



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

QUASYM LP 10 mg, gélule à libération modifiée
Boîte de 30 (CIP : 377 618-4)

QUASYM LP 20 mg, gélule à libération modifiée
Boîte de 30 (CIP : 377 620-9)

QUASYM LP 30 mg, gélule à libération modifiée
Boîte de 30 (CIP : 377 622-1)

SHIRE FRANCE S.A.

Méthylphénidate

Code ATC : N06BA04

Liste I

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 et aux centres du sommeil.

Date de l'AMM : 27 décembre 2006 (Reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Méthylphénidate.

1.2. Indication

« Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées 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.

Informations supplémentaires relatives au bon usage du produit

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

Une stratégie thérapeutique globale comporte habituellement des mesures psychologiques, éducatives et sociales et, a pour but de stabiliser l'enfant présentant un trouble du comportement caractérisé par des symptômes tels que : antécédents chroniques de manque d'attention, difficultés de concentration, instabilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, signes neurologiques mineurs et anomalies de l'EEG. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant ce syndrome et la décision de prescrire ce médicament doit se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité des symptômes de l'enfant.»

1.3. Posologie

« QUASYM LP associe une formulation à libération immédiate (30% de la dose) et une formulation à libération prolongée (70 % de la dose). Par conséquent, QUASYM LP 10 mg libère de manière immédiate une dose de 3 mg et de manière prolongée une dose de 7 mg. La fraction libérée de manière prolongée est prévue pour maintenir l'effet du traitement pendant toute l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée. Cette libération prolongée permet d'atteindre des taux plasmatiques compatibles avec un effet thérapeutique pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée scolaire mais pas à toute une journée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Par exemple, 20 mg de QUASYM LP est destiné à remplacer la prise de 10 mg de méthylphénidate sous forme à libération immédiate du petit-déjeuner et du déjeuner.

Adultes : sans objet.

Sujets âgés : sans objet.

Enfants (âgés de plus de 6 ans) et adolescents :

Titration

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie en début de traitement. Cette titration est habituellement réalisée avec du méthylphénidate à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg, une à deux fois par jour (par exemple au petit-déjeuner et au déjeuner) ; cette posologie pourra ensuite être augmentée, si besoin, par palier de 5 à 10 mg par semaine, en tenant compte de la tolérance et de l'efficacité observées.

QUASYM LP 10 mg administré une fois par jour peut être utilisé, dès le début du traitement, à la place de 5 mg de méthylphénidate à libération immédiate, deux fois par jour, si le médecin traitant considère qu'une administration deux fois par jour est impossible.

Pour l'administration de posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

Patients déjà traités par du méthylphénidate : les patients stabilisés par une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent être orientés vers QUASYM LP en conservant une dose journalière équivalente.

Si les effets du médicament s'estompent trop rapidement en fin d'après-midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et/ou des difficultés d'endormissement peuvent survenir. Une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate administrée en fin de journée peut aider à résoudre ce problème. Dans ce cas, on considère qu'un contrôle satisfaisant des symptômes est obtenu par une administration biquotidienne de méthylphénidate à libération immédiate. Le traitement ne doit pas être poursuivi avec QUASYM LP lorsqu'une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate est nécessaire en fin de journée, à moins que ce soit également le cas lors d'un traitement conventionnel par une formulation à libération immédiate administrée 2 fois par jour à dose équivalente (au petit-déjeuner et au déjeuner). Le schéma posologique permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec une dose journalière minimale doit être utilisé.

La posologie journalière maximale de méthylphénidate est de 60 mg.

QUASYM LP n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 6 ans en l'absence de données d'efficacité et de sécurité dans cette population.

QUASYM LP doit être pris le matin avant le petit-déjeuner. Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec une boisson. La gélule peut également être ouverte et son contenu dispersé dans une cuillerée de compote de pomme à absorber immédiatement ; le mélange ne doit pas être conservé et administré ultérieurement. Il est nécessaire de boire un peu de liquide (eau) après avoir pris la compote. La gélule ou son contenu ne doivent pas être écrasés ou croqués.

Traitement à long terme

L'utilisation à long terme du méthylphénidate n'a pas été évaluée de façon systématique au cours d'essais cliniques contrôlés. Le médecin qui décide de prescrire QUASYM LP pendant des périodes prolongées à un patient atteint de TDAH 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.

Remarque : Lorsqu'une amélioration des symptômes n'a pas été observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté. L'administration de méthylphénidate doit être interrompue périodiquement afin d'évaluer l'état de l'enfant. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N06BA04 :	
N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
N06B	Psychostimulants et nootropiques
N06BA	Sympathomimétiques d'action centrale
N06BA04	Méthylphénidate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison strictement comparables

Autres spécialités à base de méthylphénidate sous une forme à libération prolongée (LP) et ayant la même indication :

CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé

RITALINE LP 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélules

2.2.2. Médicaments de comparaison non strictement comparables

Autre spécialité à base de méthylphénidate sous forme à libération immédiate :

RITALINE 10 mg, comprimé.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Seul le méthylphénidate a une AMM en France dans le traitement du TDAH.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études principales à l'appui de sa demande :

- 1 étude versus placebo, randomisée, en double aveugle
- 1 étude versus RITALINE à libération immédiate de non-infériorité, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo
- 1 étude croisée versus CONCERTA LP, randomisée, en double aveugle.

3.1. Efficacité

Etude versus placebo :

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 semaines qui a comparé l'efficacité de QUASYM LP par rapport au placebo chez 321 enfants de 6 à 16 ans ayant un TDAH selon le critère du DSM VI, sous-type combiné ou sous-type hyperactif/impulsif prédominant.

Les patients non répondeurs au méthylphénidate ou nécessitant une 3^{ème} administration journalière de méthylphénidate dans l'après-midi ou la soirée et les répondeurs au placebo pendant la période de « wash out » étaient exclus.

Les patients ont reçu soit QUASYM LP (20 mg la première semaine puis adaptation si nécessaire à 40 et 60 mg) soit le placebo pendant 3 semaines.

Résultats sur le critère de jugement principal : questionnaire TCGI¹ rempli par les enseignants avec évaluation combinée matin + après-midi relevée pendant 3 jours par semaine pendant 3 semaines (analyse en ITT avec prise en compte de la dernière valeur disponible).

Le score TCGI a été réduit dans le groupe traité par QUASYM LP alors qu'il est resté inchangé dans le groupe placebo. La différence observée entre les groupes après 3 semaines de traitement est statistiquement significative ($p = 0,0001$, voir tableau 1).

Tableau 1 : variation du score TCGI (évaluation combinée matin et soir) après 3 semaines de traitement

Score TCGI	QUASYM LP N = 155	Placebo N = 159	p
Etat initial	12,7 ± 7,24	11,5 ± 7,35	NS
3 semaines	4,9 ± 4,66	10,3 ± 6,92	0,0001

Etude versus RITALINE à libération immédiate :

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant comparé QUASYM LP à RITALINE à libération immédiate (LI) chez 318 enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH selon les critères du DSM VI après 3 semaines de traitement.

Les enfants devaient être stabilisés sous méthylphénidate à une posologie stable depuis au moins 3 semaines. Les enfants précédemment non répondeurs au méthylphénidate étaient exclus.

Les patients ont reçu soit QUASYM LP (20 mg, 40 mg ou 60 mg/j) soit RITALINE LI (dosé à 10 mg) deux fois/jour soit le placebo pendant 3 semaines.

Résultats sur le critère de jugement principal : score inattention/hyperactivité (I/O) du questionnaire IOWA mesurée par l'enseignant² à J21 (score global matin et après-midi). QUASYM LP pouvait être considéré comme non-inférieur à RITALINE LI si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les traitements était supérieure à (-1,5).

Sur 318 patients traités, 285 ont terminé l'étude. Les raisons d'arrêt d'étude ont été : une aggravation du TDAH, un effet indésirable, une violation du protocole, un retrait du consentement du patient ou du représentant légal, la décision de l'investigateur, un patient perdu de vue.

L'analyse a été réalisée sur la population per protocole (PP) définie par les patients ayant reçu le traitement et eu au moins une mesure d'efficacité après la première prise et sans

¹ « Teacher version of 10 items Conners' Global Index » : questionnaire comportant 10 items relatifs aux difficultés de comportement de l'enfant. Chaque item est gradué de 0 (pas du tout-rarement) à 3 (très souvent-énormément). Le score maximal est de 30 points.

² « Overall teacher's Inattention/overactivity with aggression Conners ratings scale » : questionnaire comportant 10 items répartis en deux catégories, I/O (inattention/overactivity) et O/D (opposition/defiance). Chaque item est gradé selon une échelle de 0 (pas du tout) à 3 (beaucoup). Il s'agit d'une échelle d'évaluation validée pour le TDAH qui peut être évaluée

déviations majeures au protocole. La population PP a comporté 279 patients dont 120 traités par QUASYM, 120 par RITALINE LI et 39 sous placebo.

A J21, le score I/O a été amélioré dans les groupes QUASYM LP mais pas dans le groupe placebo. La non-infériorité de QUASYM LP à RITALINE LI a été démontrée (voir tableau 2) : borne inférieure de l'IC_{97,5%} de la différence entre les traitements de (-1,06) supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-1,5). QUASYM LP a été non-inférieur à RITALINE LI aux autres temps de mesure, J7 et J14. Ce résultat a été confirmé en prenant en compte la population ITT.

Tableau 2 : score inattention/hyperactivité (I/O) du questionnaire IOWA mesurée par l'enseignant à J21 (population PP)

Score I/O	QUASYM LP N = 120	RITALINE LI N = 120	Placebo N = 39
Etat initial (moyenne, SE)	5,8 ± 3,59	6,1 ± 3,74	6,0 ± 3,64
J21 (moyenne, SE)	4,5 ± 0,29	4,3 ± 0,29	7,7 ± 0,50
Borne inférieure de l'IC _{97,5%} de la différence entre QUASYM LP et RITALINE LI	-1,06		-

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

QUASYM LP a été également non-inférieur à RITALINE LI sur la composante opposition/défiance (O/D) du questionnaire IOWA complété par l'enseignant à toutes les visites.

Lorsque les parents ont complété le questionnaire IOWA destiné aux parents, QUASYM LP a été non-inférieur à RITALINE LI sur le score O/D à J14 et sur le score I/O à J7 et J14.

Etude versus CONCERTA LP :

Etude croisée, randomisée, en double aveugle, ayant comparé QUASYM LP à CONCERTA LP et au placebo chez 184 enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH selon les critères du DSM VI, sous-type « inattentif », « hyperactif – impulsif » ou « combiné ».

Les patients devaient être répondeurs au méthylphénidate à dose stable depuis au moins 2 semaines de 10 à 60 mg/jour en 1 à 3 prises.

Les patients ont reçu successivement pendant 1 semaine, sans période de « wash-out » entre les traitements, QUASYM LP (20 mg, 40 mg ou 60 mg/j), CONCERTA LP (18 mg, 36 mg ou 54 mg/j) et le placebo.

Critère de jugement principal : score moyen de la composante « comportement » du questionnaire SKAMP³ évalué par l'enseignant sur les cinq premières sessions de 1,5 h après l'administration du traitement (périodes H0 – H1,5 ; H1,5 – H3 ; H3 – H4,5 ; H4,5 – H6 et H6 – H7,5). Une différence de 0,225 au minimum était considérée comme cliniquement pertinente. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.

Résultats :

Parmi les 184 patients randomisés, 157 ont pris les 3 traitements et participé à toutes les sessions.

Un total de 13 patients a arrêté l'étude prématurément : 5 pour retrait de consentement, 3 pour événement indésirable (non grave), 2 pour un critère d'exclusion, 1 pour violation de

³ Questionnaire SKAMP (Swanson, Koptkin, Atkins, M/Flynn, Pelham) : comporte une composante « comportement » à 6 items et une composante « attention » à 7 items. Les réponses sont cotées sur une échelle de 0 (aucun) à 3 (beaucoup).

protocole, 1 pour raison administrative et 2 pour raison autre. Aucun arrêt prématuré d'étude n'est survenu dans le groupe QUASYM LP.

Le score SKAMP-comportement a été amélioré de façon statistiquement plus importante dans le groupe QUASYM LP que dans le groupe CONCERTA LP sur la moyenne des cinq premières sessions de 1,5 h de la journée (voir tableau 3). A H 7,5 après la prise, QUASYM LP n'a pas différé de CONCERTA LP [6,7 versus 7,0, QUASYM LP restant supérieur au placebo (11,1)] tandis qu'à H 12 après la prise, CONCERTA LP s'est montré supérieur à QUASYM. A H12 après la prise, QUASYM LP n'a pas différé du placebo.

Tableau 3 : score SKAMP – comportement

SKAMP- comportement (moyenne)	QUASYM LP	CONCERTA LP	Placebo	QUASYM LP vs CONCERTA LP p
0 heure après la prise	N = 174	N = 174	N = 176	-
	8,4 ± 8,4	8,1 ± 7,9	6,6 ± 6,8	
Moyenne des 5 premières sessions de 1,5 h de la journée	N = 174	N = 175	N = 177	<0, 001
	5,0 ± 5,4	6,7 ± 7,0	10,8 ± 8,2	
H 7,5 après la prise	N = 173	N = 174	N = 177	NS
	6,7 ± 7,3	7,0 ± 8,0	11,1 ± 9,2	
H 12 après la prise	N = 171	N = 172	N = 175	0,0012
	9,0 ± 8,6*	7,3 ± 8,2	9,6 ± 8,8	

* : NS versus placebo

3.2. Tolérance

3.2.1. Mentions du RCP :

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le méthylphénidate ($\geq 1/10$) sont une nervosité et de l'insomnie survenant au début du traitement. Ces effets sont habituellement contrôlés en réduisant la posologie.

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

- une diminution de l'appétit, généralement transitoire,
- des troubles cardiaques (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 troubles du système nerveux (vertiges, somnolence, dyskinésie, céphalées et hyperactivité),
- des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (alopécie, prurit, rash et urticaire,
- des modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (en général, augmentation).

3.2.2. Etudes cliniques

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de QUASYM LP a été similaire à celui de RITALINE LI excepté pour les céphalées et l'anorexie qui ont été plus fréquentes avec QUASYM LP (18% vs 13,5% pour les céphalées et 6,5% vs 3% pour l'anorexie).

Dans l'étude ayant comparé QUASYM LP à CONCERTA LP, le profil de tolérance a été similaire dans les deux groupes excepté pour la diminution de l'appétit et les céphalées qui ont été un peu plus fréquentes avec CONCERTA LP (3,3% vs 1,7% pour la perte d'appétit et 2,9% vs 1,7% pour les céphalées).

Des différences ont été observées en ce qui concerne la pression artérielle systolique qui n'a pas augmenté sous QUASYM LP (-0,6 mmHg) par rapport au placebo (+0,9 mmHg) alors que la pression artérielle systolique sous CONCERTA LP a augmenté par rapport au placebo (+5,2 mmHg).

3.2.3. Etudes observationnelles

Dans une étude observationnelle réalisée aux USA chez 308 enfants de 6 à 17 ans ayant un TDAH, naïfs de traitement par méthylphénidate ou déjà équilibré sous méthylphénidate, les principaux effets indésirables après 3 semaines de traitement par QUASYM LP ont été des céphalées (6%), des douleurs abdominales (5%) et une diminution ou perte d'appétit (3%).

Dans une seconde étude observationnelle réalisée en Allemagne, 852 enfants de 6 à 17 ans ayant un TDAH avec des symptômes « largement présents » naïfs de traitement par méthylphénidate ou déjà équilibré sous méthylphénidate ont été suivis pendant 6 à 12 semaines de traitement par QUASYM LP. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles psychiatriques : 125 événements (principalement des tics, de l'agressivité, une humeur dépressive, des difficultés d'endormissement) dont 118 ont été reliés au traitement.

Trois cas de troubles cardiovasculaires ont été rapportés : tachycardie, palpitations modérées et un cas d'arythmie grave dont l'imputation a été jugée non évaluable. Des indésirables graves ont été rapportés correspondant à des troubles psychiatriques (26 événements indésirables tels que tics, désordres affectifs, agressivité, colère, trouble bipolaire, encoprésie, trouble du contrôle de l'impulsivité, onychophagie, trouble du sommeil, tendance exagérée aux pleurs, apathie, morosité et anxiété), à des troubles du système nerveux (5) (céphalées, mauvaise qualité du sommeil, somnolence), à des troubles gastro-intestinaux (6) et à des troubles du métabolisme et de la nutrition (3).

3.2.4. Evaluation du CHMP

En 2007, en raison de possibles risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires liés à l'utilisation de méthylphénidate, la Commission Européenne a demandé à l'EMA de faire une évaluation du rapport bénéfices/risques pour les spécialités contenant du méthylphénidate selon l'article 31 de la directive 2001/83/EC.

En janvier 2009, le CHMP a conclu que le rapport bénéfices/risques des produits comportant du méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants de plus de 6 ans restait favorable. Les conclusions de cette évaluation ont conduit le CHMP à proposer d'harmoniser les RCP en incluant le suivi avant et après traitement, en mettant à jour les rubriques relatives aux contre-indications et aux mises en garde, en harmonisant les informations sur les effets indésirables, en contrôlant les posologies et les utilisations, en mettant à jour les informations sur l'usage chez les femmes enceintes et allaitantes.

En particulier, par rapport aux informations du RCP français en date du 7 août 2008, le CHMP signale :

- l'analyse des données des essais cliniques avec méthylphénidate chez les enfants et adolescents met en évidence des fluctuations dans les pressions artérielles diastoliques et systoliques supérieures à 10 mmHg. Les conséquences à court et à long terme de ces effets cardiovasculaires ne sont pas connues, mais la survenue de complications ne peut être exclue, notamment en cas de maladies cardiaques préexistantes.
- des cas de vascularite cérébrale semblent être une réaction idiosyncratique très rare.
- le développement ou l'exacerbation de troubles psychiatriques de type maniaque (manies, TOC) peuvent survenir à des doses usuelles chez les enfants traités par méthylphénidate, et peuvent conduire à arrêter le traitement.

Enfin, le CHMP remarque que les effets à long terme d'un traitement par méthylphénidate sur la croissance et le développement de l'enfant sont peu connus. Quelques études

indiquent que la consommation de méthylphénidate au long cours (21 et 36 mois) n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la croissance des enfants.

En conséquence, le CHMP recommande :

- la contre-indication d'un traitement par méthylphénidate chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente ou des maladies cérébrovasculaires à type de paralysie hémiplegique cérébrale
- la contre-indication du traitement par méthylphénidate en cas d'anorexie mentale
- de rechercher les antécédents cardiovasculaires chez les patients et leurs familles et d'effectuer un examen cardiovasculaire préalablement à la mise en route d'un traitement par méthylphénidate en cas de suspicion d'une quelconque affection cardiaque
- de réaliser un examen neurologique préalablement à l'instauration d'un traitement par méthylphénidate pour détecter toute pathologie cérébrovasculaire
- de surveiller tous les 6 mois et à chaque ajustement de la dose, la pression artérielle, le rythme cardiaque et l'état psychiatrique du patient
- de surveiller tous les 6 mois le poids et la taille de l'enfant
- d'arrêter le traitement par méthylphénidate une fois par an.

Suite à ces recommandations, le laboratoire a déposé une demande de modification du RCP de QUASYM LP conformément aux recommandations du CHMP.

3.3. Conclusion

L'efficacité de QUASYM LP (20 mg, 40 mg ou 60 mg/jour) a été évaluée versus placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 semaines chez 321 enfants de 6 à 16 ans ayant un TDAH selon le critère du DSM VI, sous-type combiné ou sous-type hyperactif/impulsif prédominant. Le score TCGI a été réduit dans le groupe traité par QUASYM LP alors qu'il est resté inchangé dans le groupe placebo et la différence observée entre les groupes (5,4 points) est statistiquement significative ($p = 0,0001$).

L'efficacité de QUASYM LP a été aussi évaluée versus comparateurs actifs, RITALINE à libération immédiate (LI) et CONCERTA LP, dans 2 études randomisées, en double aveugle.

L'étude versus RITALINE LI (10 mg/jour) a inclus chez 318 enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH selon les critères du DSM VI. Après 3 semaines de traitement, QUASYM LP a été non inférieur à RITALINE LI en termes de réduction du score « inattention/hyperactivité » global du questionnaire IOWA mesuré par l'enseignant le matin et l'après-midi. QUASYM LP n'a pas été comparé à RITALINE LP car cette spécialité n'était pas encore disponible.

L'étude versus CONCERTA LP (18 mg, 36 mg ou 54 mg/j) était une étude croisée ayant inclus 184 enfants de 6 à 12 ans ayant un TDAH selon les critères du DSM VI, sous-type « inattentif », « hyperactif – impulsif » ou « combiné ». Les enfants ont été traités successivement pendant 1 semaine par QUASYM LP, CONCERTA LP ou placebo sans « wash-out » entre les 3 périodes.

Le score SKAMP-comportement a été amélioré de façon plus importante avec QUASYM LP qu'avec CONCERTA LP sur la moyenne des cinq premières sessions de 1,5 h après administration du traitement (5,0 versus 6,7 points avec CONCERTA LP, $p < 0,001$; placebo : 10,8 points) mais pas à H7,5 après la prise tandis qu'à H12 après la prise, CONCERTA LP (7,3 points) s'est montré supérieur à QUASYM LP (9,0 points, $p = 0,0012$). A H12 après la prise, QUASYM LP n'a pas différé du placebo (9,6 points).

Le profil de tolérance de QUASYM LP est similaire à ceux de RITALINE LI et CONCERTA LP. Suite à une réévaluation du rapport bénéfices/risques du méthylphénidate par le CHMP (janvier 2009), le RCP devra être harmonisé avec celui des autres spécialités à base de méthylphénidate pour :

- signaler les risques des fluctuations dans les pressions artérielles diastoliques et systoliques supérieures à 10 mmHg, de vascularite cérébrale, de développement ou d'exacerbation de troubles psychiatriques de type maniaque (manies, TOC) pouvant survenir à dose usuelle chez les enfants traités par méthylphénidate ;
- introduire des contre-indications et recommandations liées à ces risques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) entraîne une altération importante de la vie relationnelle et des performances scolaires.

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

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de sa prévalence estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire⁴ 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 co-morbidités (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).

Si la réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (mesures psychologiques, éducatives et familiales), lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, la spécialité QUASYM LP, au même titre que les autres spécialités à base de méthylphénidate, devrait contribuer à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données cliniques disponibles et sur la base des résultats des études versus comparateurs actifs, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de QUASYM LP sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles (y compris des formes à libération prolongée), il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité QUASYM LP dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important lorsque les mesures psychologiques, éducatives et sociales utilisées seules 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 prise en charge du TDAH est globale. Le traitement médicamenteux de référence (et le seul autorisé en France à ce jour) est le méthylphénidate. Il s'agit d'un traitement de seconde intention.

⁴ Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

Il existe d'autres spécialités à base de méthylphénidate à libération prolongée.

Le service médical rendu par les spécialités QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

La prescription de méthylphénidate 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 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,
- d'interrompre le traitement pendant les week-ends et la période des vacances.

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

Le méthylphénidate est le seul médicament en France ayant une indication validée dans le TDAH.

Deux attitudes sont possibles :

- soit l'instauration du traitement se fait avec du méthylphénidate à libération immédiate, sous forme de RITALINE 10 mg en 2 prises quotidiennes (au petit-déjeuner et à midi), possiblement relayée ensuite par une formulation à libération prolongée (RITALINE LP ou CONCERTA LP, à la dose minimale de 18 mg/j), l'équivalence des posologies entre RITALINE 10 mg à libération immédiate et RITALINE LP étant directe,
- soit est d'emblée choisie la formulation à libération prolongée par CONCERTA LP 18 mg en prise unique le matin.

Les doses les plus faibles sont toujours recommandées initialement, puis sont augmentées graduellement sur 4 à 6 semaines jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration des signes du TDAH sans apparition d'effets secondaires compromettant la poursuite du traitement.

4.3.2. Place de la spécialité

QUASYM LP est une nouvelle spécialité à base de méthylphénidate à libération prolongée qui s'ajoute à RITALINE LP et CONCERTA LP. Ces trois spécialités ont des cinétiques de libération du méthylphénidate différentes : libération immédiate de 30% de la dose et prolongée de 70% de la dose (répartition 30 : 70) avec QUASYM LP alors la libération de la dose se fait selon un schéma 50 : 50 avec RITALINE LP et 22 : 78 avec CONCERTA LP. Ces différences se traduisent en pratique par une couverture des symptômes au cours de la journée différente, QUASYM LP couvrant plutôt le début de journée et la période scolaire pendant une durée de 8 heures. Le choix du traitement devra se faire au cas par cas en

fonction des symptômes de l'enfant et des capacités de la famille à mettre en œuvre des mesures éducatives et correctives.

QUASYM LP est la première spécialité de méthylphénidate à libération prolongée disponible à un dosage 10 mg. Cette présentation de QUASYM LP peut être utilisée en phase de titration en remplacement d'une dose de 5 mg 2 fois par jour de RITALINE à libération immédiate, si l'administration 2 fois par jour est impossible, ou d'emblée en alternative à CONCERTA LP 18 mg.

Chez les patients déjà traités et stabilisés par RITALINE à libération immédiate, la dose de QUASYM LP ne devra pas dépasser 60 mg par jour.

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 TDAH 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 le NICE la prévalence estimée du TDAH 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 méthylphénidate.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la classification CIM 10, la prévalence des formes les plus sévères de TDAH, 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 TDAH serait compris entre 135 000 et 169 000.

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement :

Le conditionnement en boîte de 30 gélules n'est pas adapté aux conditions de prescription qui ne n'autorisent pas une délivrance de méthylphénidate au-delà de 28 jours (médicament stupéfiant).

Une demande de variation de l'AMM de QUASYM LP pour l'ajout d'un conditionnement en boîte de 28 gélules est en cours.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%