d'information importante sur l'évolution d'enfants atteints de TDAH dans l'enfance. L'évolution des groupes de traitement a été comparée à 24 mois, 36 mois et 8 ans. Cette comparaison est basée sur les traitements attribués au moment de la randomisation et ne tient pas compte du traitement suivi par les enfants à l'issue de la phase initiale de 14 mois.

A 24 mois, 540 (93 %) enfants ont été évalués et il a été observé une persistance de la supériorité du traitement pharmacologique associé ou non à une thérapie comportementale par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sur les symptômes du TDAH.

A 36 mois, 485 (84 %) enfants de 10 à 13 ans ont été évalués. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les quatre groupes.

A 8 ans, 436 (75 %) enfants et adolescents ont été évalués. De même que lors de l'analyse à 36 mois, il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur les variables analysées, notamment les résultats scolaires, les cas de détention policière et les hospitalisations psychiatriques.

III. TOLERANCE

III.I. Principaux effets indésirables

D'après les RCP, les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le méthylphénidate ($\geq 1/10$) sont une nervosité, une insomnie et des céphalées.

Les autres événements indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont :

- une anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant,
- des vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice et somnolence,
- une labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal,
- des modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie),
- des troubles gastro-intestinaux tels que douleur abdominale, nausées et vomissements survenant en début de traitement et pouvant être atténués par la prise concomitante de nourriture, une bouche sèche,
- des réactions cutanées : alopecie, prurit, rash et urticaire.

Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de troubles psychiatriques : symptômes psychotiques ou maniaques ou des tics, moteurs ou verbaux.

Des interrogations demeurent sur les événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques à long terme.

³ MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2004; 56: 1088–1096.

⁴ Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46: 989–1002.

⁵ Molina B. et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ;48 : 484–500.

III.II. Réévaluation par l'agence européenne du médicament (EMA)

En 2009, l'EMA a réévalué le profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate en raison des inquiétudes concernant le risque d'événements cardiovasculaires et neurologiques (accident vasculaire cérébral). Le risque de troubles psychiatriques (dépression, troubles psychotiques, risque suicidaire), l'effet sur la croissance et sur la maturation sexuelle, et les effets à long terme ont également été étudiés.

L'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risques des spécialités à base de méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants de six ans ou plus restait favorable et recommandé le maintien de l'AMM⁶.

Cependant, suite à cette évaluation, l'information contenue dans les RCP et les notices sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate a été renforcée et harmonisée.

L'EMA a par ailleurs établi une liste de conditions en vue du maintien de l'AMM (« follow-up mesures ») incluant notamment :

- 1) la demande de réalisation d'études complémentaires sur les risques associés au méthylphénidate en particulier :
 - les effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires,
 - le risque carcinogène (étude cytogénétique),
 - les effets sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle,
 - le risque de suicide,
 - les effets d'une utilisation à long terme concernant les effets cognitifs et psychiatriques (troubles de l'humeur, hostilité et troubles psychotiques)
 - l'utilisation du médicament y compris l'utilisation hors AMM et les abus.
- 2) la mise en place d'un plan de gestion des risques commun à l'ensemble des spécialités. Les risques importants identifiés et potentiels surveillés dans le cadre du plan de gestion des risques sont détaillés en annexe 2.
- 3) la mise en place d'outils d'information pour les professionnels de santé.

1. Modifications du RCP

Les mises en garde et précautions d'emploi (rubrique 4.4), les effets indésirables et les contre-indications (rubrique 4.8 et 4.3) concernant les effets cardiovasculaires, les troubles vasculaires cérébraux, les troubles psychiatriques, la survenue de tics, les effets sur la croissance, les convulsions et le risque d'abus et de mésusage ont été actualisés et renforcés.

Les amendements au RCP incluent également l'ajout de restrictions dans l'instauration et le suivi du traitement par méthylphénidate (rubrique 4.2) :

« Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance [...].

⁶ EMA. Methylphenidate - Article 31 referral - Annex I, II, III, IV. www.emea.europa.eu

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu [...].

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.[...]

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de ré-évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif. »

2. Etudes menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen

L'état des lieux des études menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2. Etat des lieux des études menées dans le cadre du plan de gestion des risques

Problématiques	Etat des lieux (été 2012)
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires	<p>En avril 2012, les laboratoires ont transmis à l'EMA une analyse de l'étude de la FDA/AHRQ/Vanderbilt University publiée en 2011 dans le NEJM⁷.</p> <p>Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux Etats-Unis à partir de quatre bases de données médicalisées. L'objectif était de comparer la survenue d'événements cardiovasculaire graves (arrêts cardiaques et ischémies myocardiques) chez des patients traités actuellement ou par le passé par psychostimulants par rapport à une population n'ayant jamais reçu de traitement psychostimulant. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus correspondant à 2 579 104 personnes-années. Les patients actuellement traités et traités par le passé par psychostimulants totalisaient respectivement 373 667 et 607 475 personnes-année. La survenue d'événements cardiovasculaires a été évaluée sur une période de suivi moyenne de 2,1 ans.</p> <p>Au total, 81 événements cardiovasculaires graves ont été recensés (3,1 événements pour 100 000 personne-année).</p> <p>L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves dans la population traitée par psychostimulants (actuellement ou par le passé) par rapport à la population jamais traitée par psychostimulant (population actuellement traitée versus jamais traitée : hazard ratio [HR] 0,75 ; IC 95 % 0,31 à 1,85 ; population traitée par le passé versus jamais traitée : HR 1,03 ; IC 95 % 0,57 à 1,89).</p> <p>De même, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans la population actuellement traitée par méthylphénidate par rapport à la population jamais traitée (HR : 0,96 ; IC 0,31 à 2,97).</p> <p><i>Les auteurs concluent que cette étude ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves chez les patients avec un traitement psychostimulant en cours, bien que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % indique qu'un doublement du risque ne peut être exclu.</i></p> <p><u>L'analyse de ces résultats par l'EMA est en cours.</u></p>
Carcinogénicité	<p>Les résultats de deux études cytogénétiques ont été transmis par les laboratoires à l'EMA. Sur la base de ces résultats, le MHRA a recommandé que le risque carcinogène reste mentionné comme risque potentiel dans le plan de gestion des risques et suivi dans le cadre de la pharmacovigilance.</p>
Croissance, développement et maturation sexuelle	<p>Étude sur la croissance et le développement : étude en cours.</p> <p>Étude sur la maturation sexuelle : étude en cours.</p>
Risque suicidaire	<p>Une méta-analyse d'évaluation des risques suicidaires associés à l'utilisation du méthylphénidate a été transmise à l'EMA en décembre 2011. <u>L'analyse des résultats est en cours.</u></p>
Effets d'une utilisation à long terme visant à évaluer les effets cognitifs et psychiatriques	<p>A ce jour, pas d'étude mise en place.</p>
Études sur l'utilisation du médicament, y compris évaluation d'une utilisation hors AMM/abus	<p>Les laboratoires transmettent annuellement à l'EMA les données d'utilisation issues de la base de données IMS Disease Analyser (cf. données d'utilisation).</p>

⁷ Cooper WO et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. NEJM (2011). doi:10.1056/NEJMoa1110212

III.III. Mesures mises en place par l'ANSM

L'ANSM a mis en place depuis 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

En 2011, la commission nationale des stupéfiants et la commission nationale de pharmacovigilance se sont prononcées en faveur des actions suivantes^{8,9} :

- la poursuite du suivi national du méthylphénidate, avec un nouveau point à un an,
- la diffusion par les laboratoires d'une information, approuvée par l'ANSM, à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables,
- l'étude, par l'ANSM, des modalités disponibles en France pour renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance (ex : Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, Ordre des médecins, sociétés savantes, ARS...),
- la nécessité d'attirer l'attention de la Caisse d'Assurance Maladie, afin qu'elle mette en place un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate,
- la requête auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, de fournir des données pharmacologiques, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour certains récepteurs et en particulier le récepteur 5HT2B, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel,
- la poursuite d'un appui à la demande européenne d'une étude pour évaluer les effets à long-terme du méthylphénidate, en complément des études déjà menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

⁸ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 16 juin 2011. www.ansm.sante.fr

⁹ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance du 22 novembre 2011. www.ansm.sante.fr

IV. ABUS ET DEPENDANCE

En 2011, un état des lieux des cas d'abus, dépendance ou mésusage du méthylphénidate a été présenté à la commission nationale des stupéfiants et psychotropes⁸.

Cet état des lieux reposait notamment sur :

- les données cliniques collectées par les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP),
- les résultats d'une étude réalisée en 2011 en région PACA-CORSE,
- l'analyse par l'ANSM des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie.

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP) conclut de la façon suivante :

« Les 3 enquêtes réalisées montrent :

- une augmentation du nombre des cas d'usage détourné entre 2000-2006 et 2006-2011(21 vs 83), une augmentation des doses utilisées et une forte consommation dans la région PACA Corse.
- cet usage détourné concerne une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle. Le méthylphénidate est également utilisé dans un but à visée amaigrissante.
- toutes les spécialités (mais plus particulièrement la forme à libération immédiate) sont concernées et la voie d'administration est souvent détournée (« sniff » et injection 20 %).
- des problèmes de violence lors de la « descente » sont soulignés par les structures spécialisées de prise en charge des toxicomanes ainsi qu'un syndrome d'épuisement.
- de nombreux médecins prescrivent le méthylphénidate hors des indications de l'AMM.
- des informations circulent notamment sur Internet sur la substitution de la cocaïne par le méthylphénidate. »

A l'issue de cet état des lieux, la CNSP s'est prononcée en faveur des recommandations suivantes :

« Devant un risque important d'abus et de dépendance et d'une dérive des prescriptions et des délivrances, la CNSP est favorable à la diffusion d'une mise au point sur la prescription et la délivrance des médicaments à base de méthylphénidate.

Il est également nécessaire d'informer les professionnels de santé sur ces dérives : l'Afssaps devra communiquer vers la Caisse nationale d'assurance maladie, le Conseil national de l'ordre des médecins, le Conseil national de l'ordre des médecins qui devront ensuite relayer ces informations au niveau régional. Une communication vers les ARS devra également être mise en œuvre.

La CNSP souhaite que la Commission de publicité soit sensibilisée aux risques liés au méthylphénidate en particulier pour être attentifs aux messages destinés aux professionnels de santé et au grand public. »

V. CONCLUSION

La revue par le NICE des études comparant la méthylphénidate au placebo montre des résultats en faveur d'une efficacité du méthylphénidate sur les symptômes du TDAH chez les enfants d'âge scolaire. La durée de suivi des études est généralement très courte (3 semaines à 3 mois).

Peu d'études ont comparé l'efficacité du méthylphénidate à une prise en charge psychosociale ou à l'association des deux traitements. A l'heure actuelle, l'étude américaine MTA reste l'étude de référence dans ce domaine. L'étude MTA a montré à 14 mois une efficacité supérieure du méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, à celles des prestations habituelles de soins et à une thérapie comportementale seule, en termes de symptômes du TDAH. Le traitement associant méthylphénidate à la prise en charge comportementale a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture).

Après plusieurs années de commercialisation (le méthylphénidate est disponible depuis 1955 aux Etats-Unis), le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu. Les effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate incluent une nervosité, des insomnies et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale), des effets cardiovasculaires (modifications de la pression artérielle, palpitations, arythmies, tachycardie). Des effets cutanés, alopecie, prurit, rash et urticaire, peuvent également survenir. Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques.

Malgré ce recul d'utilisation, des inquiétudes persistent sur les conséquences à long terme d'un traitement par méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques. Le risque de détournement d'usage est également une préoccupation.

L'EMA a réévalué le profil de tolérance des spécialités à base de méthylphénidate et conclu en janvier 2009, que le rapport bénéfice/risques des spécialités à base de méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants à partir de six ans reste favorable. Cependant, l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate des RCP et des notices a été renforcée et harmonisée et une liste de conditions en vue du maintien de l'AMM incluant notamment des demandes d'études sur les risques du méthylphénidate a été établie.

En France, plusieurs actions visant à limiter les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate sont actuellement en cours à l'ANSM (information à destination des familles et des prescripteurs, demandes d'études complémentaires...).

Place du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant d'âge scolaire^{1,10,11}

Le méthylphénidate est indiqué « dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes ».

La prescription de méthylphénidate s'adresse aux enfants d'âge scolaire pour lesquels les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux. Le traitement doit être instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge qui comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales destinées à l'enfant et son entourage.

Il est fortement recommandé de faire suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et sa posologie.

Une fois le traitement instauré, la croissance, l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés régulièrement (cf. modalités détaillées dans le RCP des produits).

Il convient également de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate sont limitées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires).

¹⁰ RCP des spécialités à base de méthylphénidate. www.ansm.sante.fr

¹¹ Bailly D. et Mouren M-C. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ouvrage collectif. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Ed. MASSON. 2007.

DONNÉES D'UTILISATION

I. DONNEES ISSUES DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES (EGB)

I.I. Nombre de personnes ayant bénéficié d'un remboursement de méthylphénidate en 2011

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française¹², le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate en 2011 est estimé à **41 557 (IC 95 % : [37 880 ; 45 734])**.

La répartition par spécialité est la suivante :

spécialité	N	n extrapolé	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
RITALINE LI	139	15 201	12 674	17 728
RITALINE LP	180	19 685	16 810	22 560
CONCERTA LP	147	16 076	13 478	18 675
QUASYM LP	55	6 015	4 425	7 604
Nombre total*	380	41 557	37 380	45 734

* un même individu peut avoir eu plusieurs spécialités à base de méthylphénidate remboursées en 2011

La répartition par âge est la suivante :

Age (années)	n	%	n cumulé	% cumulé
< 6	4	1,05	4	1,05
[6-10[75	19,74	79	20,79
[10-15[182	47,89	261	68,68
[15-20[65	17,11	326	85,79
>=20	54	14,21	380	100,00

I.II. Analyse des caractéristiques des patients entre 2006 et 2009 par l'ANSM

Les résultats détaillés de cette analyse ont été présentés dans le compte-rendu de la commission nationale des psychotropes et stupéfiants du 16 juin 2011⁸.

1. Objectif et méthodes

L'ANSM a étudié les caractéristiques de patients nouvellement traités par méthylphénidate à partir des données de l'EGB¹².

Les patients débutant un traitement par méthylphénidate entre octobre 2006 et octobre 2009 ont été sélectionnés et leur parcours de soin reconstitué (remboursements de médicaments, consultations médicales, hospitalisations).

Au total, 250 patients ont été inclus.

¹² L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux français. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

2. Résultats

Cent quarante-huit patients (59,2 %) ont bénéficié d'au moins 5 remboursements de méthylphénidate sur la période de l'étude.

Parmi eux, 137 (92,7 %) ont arrêté le traitement (pas de remboursement de méthylphénidate au cours des 6 premiers mois de l'année 2011).

La médiane d'âge des patients était de 9 ans, majoritairement des garçons (76 %). Le nomadisme médical concernait 7,4 % des patients et le nomadisme pharmaceutique 2 % des patients. Le nombre médian de consultations médicales était de 11 pour un temps de traitement moyen de 25 mois. Le méthylphénidate était prescrit dans 80 % des cas par des médecins exerçant en établissement de santé (spécialité médicale non précisée).

Les prescriptions associées à celles de méthylphénidate étaient principalement les médicaments des affections bénignes de la sphère ORL. Selon l'analyse de l'ASNM, deux groupes de sujets correspondant au total à 7,5 % des patients ont été identifiés comme ayant un comportement potentiellement déviant par rapport à l'utilisation du méthylphénidate :

- le premier groupe (6,1 %) était constitué par des patients d'âge moyen de 18 ans, majoritairement des hommes, avec un nomadisme pharmaceutique dans 11 % des cas, un délai de dispensation moyen (40 jours) consommant du méthylphénidate à des doses journalières élevées (supérieures à 60 mg).
- le second groupe (1,4 %) était constitué par un enfant de 6 ans et un homme de 59 ans consommant des doses très fortes (227 mg) et un délai très faible entre deux délivrances (25 jours), sans nomadisme médical et pharmaceutique et n'utilisant que la forme à libération modifiée.

II. DONNEES ISSUES DE LA BASE DE DONNEE IMS

Depuis 2009, et dans le cadre des actions requises pour le maintien de l'AMM, les laboratoires exploitants des spécialités à base de méthylphénidate transmettent chaque année aux autorités de santé européennes une analyse de l'utilisation du méthylphénidate en Europe à partir des bases de données IMS.

Les résultats présentés concernent l'année 2010.

1. Données européennes

En 2010, il a été estimé que plus de 5 millions d'ordonnances de méthylphénidate ont été émises dans les 21 pays inclus dans l'analyse. La majorité des prescriptions concernait des patients âgés de 6 à 18 ans (78 %). Le diagnostic le plus fréquent associé à ces prescriptions était le diagnostic CIM 10 « troubles hyperkinétiques » (F90) (74 %). La dose quotidienne moyenne variait de 23,92 mg/jour à 36,65 mg/jour, selon le pays analysé. La moyenne pondérée était de 29,30 mg/jour.

2. Données françaises

Les données françaises ont été recueillies auprès d'un échantillon de 435 médecins généralistes et spécialistes libéraux issus de la base de données IMS Disease Analyser.

Sur l'année 2010 en France, seulement 58 prescriptions contenant du méthylphénidate ont pu être analysées. Les restrictions de distribution du produit, et notamment l'obligation de prescription initiale hospitalière par des médecins spécialistes, peuvent vraisemblablement expliquer le faible nombre d'ordonnances recueillies en médecine de ville.

Les restrictions en termes de prescription du méthylphénidate, ainsi que la présence uniquement de médecins libéraux dans le panel IMS ne permet pas une analyse pertinente de l'utilisation du méthylphénidate en France.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

I. REEVALUATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (SMR)

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. D'autres troubles tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette peuvent être associés. Le TDAH peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de sa prévalence, estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire¹³, et des retentissements familiaux, éducationnels et sociaux qu'il engendre, le fardeau de santé publique induit par le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de ce trouble fréquemment associé à d'autres comorbidités (troubles du langage, troubles psychiatriques, troubles du sommeil...) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Psychiatrie Santé mentale).

La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (nécessité de mettre en œuvre des mesures psychologiques, éducatives et familiales). Lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, les spécialités à base de méthylphénidate, contribuent à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles il est possible de considérer que ces spécialités apportent un impact faible en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement socio-éducatif pour les patients traités.

De plus, la transposabilité des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée du fait des incertitudes qui demeurent sur les effets à moyen et long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il existe un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, les spécialités à base de méthylphénidate présentent un intérêt de santé publique dans cette indication. Cet intérêt est faible.

¹³ Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

La Commission de la transparence considère que :

Le service médical rendu par les spécialités à base de méthylphénidate (RITALINE, RITALINE LP, CONCERTA LP, QUASYM LP) reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission rappelle que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphétaminique.

II. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

En conséquence de ses conclusions, la Commission de la transparence recommande la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate.

Conditionnements : le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants.

Les conditionnements de RITALINE (boîte de 30), RITALINE LP (boîte de 28) et CONCERTA LP (boîte de 28) ne sont pas adaptés :

- RITALINE 10 mg comprimé : une boîte contient 30 comprimés regroupés en 3 blisters. Le numéro de lot et la date de péremption de la boîte ne sont inscrits que sur une extrémité de chaque blister ce qui est problématique lorsque le pharmacien doit procéder au déconditionnement.
- RITALINE LP 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule et CONCERTA LP 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimé : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXES

ANNEXE 1. RESULTATS DE LA META-ANALYSE DES ETUDES COMPARANT METHYLPHENIDATE AU PLACEBO OU A L'ABSENCE DE TRAITEMENT PSYCHOSTIMULANT CHEZ L'ENFANT D'AGE SCOLAIRE (NICE, 2009)

	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Total no. of trials (total no. of participants)	12 (1582)	1 (58)	1 (20)
Study ID	BUTTER1983 CONNERS1980 FINDLING2006 GITTELMANKLEIN1976A GREENHILL2002 GREENHILL2006 IALONGO1994 KOLLINS2006 KURLAN2002 LERER1977 PLISZKA2000 WILENS2006	KUPIETZ1988	BROWN1985
Diagnosis	ADD with hyperkinesis, ADHD, hyperkinetic disorder, hyperkinetic reaction of childhood, MBD (common coexisting conditions: oppositional defiant disorder and/or conduct disorder)	ADD with hyperactivity and developmental reading disorder	ADHD symptoms
Baseline severity (mean range)	CRS range: 35.48 to 42.05	CPRS: 20.55 (4.69)	CTRS (Abbrev): 18.55 (4.30)
Dose	Low: ≤ 0.4 mg/kg/day Medium: $> 0.4 > 0.8$ mg/kg/day High: ≤ 0.8 mg/kg/day	Low: 0.3 mg/kg Medium: 0.5 mg/kg High: 0.7 mg/kg	0.3 mg/kg/day
Treatment length (mean range)	7–112 days	196 days	84 days

	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Benefits			
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (teacher-rated)	Various measures: Low dose: SMD -0.40 (-0.95 to 0.15) Quality: High K : 2, N : 78 High dose: SMD -0.84 (-1.06 to -0.62) Quality: High K : 5, N : 806	CTRS (hyperactivity): Low dose: SMD -1.61 (-2.69 to -0.53) Quality: High K : 1, N : 58 Medium dose: SMD -1.35 (-2.29 to -0.40) Quality: High K : 1, N : 58 High dose: SMD -2.37 (-3.54 to -1.20) Quality: High K : 1, N : 58	CTRS: SMD -1.11 (-2.07 to -0.15) Quality: High K : 1, N : 20
ADHD core symptoms (mean change) (teacher-rated)	CATQ: Medium dose: SMD -1.69 (-2.24 to -1.14) Quality: High K : 1, N : 136	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (parent-rated)	CPRS: Low dose: SMD 0.66 (-0.06 to 1.37) Quality: high K : 1, N : 48 High dose: SMD -0.79 (-1.14 to -0.45) Quality: High K - 4, N : 747	–	CPRS: SMD -1.29 (-2.27 to -0.3) Quality: Moderate K : 1, N : 20
ADHD core symptoms (mean change) (parent-rated)	Various measures: Medium dose: SMD -1.34 (-3.26 to 0.58) Quality: High K - 2, N : 186	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (investigator-rated)	–	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (self-report)	–	–	–
Conduct problems (mean at endpoint) (teacher-rated)	Various measures: Low dose: SMD -0.43 (-1.13 to 0.27) Quality: Moderate K : 1, N : 48 High dose: SMD -0.58 (-0.84 to -0.31) Quality: High K : 4, N : 485	–	–
	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list

	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Conduct problems (mean change) (teacher-rated)	IOWA (oppositional/defiant): Medium dose: SMD -1.21 (-1.72 to -0.71) Quality: High K : 1, N : 136	–	–
Conduct problems (mean at endpoint) (parent-rated)	Various measures: High dose: SMD -0.73 (-1.06 to -0.41) Quality: High K : 2, N : 378	–	–
Clinical improvement (clinician-rated)	Various measures: Medium dose: RR 3.08 (1.40 to 6.78) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: RR 1.81 (1.46 to 2.24) Quality: High K : 5, N : 823	–	–
Clinical improvement (parent and teacher)	–	–	–
Harms			
Insomnia	High dose: NNTH 12 (7 to 33) Quality: High K : 3, N : 318	–	–
Anorexia	High dose: NNTH 16 (11 to 50) Quality: High K : 4, N : 634	–	–
Increased crying	High dose: NNTH 3 (NNTH 1 to ∞ to NNTB 50) Quality: Moderate K : 1, N : 1	–	–
Increased irritability	High dose: NNTH 14 (NNTH 4 to ∞ to NNTB 16) Quality: Moderate K : 2, N : 119	–	–
Moodiness	High dose: NNTH 16 (NNTH 8 to ∞ to NNTB 100) Quality: High K : 2, N : 141	–	–
Thirst	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Itching	High dose: NNTH 10 (NNTH 4 to ∞ to NNTB 20) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Diarrhoea	High dose: NNTH 50 (NNTH 20 to ∞ to NNTB 100) Quality: High K : 3, N : 318	–	–
Palpitations	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Stuttering	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Negativism	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Reddened eyes	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity

Incoherent speech	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
7% decrease in bodyweight	High dose: NNTH 9 (5 to 50) Quality: Moderate K : 1, N : 100	–	–
Decreased appetite	High dose: NNTH 9 (5 to 50) Quality: Moderate K : 1, N : 59	–	–
Leaving study early due to adverse events	Low dose: not estimable Quality: High K : 1, N : 30 Medium dose: NNTB 100 (NNTB 25 to ∞ to NNTH 50) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: ∞ (∞ to NNTH 33) Quality: High K : 2, N : 424	–	–
Leaving study early due to any reason	Low dose: NNTB 25 (NNTB 4 to ∞ to NNTH 6) Quality: High K : 2, N : 78 Medium dose: NNTB 8 (4 to 50) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: NNTB 11 (6 to 25) Quality: High K : 5, N : 767	NNTB 14 (NNTH 9 to ∞ to NNTB 4) Quality: Moderate K : 1, N : 58	–

ANNEXE 2. RISQUES IMPORTANTS IDENTIFIES ET POTENTIELS SURVEILLES DANS LE CADRE DU PLAN DE GESTION DES RISQUES EUROPEEN DES SPECIALITES A BASE DE METHYLPHENIDATE

Important identified risks

Hypertension
Tachycardia
Raynaud's phenomenon
Psychosis/Mania
Hallucinations (auditory, skin sensation, visual disturbance)
Anorexia
Decreased rate of growth
Aggression
Depression

Important potential risks

QT prolongation
Arrhythmias
Ischaemic cardiac events
Cyanosis
Sudden death
Cerebrovascular disorders
Hostility
Suicidality
Repetitive behaviours
Migraine
Tics/Tourette's syndrome/Dystonias
Effect on final height
Sexual maturation (delayed)
Drug abuse and drug dependence
Withdrawal syndrome
Diversion
Off-label use
Carcinogenicity
Lymphocytic leukaemia
Neonatal cardiorespiratory toxicity
Neonatal effects on growth

Long-term safety (cardiovascular, cerebrovascular, and psychiatric effects) is identified as important missing information.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 4 mai 2004 (JO du 14 mai 2004)

CONCERTA LP 18 mg, comprimés à libération prolongée
Boîte de 28 (CIP : 361 554-1)

CONCERTA LP 36 mg, comprimés à libération prolongée
Boîte de 28 (CIP : 361 555-8)

CONCERTA LP 54 mg, comprimés à libération prolongée
Boîte de 28 (CIP : 361 556-4)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

méthylphénidate

Code ATC : N06BA04

Stupéfiant

Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, pédopsychiatrie et pédiatrie.

Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription.

Ce médicament est délivré par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Date de l'AMM : 28/03/2003

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

« Concerta LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (THADA) chez l'enfant (de plus de 6 ans) et l'adolescent lorsque les mesures correctrices seules s'avèrent insuffisantes.

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostic unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, psychologique, éducatif et social. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées. Un traitement médicamenteux peut ne pas être utile chez tous les enfants atteints de ce syndrome. Par conséquent, CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de THADA, la décision d'utiliser ce médicament doit se fonder sur

une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

L'utilisation de CONCERTA LP doit être limitée aux patients nécessitant un médicament efficace toute la journée jusqu'au soir, lorsqu'il est administré le matin. Une prise en charge globale du THADA doit inclure d'autres mesures (psychologiques, éducatives et sociales) chez les patients présentant ce syndrome.

Les psychostimulants ne sont pas destinés aux patients présentant des symptômes dus à des facteurs environnementaux et/ou atteints d'autres pathologies psychiatriques primaires, incluant les psychoses. Une structure éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est souvent utile. »

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions de CONCERTA en cumul mobile annuel à février 2008 est de 30 000 prescriptions, en ville ; ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication de l'AMM^{[1],[2,3]}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription en ville (Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours).

Taux de remboursement : 65%

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

¹ S.V. Faraone et al. An analysis of patient adherence to treatment during a 1-year, open-label study of OROS[®] methylphenidate in children with ADHD. *J. of Att. Dis.* 2007; 11 (2): 157-166

² T. Wilens et al. ADHD treatment with once-daily OROS[®] methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 44 (10): 1015-1023

³ D. Palumbo et al. Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS[®] methylphenidate therapy. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004; 14 (2): 185-194

⁴ Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Clinical guideline. September 2008.

⁵ E. Taylor et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder –first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl 1): 1/7-1/30

AVIS DE LA COMMISSION

29 octobre 2003

CONCERTA LP 18 mg, comprimé
(Boîte de 28)

CONCERTA LP 36 mg, comprimé
(Boîte de 28)

CONCERTA LP 54 mg, comprimé
(Boîte de 28)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

chlorhydrate de méthylphénidate

Stupéfiant

Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, pédopsychiatrie et pédiatrie.

La prescription initiale hospitalière a une validité d'un an.

Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription.

Ce médicament est délivré par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Date de l'AMM : 28 mars 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de méthylphénidate

1.2. Originalité

Forme à libération prolongée.

1.3. Indications

Concerta LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (THADA) chez l'enfant (de plus de 6 ans) et l'adolescent lorsque les mesures correctrices seules s'avèrent insuffisantes.

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostic unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, psychologique, éducatif et social. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement médicamenteux peut ne pas être utile chez tous les enfants atteints de ce syndrome.

Par conséquent, CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de THADA, la décision d'utiliser ce médicament doit se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

L'utilisation de CONCERTA LP doit être limitée aux patients nécessitant un médicament efficace toute la journée jusqu'au soir, lorsqu'il est administré le matin.

Une prise en charge globale du THADA doit inclure d'autres mesures (psychologiques, éducatives et sociales) chez les patients présentant ce syndrome.

Les psychostimulants ne sont pas destinés aux patients présentant des symptômes dus à des facteurs environnementaux et/ou atteints d'autres pathologies psychiatriques primaires, incluant les psychoses.

Une structure éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est souvent utile.

1.4. Posologie

Enfants (de plus de 6 ans) et adolescents :

CONCERTA LP doit être administré par voie orale, une fois par jour le matin.

Le traitement devra être initié sous contrôle d'un spécialiste des troubles comportementaux de l'enfant et/ou de l'adolescent.

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg jusqu'à une posologie maximum de 54 mg/j en une prise unique, le matin.

En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

Patients naï fs* au méthylphénydate :

L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter des patients naï fs au méthylphénidate.

Chez les patients non encore traités par le méthylphénidate ou chez les patients traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise par jour.

Patients déjà traités par méthylphénydate :

Dose journalière antérieure de méthylphénydate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénydate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénydate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénydate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate supérieure à un mois, le traitement doit être arrêté.

Traitement d'entretien/traitement à long terme :

L'utilisation à long terme de méthylphénidate n'a pas été évaluée de façon systématique au cours des essais cliniques contrôlés.

Le médecin qui décide d'utiliser CONCERTA LP pendant des périodes prolongées chez des patients atteints de THADA doit ré-évaluer périodiquement l'utilité du traitement à long terme pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient sans traitement médicamenteux. Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement que cet arrêt soit temporaire ou définitif.

Diminution des doses et arrêt du traitement :

Le traitement médicamenteux est généralement interrompu pendant ou après la puberté.

* patients naï fs au méthylphénydate = patients sans traitement antérieur au méthylphénydate

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

N : système nerveux
06 : psychoanaleptiques
B : psychostimulants et nootropiques
A : sympathomimétiques d'action centrale
04 : méthylphénidate

2.2. Médicaments de comparaison

Le chlorhydrate de méthylphénidate 10 mg (RITALINE) est la seule spécialité indiquée dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3 études randomisées comparant le méthylphénidate à libération prolongée CONCERTA LP 1 fois/j au méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j et au placebo et une étude ouverte d'initiation au traitement par méthylphénidate à libération prolongée, avec titration de dose ont été fournies.

3.1.1 1 ère étude

Etude randomisée, en double aveugle, groupes parallèles, ayant inclus 282 enfants souffrant de THADA, comparant l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate à libération prolongée administré le matin, à celles du méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j et au placebo pendant 28 jours.

Critères d'inclusion

- enfants de 6 à 12 ans,
- souffrant de THADA (classification DSM IV), répondeurs au traitement par méthylphénidate,
- sous traitement par méthylphénidate :
 - patients déjà traités par praticien habituel : soit 5 mg à 20 mg à libération immédiate 3 fois/j, soit 20 à 60 mg à libération prolongée 1 fois/j, soit une combinaison de formes à libération immédiate et prolongée sans dépasser la dose de 60 mg/j, pendant 4 semaines au moins avant randomisation,
 - patients sans traitement antérieur par méthylphénidate : inclusion après participation à une étude ouverte de 4 semaines, d'initiation à Concerta® LP pour recherche de dose optimale et réponse au traitement (phase constituant la 4 ème étude décrite ci-après).

Caractéristiques des patients inclus :

282 patients randomisés, 277 ont reçu un traitement.

- âge moyen : 9 ans
- garçons : 82,6 %
- 67,7 % des patients avaient déjà été traités par méthylphénidate avant l'entrée dans l'étude. 32,3 % ont donc débuté un traitement par méthylphénidate à libération prolongée lors de la phase de recherche de dose optimale précédant l'inclusion.

Critère de jugement :

Score de la sous-échelle Inattention/Hyperactivité comportant 5 items de l'échelle IOWA Conners (10 items) dans les conditions habituelles de vie de l'enfant, évalué par l'enseignant, les parents et confirmé par un évaluateur entraîné au 27^{ème} jour.

L'échelle de IOWA Conners comprend 2 sous-échelles à 5 items, Inattention/Hyperactivité et Opposition/Défiance.

Le critère de jugement est pertinent car le THADA se caractérise par une inattention, une hyperactivité et une impulsivité.

	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo	*P (principe actif vis à vis du placebo)
N	94	94	89	
Posologie moyenne	34,3 mg/j	29,5 mg/j		
Scores initiaux de la sous-échelle à 5 items (Inattention/Hyperactivité) IOWA CONNERS	9,74 ± 4,1	9,94 ± 3,7	10,28 ± 3,8	NS
Critère de jugement : Score de la sous-échelle à 5 items (Inattention/Hyperactivité) de l'échelle IOWA CONNERS				
-enseignant	5,98 ± 3,91	6,35 ± 4,31	9,77 ± 4,02	S
-parent	6,29 ± 3,54	6,17 ± 3,19	10,11 ± 3,92	S
Sorties d'essai :	15 (16%)	13 (13,8 %)	43 (48,3 %)	
- inefficacité	11	10	38	
- effet indésirable :	1	1	1	
	(dépression)	(labilité émotionnelle)	(tics)	

* méthylphénidate à libération prolongée versus placebo et méthylphénidate à libération immédiate versus placebo.

3.1.2 2^{ème} étude

Etude randomisée, en double aveugle, crossover, comparant l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate à libération prolongée, administré le matin, à celle du méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j et au placebo, période d'évaluation : 7 jours pour chaque traitement (21 jours au total), 70 patients inclus, 68 ont reçu un traitement.

Critères d'inclusion

- enfants de 6 à 12 ans

- souffrant de THADA (classification DSM IV), répondeurs au méthylphénidate,
- sous traitement par méthylphénidate depuis au moins 3 mois :
soit 5 mg à 20 mg à libération immédiate 3 fois/j, soit 20 à 60 mg à libération prolongée 1 fois/j, soit une combinaison de formes à libération immédiate et prolongée sans dépasser la dose de 60 mg/j.

Caractéristiques des patients inclus :

70 patients randomisés, 68 patients ont reçu un traitement.

- âge moyen : 9,1 ans
- garçons : 89 %
- posologie moyenne :
- méthylphénidate à libération immédiate : 29 mg/j
- Concerta® LP : 35 mg/j

Critère de jugement :

Score de la sous-échelle Inattention/Hyperactivité comportant 5 items de l'échelle IOWA Connors (10 items), dans les conditions habituelles de vie de l'enfant, évalué par l'enseignant après 6 jours de traitement.

Le critère de jugement est pertinent.

	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo	*P (principe actif vis à vis du placebo)
N	68	68	68	
Critère de jugement : Score de la sous-échelle à 5 items (Inattention/Hyperactivité) de l'échelle IOWA CONNERS, évalué par l'enseignant	4,69 ± 3,31	5 ± 3,69	10,34 ± 4,21	S

* méthylphénidate à libération prolongée versus placebo et méthylphénidate à libération immédiate versus placebo.

3.1.3 3 ème étude

Etude randomisée, en double aveugle, crossover, comparant l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée administré le matin, à celle du méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j et au placebo, période d'évaluation : 7 jours pour chaque traitement (21 jours au total), 64 patients inclus, 61 ont reçu un traitement.

Critères d'inclusion

- enfants de 6 à 12 ans
- souffrant de THADA (classification DSM IV), répondeurs au méthylphénidate,
- sous traitement par méthylphénidate depuis au moins 3 mois :

soit 5 mg à 20 mg à libération immédiate 3 fois/j, soit 20 à 60 mg à libération prolongée 1 fois/j, soit une combinaison de formes à libération immédiate et prolongée sans dépasser la dose de 60 mg/j.

Caractéristiques des patients inclus :

64 patients randomisés, 61 patients ont reçu un traitement.

- âge moyen : 9,2 ans
- garçons : 81,3 %
- Score moyen à l'entrée dans l'étude de la sous-échelle Inattention/Hyperactivité : $10,42 \pm 3,02$.
- posologie moyenne pour les 2 formes : 38,8 mg/j.

Critère de jugement :

Score de la sous-échelle Inattention/Hyperactivité comportant 5 items de l'échelle IOWA Conners (10 items), évalué par l'enseignant après 6 jours de traitement.

Le critère est pertinent.

	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo	*P (principe actif vis à vis du placebo)
N	61	61	61	
Critère de jugement : Score de la sous-échelle à 5 items (Inattention/Hyperactivité) de l'échelle IOWA CONNERS, évalué par l'enseignant	$5,25 \pm 3,90$	$4,82 \pm 3,39$	$8,77 \pm 4,11$	S

* méthylphénidate à libération prolongée versus placebo et méthylphénidate à libération immédiate versus placebo.

3.1.4 4 ème étude

Etude ouverte d'initiation de traitement au méthylphénidate à libération prolongée, avec recherche de dose, en débutant à 18 mg/j (dose maximale : 54 mg/j), paliers de 18 mg/j par semaine, pour évaluation de l'efficacité et de la tolérance dans les conditions d'initiation du traitement, 110 patients inclus , durée : 3 semaines.

Critères d'inclusion :

- enfants de 6 à 12 ans
- souffrant de THADA (classification DSM IV)
- naï fs au méthylphénidate ou non traités depuis au moins 4 semaines.

Caractéristiques des patients inclus :

- 111 patients inclus, 110 patients avec traitement : analyse sur 99 patients
- âge moyen : 8,8 ans

- garçons : 76,8 %
- 61 patients naï fs au méthylphénidate (61,6 %)

Critères de jugement :

-score de l'échelle à 10 items (Inattention/Hyperactivité et Résistance/Provocation) de l'échelle IOWA Conners et score de l'échelle PEER INTERACTION, dans les conditions habituelles de vie de l'enfant ,évalués par l'enseignant.
Ces critères sont pertinents car ce sont des échelles utilisées dans l'évaluation du THADA.

-score de l'échelle à 10 items (Inattention/Hyperactivité et Résistance/Provocation) de l'échelle IOWA Conners, dans les conditions habituelles de vie de l'enfant , évalué par les parents.

-estimation globale du bénéfice du traitement par l'enseignant et les parents (4 items : pauvre, faible, bon, excellent).

Résultats :

96 % des patients inclus ont commencé un traitement par méthylphénidate à libération prolongée, avec estimation de dose efficace.

La répartition des doses est la suivante :

Dose quotidienne	Nombre de patients
18 mg/j	20
36 mg/j	53
54 mg/j	26

Résultats à 3 semaines de traitement par CONCERTA LP, en fonction des caractéristiques des patients avant l'initiation du traitement

Caractéristiques des patients avant l'initiation du traitement	aucun traitement antérieur	pas de traitement antérieur par méthylphénidate ou psychostimulants dans les 4 semaines précédentes	pas de traitement par méthylphénidate depuis au moins 4 semaines	tous patients confondus
N	60	19	17	96
Score IOWA Conners (10 items), évalué par l'enseignant :				
Inattention/Hyperactivité	4,45 ± 2,70	4,68 ± 2,89	6,19 ± 3,36	4,80 ± 2,80
Opposition/Défiance	1,32 ± 1,99	1,58 ± 2,57	2,31 ± 3,03	1,54 ± 2,41
Score IOWA Conners (10 items), évalué par les parents				
Inattention/Hyperactivité	4,13 ± 2,09	4,65 ± 3,79	5,22 ± 3,08	4,44 ± 2,70
Opposition/Défiance :	3,17 ± 2,66	4,65 ± 4,30	3,94 ± 3,00	3,6 ± 3,14
Score PEER Interaction, évalué par l'enseignant	0,33 ± 0,37	0,44 ± 0,56	0,52 ± 0,59	0,39 ± 0,46
Global Assessment				
<u>Enseignant :</u>				(95)
Pauvre	2	0	2	4
Faible	16	5	1	22
Bon	35	10	11	56
Excellent	7	4	2	13
<u>Parent :</u>				(98)
Pauvre	2	3	1	6
Faible	7	1	4	12
Bon	40	12	8	60
Excellent :	11	4	5	20

3.2. Effets indésirables

Au cours des 3 études randomisées :

3.2.1 1 ère étude (étude randomisée sur 28 Jours)

Aucun effet indésirable grave n'a été observé durant l'étude.

N = 206	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
Céphalées	14,4 %	5,8 %	10,2 %
Douleurs abdominales	6,7 %	5,8 %	1 %
Diminution de l'appétit (J14 et J 28 : résultats similaires)	22,5 %	18,8 %	12 %
Tics (apparition ou aggravation)	0	1	4

Evaluation de la qualité du sommeil :

N = 206	méthylphénidate à libération prolongée 1fois	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
J 0 : Mauvais ou assez bon	29,5%	27,2 %	23,4 %
Bon ou excellent	70,5 %	72 ,8 %	76,6 %
J 28 : Mauvais ou assez bon	32,6 %	31,5 %	23,1 %
Bon ou excellent	67,4 %	68,5 %	76,9 %

3.2.2 2 ème étude (étude en crossover sur 21 jours, 7 jours d'évaluation pour chaque traitement)

Aucun effet indésirable grave n'a été observé durant l'étude.

Aucune sortie d'essai pour effet indésirable n'a été enregistrée.

N = 68	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
Céphalées	11,8 %	15,9 %	23 ,2 %
Douleurs abdominales	13,2 %	17,4 %	11,6 %
Diminution de l'appétit	18 %	24 %	4 %
Tics (apparition ou aggravation)	0	4	0

Evaluation de la qualité du sommeil :

N = 68	méthylphénidate à libération prolongée 1fois	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
Mauvais ou assez bon	39,7 %	28 %	30,9 %
Bon ou excellent	60,3 %	72 %	69,1 %

3. 2. 3 3 ème étude (étude en crossover sur 21 jours, 7 jours d'évaluation pour chaque traitement)

Aucun effet indésirable grave n'a été observé durant l'étude.
Aucune sortie d'essai pour effet indésirable.

N = 61	méthylphénidate à libération prolongée 1fois/j	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
Céphalées	4,8 %	9,5 %	8,2 %
Douleurs abdominales	4,8 %	6,3 %	3,3%
Diminution de l'appétit	0	2	0
Tics (apparition ou aggravation)	0	0	0

Evaluation de la qualité du sommeil :

N = 61	méthylphénidate à libération prolongée 1fois	méthylphénidate à libération immédiate 3 fois/j	placebo
Mauvais ou assez bon	25,8 %	20,6 %	9,8 %
Bon ou excellent	74,2 %	79,4 %	90,2 %

Au cours de l'étude ouverte d'initiation au traitement et de titration de dose :

3. 2. 4 4 ème étude (ouverte, d'initiation au traitement par méthylphénidate à libération prolongée)

N = 95	18 mg/j	36 mg/j	54 mg/j
Céphalées	4,5 %	6,7 %	11,1 %
Douleurs abdominales	7,3 %	7,8 %	5,6 %
Diminution de l'appétit	23,9 %	26,7 %	33,3 %
Tics (apparition ou aggravation)	0	1	0

Evaluation de la qualité du sommeil :

N= 95	Evaluation initiale du sommeil	18 mg/j	36 mg/j	54 mg/j
J0				
Mauvais ou assez bon	17,4 %			
Bon ou excellent	82,6 %			
J21				
Mauvais ou assez bon		30,3 %	33,4 %	41,6 %
Bon ou excellent		69,7 %	66,6 %	58,4 %

La qualité du sommeil diminue avec l'augmentation de la dose quotidienne.

3.3. Conclusion

L'efficacité à court terme du méthylphénidate à libération prolongée (CONCERTA LP) dans le THADA **chez l'enfant de plus de 6 ans**, préalablement répondeur au traitement par méthylphénidate, administré 1 fois par jour le matin, est similaire à celle du méthylphénidate à libération immédiate, administrée 3 fois par jour. Il est à noter que deux des études ont porté sur des effectifs réduits.

La tolérance du méthylphénidate à libération prolongée est comparable à celle du méthylphénidate à libération immédiate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le THADA entraîne une altération importante de la vie relationnelle et des performances scolaires.

Sa prise en charge est globale. Le traitement médicamenteux de référence (et le seul autorisé en France à ce jour) est le méthylphénidate.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important lorsque les seules mesures psychologiques, éducatives et sociales sont insuffisantes.

L'administration d'une forme à libération prolongée évite les difficultés pratiques liées à la fréquence d'administration de 2 ou 3 comprimés par jour, en particulier les difficultés rencontrées pour la prise à l'heure du déjeuner à l'école. Elle est susceptible d'améliorer l'observance et d'éviter la stigmatisation de l'enfant.

La commission souligne que la mise à disposition d'une forme à libération prolongée de méthylphénidate est un besoin identifié par la mission pédiatrique de l'Afssaps,

Compte tenu des difficultés particulières du traitement de cette pathologie, à cet âge, la forme LP permet une meilleure prise en charge des jeunes patients et présente donc un intérêt de santé publique.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité CONCERTA LP apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en terme de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prescription s'adresse aux enfants en début de scolarité pour lesquels les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux.

Il est fortement recommandé :

-de suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et la posologie,

-d'arrêter le traitement pendant les week-ends et la période des vacances,

Le traitement doit être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient.

4.4. Population cible

Il existe peu de données épidémiologiques françaises, en dehors d'une expertise de collective de l'INSERM (dernier semestre 2001).

La prévalence du THADA varie selon la classification utilisée pour diagnostiquer ce syndrome (DSM ou CIM 10).

Les études utilisant le DSM produisent des taux de prévalence pour la période d'âge scolaire le plus souvent compris entre 5 % et 10 %.

A l'inverse, de celles utilisant la CIM 10 qui produisent des taux variant de 0,4 % à 4,2%.

Le taux de prévalence global semble s'infléchir à l'adolescence.

Pour information, selon NICE la prévalence estimée du THADA au Royaume-Uni chez les enfants scolarisés de 6 à 16 ans serait de 1 %.

Seule une faible proportion des patients atteints (les formes les plus sévères) relève d'un traitement par CONCERTA LP.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la CIM 10, la prévalence des formes les plus sévères de THADA, retenue par les experts (expertise collective INSERM), serait de l'ordre de 2 % pour la période d'âge scolaire.

Elle serait de 3% à 4% chez les garçons et de 1% chez les filles.

En extrapolant ces données à la population des enfants de 6 à 14 ans, le nombre d'enfants souffrant de THADA serait compris entre 135 000 et 169 000.

A titre d'information, sur la base des données de prescription française (Panel X' Ponent-septembre 2002), 63 % des patients ont 2 prises par jour et 17 % des patients 3 prises par jour.

Selon les experts la prise du traitement à l'heure du déjeuner à l'école concerne la plupart des enfants ayant 2 prises par jour.

La population qui pourrait tirer un bénéfice particulier de CONCERTA LP serait comprise entre 108 000 et 135 200 .

La population prenant 2 prises par jour serait comprise entre 85 000 et 106 000 patients environ.

La population prenant 3 prises par jour serait comprise entre 22 900 et 28 700 patients environ.

Ces chiffres ne tiennent pas compte de la régression progressive des troubles à l'adolescence.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.