HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 octobre 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Seul l'avis d… atoire

Audition - Inscription - XURTA (CT-21359)

(Dr Géraldine Douglas, Philippe Bissay et Dr Hervé Caci rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour On va démarrer l'audition de XURTA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation et on aura 10 minutes précises de discussion avec la commission.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire H A C Pharma dans le cadre de l'audition relative à l'inscription des spécialités XURTA, à base de lisdexamphétamine, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agrées à usage des collectivités, indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention, avec ou sans hyperactivité, à la fois chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, et également chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance d'une sévérité au moins modérée.

Pour rappel, vous aviez rendu un avis le 16 juillet dernier et avez octroyé chez l'enfant de 6 ans et plus, un SMR modéré et pas d'ISP, ainsi qu'une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique, étant donné les données d'efficacité issues uniquement de quatre études bibliographiques, avec la démonstration de la supériorité à court terme uniquement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans versus atomoxétine sur le délai de réponse clinique, chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans versus placebo sur la sévérité des symptômes du TDAH, et uniquement avec l'absence de démonstration chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans de la supériorité sur la sévérité des symptômes du TDAH.

Mais au regard des différentes limites associées aux études présentées, au regard de l'absence de données d'efficacité robustes sur les symptômes du TDAH chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, de l'absence de données robustes de qualité de vie, de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres alternatives existantes et du profil de tolérance identifié à court terme uniquement, avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébro-vasculaires et staturo-pondéraux, et des incertitudes à long terme.

Chez l'adulte, vous aviez également octroyé un SMR modéré et pas d'ISP, et également une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique, étant donné la démonstration de la supériorité versus placebo à court terme uniquement, sur la base de deux études bibliographiques, en termes d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH et d'amélioration des fonctions exécutives, mais au regard des mêmes limites présentées chez l'enfant et l'adolescent.

Le laboratoire aujourd'hui revient sur le niveau de SMR, ASMR, ISP et de population cible. Je leur cède la parole.

M^{me} DOUGLAS.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, messieurs les vice-présidents, mesdames et messieurs les membres de la Commission de transparence, je vous remercie

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

pour l'opportunité de vous présenter aujourd'hui le médicament XURTA, nouvelle solution thérapeutique du TDAH.

Je m'exprime en tant que directeur général et pharmacien responsable de notre laboratoire, qui est expert dans le domaine du TDAH, aux côtés de notre Président-Directeur Général, Monsieur Philippe Bisset, et du Docteur Hervé Caci, pédopsychiatre au CHU Lenval à Nice. Le Docteur Caci a une patientèle composée d'enfants, d'adolescents et d'adultes. Il a été investigateur principal dans certaines études cliniques pédiatriques ELEVANSE et adultes, dont l'étude pivot européenne de phase III, SPD 489-325.

Le contexte dans lequel arrive la lisdexamphétamine en France : vous le savez très certainement, le TDAH impacte lourdement la vie de milliers de patients, et nous sommes réunis ce jour pour vous apporter des éléments de réponse permettant de valoriser l'apport de XURTA dans la prise en charge du TDAH.

Depuis 2023, la délégation ministérielle pour la santé mentale et la psychiatrie, accompagnée de la délégation interministérielle Autisme et troubles du neurodéveloppement, a souligné l'urgence d'une alternative thérapeutique aux seuls médicaments commercialisés en France disposant d'une AMM dans le TDAH, c'est-à-dire le méthylphénidate.

En 2024, les ruptures répétées et prolongées de méthylphénidate ont accentué des inégalités d'accès profondes aux soins et exposé les patients aux risques de décompensation, d'exclusion, voire d'addiction.

Dans ce contexte, H A C a répondu à l'appel des pouvoirs publics et développé XURTA, qui est un neurogénérique d'ELEVANSE. ELEVANSE est la lisdexamphétamine commercialisée par Takeda depuis plus de dix ans dans onze pays de l'Union européenne, mais pas en France. H A C a obtenu les AMM XURTA début 2025, pour les enfants et les adolescents en échec de méthylphénidate, et pour les adultes en première intention.

Concernant les réponses aux questions qui ont été soulevées par la Commission lors du premier passage, efficacité à long terme, données de morbi-mortalité, sécurité d'emploi, tolérance, effets liés à la pharmacodépendance et gestion du rebond, nous souhaitons souligner à quel point ces préoccupations nous apparaissent légitimes, structurantes et rassurantes étant donné les enjeux.

Les réponses se trouvent dans notre dossier initial, documentées sur la base d'une revue exhaustive des données cliniques et de l'expérience acquise à l'international. Nous avons repris dans le diaporama, en deuxième partie, de manière synthétique, l'ensemble des éléments qui sont présentés dans le dossier initial.

Je vais passer la parole au Docteur Caci qui va vous parler de la symptomatologie du trouble et de ce qu'il se passe quand il n'y a pas de traitement. Docteur Caci, c'est à vous.

M. CACI.- Merci. Pour vous expliquer, le TDAH, c'est un trouble du neurodéveloppement qui commence très tôt dans l'enfance et qui persiste à l'âge adulte. Il est très fréquent, la

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

prévalence est stable depuis plusieurs années dans le monde entier, il n'y a pas de grosses variations.

Les symptômes tournent autour de deux piliers : l'inattention et l'hyperactivité-impulsivité, qui sont trop élevées par rapport à l'âge de développement. Comme tous les troubles du neurodéveloppement, il y a une grosse partie des patients qui gardent leurs troubles à l'âge adulte. Comme tous les troubles, il y a une altération du fonctionnement dans différentes sphères, avec des choses parfois très compliquées à gérer, comme des idées suicidaires, des récits suicidaires à l'adolescence, un risque de rentrer dans des troubles addictifs qui ne fera que se confirmer et s'aggraver à l'âge adulte.

On a des populations de patients à l'âge adulte non traités, non diagnostiqués, qui vont s'orienter vers des activités délictuelles, la criminalité, l'incarcération éventuellement. On sait que la prévalence en prison chez des jeunes personnes incarcérées est quasiment dix fois supérieure à la prévalence en population générale, ce qui est absolument effrayant.

On est depuis plusieurs mois en grande difficulté avec les carences d'approvisionnement dans les médicaments, sur lesquelles on n'a absolument aucun contrôle. La conséquence pour un patient qui n'est pas traité, c'est une succession de pertes de chances, avec le retour des symptômes, mais aussi la baisse d'estime de soi, l'exclusion scolaire, professionnelle, la désocialisation éventuellement. La stigmatisation, qui est le lot de tous les patients, ne fait que s'accentuer. On a de grandes difficultés au niveau scolaire et professionnel, mais aussi familial, conjugal, etc.

C'est surtout une inégalité dans la prise en charge des patients, qui parfois se tournent vers l'étranger quand ils ont les moyens pour se procurer de la LDX, ou qui renoncent aux soins avec parfois des catastrophes évitées de peu, comme des accidents de la route par exemple quand le traitement a été arrêté.

C'est un principe d'égalité d'accès aux soins qui est violé, avec une source d'injustice et surtout d'incompréhension et de grande frustration par les patients.

M^me^ DOUGLAS.- Concernant la stratégie thérapeutique Docteur Caci, pouvez-vous nous expliquer l'approche multimodale ?

M. CACI.- L'approche multimodale est relativement simple à comprendre. On ne met pas en place un traitement systématiquement chez tous les patients dès la première consultation. On essaie d'autres choses du côté multimodal, des mesures psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles, scolaires et sociales, des adaptations, des aménagements. On a par exemple des patients qui sont en RQTH à l'âge adulte, en reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé. Toutes ces méthodes permettent de structurer l'environnement et d'aider le patient à s'adapter et à compenser ses troubles.

Si ces mesures sont insuffisantes, ou si le trouble est vraiment trop intense et à l'origine de risques importants, on va introduire un traitement progressivement en essayant d'adapter les choses à la symptomatologie, à l'efficacité, à la tolérabilité. L'objectif du traitement pharmacologique n'est pas de soigner et de faire disparaître le TDAH, mais de réduire

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

suffisamment les symptômes pour permettre l'intégration dans la société et dans le travail, de l'enfant et de l'adulte.

M^me^ DOUGLAS.- Merci, docteur Caci. Concernant la posologie de XURTA, elle doit être adaptée aux besoins réels du patient. Les six dosages distincts de 20 milligrammes à 70 milligrammes permettent une titration individualisée et fine des traitements, par paliers de 10 milligrammes, et la prise d'une seule gélule par jour.

Concernant la pharmacocinétique et le mécanisme d'action. La lisdexamphétamine, c'est une prodrogue qui a un profil de sécurité renforcé. C'est son activation enzymatique qui minimise le potentiel d'abus par un effet retardé. Il faut comprendre que la prodrogue va subir une activation enzymatique et, quand le patient prend le médicament, il n'y a pas un effet shoot comme il peut y avoir avec une amphétamine active immédiate. L'effet clinique prolongé et uniforme de treize heures ainsi que l'absence d'effets rebonds permet une seule administration par jour le matin, ce qui est un élément majeur de l'observance, notamment chez les enfants et les adolescents scolarisés. Les effets du traitement apparaissent en quelques jours.

Concernant l'utilisation au long cours et la transition adolescent-adulte, elles ont fait l'objet de questions pendant la commission. L'utilisation au long cours est décrite dans le RCP et dans les mesures additionnelles de réduction des risques de XURTA. L'utilité du médicament est réévaluée au moins une fois par an, par des périodes d'essai sans traitement pour évaluer le fonctionnement du patient sans traitement pharmacologique.

Concernant la transition de l'adolescent à l'adulte, elle est traitée dans les recommandations HAS de 2024. Cette transition est gérée dans des centres spécialisés afin d'adapter l'objectif thérapeutique, de préserver la continuité des soins et de promouvoir l'autonomie du patient.

Concernant l'arsenal thérapeutique réellement disponible et accessible en France. Si on considère tous les comparateurs cliniquement pertinents retenus par la HAS dans son projet d'avis, on constate que chez l'enfant et chez l'adolescent, après échec au méthylphénidate, il n'y a aucun comparateur qui dispose d'une AMM commercialisée et remboursée en France, au titre du droit commun.

Chez l'adulte, il y a un seul comparateur, le méthylphénidate, qui dispose d'une AMM commercialisée et remboursée, mais il se trouve qu'il y a une forte pénurie depuis 2024. Le besoin thérapeutique de disposer d'alternatives au méthylphénidate est reconnu par la délégation interministérielle, et c'est ce qui a conduit H A C à développer et à enregistrer XURTA.

Les études cliniques sont toutes conformes aux *guidelines* CHMP. Elles ont démontré l'efficacité de la lisdexamphétamine sur les symptômes, sur l'amélioration fonctionnelle et sur la qualité de vie. Le maintien de l'efficacité et la sécurité à long terme ont été démontrés, et le faible potentiel d'abus ainsi que la tolérance sont confirmés par les registres de pharmacovigilance internationaux.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Sur les mesures additionnelles de réduction du risque, je m'y arrête un peu plus longtemps. La sécurité d'emploi de XURTA est strictement encadrée par des Mesures additionnelles de réduction du risque approuvées par l'ANSM. Ces MARR prévoient une surveillance avant et après l'instauration du traitement, ainsi que la réévaluation périodique de l'utilité du traitement, comme indiqué tout à l'heure. Des *checklists* sont diffusées par H A C aux médecins initiant les traitements, neurologues, pédiatres et psychiatres, et aux médecins généralistes assurant le renouvellement.

Chez l'enfant, sont surveillés la taille, le poids, l'appétit, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, avec un bilan cardiaque effectué avant la mise en place du traitement. L'apparition de troubles cardiovasculaires ou psychiatriques de novo, ou l'aggravation de ces troubles est également constamment surveillée. À l'exception de la taille, le suivi est exactement le même chez l'adulte. Enfin, la détection d'un détournement, d'un mésusage ou d'un abus est aussi constamment surveillée. Une brochure élaborée par H A C et validée par l'ANSM sur les risques liés au traitement et leur prévention est mise à disposition du patient par son médecin.

Concernant la surveillance de la pharmacovigilance : la sécurité de XURTA est encadrée au niveau européen par un plan de gestion des risques et par des PSUSA annuels. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été révélé au niveau européen depuis plus de dix ans. Cela vous a été confirmé par l'ANSM lors de la précédente commission, et c'est aussi valable pour les valvulopathies et l'hypertension artérielle pulmonaire, qui avaient été deux points particulièrement discutés.

En conclusion : la lisdexamphétamine est une molécule qui bénéficie d'une AMM en Europe depuis plus de dix ans, offrant le recul nécessaire pour confirmer son rapport bénéfices/risques important et sa place reconnue dans la prise en charge du TDAH. Toutes les données cliniques disponibles, depuis 2007, ont été déposées et démontrent l'intérêt thérapeutique de la molécule, aussi bien sur les symptômes du TDAH que sur les critères de morbi-mortalité. La tolérance à long terme est confirmée par des études encadrées par des MARR et une surveillance européenne continue. XURTA constitue une alternative indispensable dans la prise en charge du TDAH en France, en protégeant l'équité d'accès, la qualité de la prise en charge et en limitant les risques sanitaires et les retentissements sociaux qui nous ont été décrits tout à l'heure par le docteur Caci et qui sont associés aux ruptures de soins.

H A C sollicite que la HAS valorise l'apport de XURTA en attribuant un ISP, car XURTA répond à un besoin médical, avec un impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Il réduit concrètement la perte de chances et améliore le parcours de vie de milliers de patients. L'absence d'ISP serait un signal dissonant pour les malades, pour leurs familles, pour la communauté médicale et, de facto, pour la puissance publique qui est à l'initiative de ce mouvement.

H A C sollicite un SMR important, légitimé par la gravité du TDAH, l'efficacité démontrée du médicament et son intégration cohérente et sécurisée dans la stratégie thérapeutique actuelle. Tous les critères d'un SMR important sont réunis, à l'instar du méthylphénidate. Un SMR modéré et donc une prise en charge à 30 % serait préjudiciable pour l'équité de traitement pour le patient.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

H A C sollicite enfin une amélioration du SMR de niveau IV. Une absence d'amélioration du SMR ne serait pas cohérente avec l'apport thérapeutique de XURTA et sa réponse à un besoin identifié.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes disponibles si vous avez des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Parfait, vous avez parfaitement respecté le temps, pas de problème. Y a-t-il des questions ou des commentaires dans la commission ? Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous nous avez dit combien vous pensiez que votre produit était important, mais la question que nous nous sommes posée, c'est particulièrement quelle était sa place dans la stratégie thérapeutique et quels étaient les éléments qui pouvaient éventuellement nous faire considérer de le mettre après le méthylphénidate. Avez-vous des éléments scientifiques qui nous permettent effectivement de mieux préciser cela ? C'est ça, notre question.

M^me^ DOUGLAS.- Oui, absolument. Nous avons fourni les études cliniques qui vont dans le sens et qui répondent à vos questions. Le positionnement de la lisdexamphétamine chez l'enfant et chez l'adulte, toujours dans la prise en charge multimodale à supposer qu'un traitement médicamenteux soit nécessaire, vient après l'échec du méthylphénidate. C'est vraiment le dernier recours médicamenteux pour les enfants et pour les adolescents.

Ensuite, que ce soit dans les études cliniques qui ont été fournies, mais aussi les recommandations européennes et les recommandations internationales, la lisdexamphétamine est aussi positionnée en première intention chez l'adulte. On est sur une alternative au méthylphénidate. C'est une famille chimique différente du méthylphénidate. C'est une prodrogue et elle a tout à fait sa place dans l'arsenal thérapeutique. C'est ce que l'on constate depuis vingt ans aux États-Unis et plus de dix ans maintenant en Europe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Viaux-Savelon.

M^me^ le Dr VIAUX SAVELON, membre de la CT.- Bonjour, merci de cet exposé. Vous avez parlé de l'aspect pharmacocinétique qui est un point fort de votre médicament, on s'était interrogé sur l'effet rebond. Ce qui nous a manqué, en dehors de la pharmacocinétique, ce sont des études qui montraient cette absence d'effet rebond par rapport au méthylphénidate, où cela peut être un peu trouvé. Dans les études que l'on avait à disposition, il n'y avait pas d'études cliniques. En avez-vous maintenant, que vous pourriez nous fournir ?

M^me^ DOUGLAS.- Toutes les études que nous avons sont celles qui sont fournies initialement. C'est le jeu sur le processus qui est en cours. Concernant l'effet rebond, nous avons fourni des études sur l'efficacité long-terme dans la journée et la cinétique de la lisdexamphétamine. C'est une durée d'action de 13 à 14 heures que l'on retrouve dans les études, avec l'absence de cet effet rebond qui permet l'administration unique dans la journée, contrairement au méthylphénidate, où il arrive que deux prises quotidiennes soient nécessaires du fait de l'effet rebond.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, mais effectivement, avec une seule étude qui le montrait, ce n'était pas sur toutes les populations. On a été un peu embêtés pour mettre en avant ce point. On avait d'ailleurs proposé que ce soit plus élevé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Caci, vous voulez intervenir ?

M. CACI.- Oui, merci de me donner la parole. L'effet rebond, je ne dis pas que c'est une légende, mais ce n'est pas non plus la règle, attention. C'est souvent dû à la pharmacocinétique de la spécialité. C'est surtout aussi, comme on le voit chez les enfants non traités, qui arrivent à se retenir, à se concentrer et à s'inhiber pendant la journée scolaire, par exemple, puis « lâchent les freins » en rentrant à la maison. L'effet rebond, c'est effectivement pharmacologique, mais il est limité dans le temps, c'est moins d'une heure et ce n'est pas non plus une catastrophe la plupart du temps. Il faut relativiser ce risque. Effectivement, la cinétique plus longue du LDX engage à penser que ce risque sera très faible.

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, c'est ce que l'on entendait, mais ce n'est pas démontré. C'était un point qui était mis en avant, mais qui n'était pas démontré en dehors de la cinétique qui était là, mais non clinique.

M. CACI.- C'est l'expérience clinique des spécialistes qui le prescrivent depuis des années. Le « retour » des symptômes parce que l'enfant change d'environnement, arrête de se contrôler et est épuisé par le surcontrôle qu'il a réalisé et les symptômes reviennent. On a une hyperactivité qui va durer très longtemps dans la soirée, alors que l'effet rebond est limité souvent dans le temps. C'est quelques dizaines de minutes, maximum une heure.

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, tout à fait. Je ne remets pas en question l'effet rebond, au contraire. C'était juste que c'était un point fort du médicament de dire qu'on diminuait l'effet rebond et on ne le voyait pas dans les études. C'est plus ça. Je laisse les collègues poursuivre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Éric Bonnefoy.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Merci. En lisant les documents, j'ai été intrigué du fait que si le médicament améliore les scores d'attention, en revanche il n'a pas d'effet sur les scores de qualité de vie. Comment comprend-on cela ?

M. CACI.- Le problème, c'est que la qualité de vie, c'est un concept très flou, pluridimensionnel, on attend une partition de l'effet sur plusieurs dimensions, donc c'est un peu compliqué. Ce qui est important de voir, c'est souvent l'expression clinique, c'est le retour des patients. Il y a plein d'arguments qui ne rentrent pas dans les échelles de qualité de vie, qui permettent de montrer l'efficacité du traitement et le succès de l'entreprise thérapeutique. Cela va dépendre des échelles utilisées et des domaines qu'elles vont couvrir. C'est assez flou, effectivement. Mais je ne pense pas que ce soit un critère de jugement à mettre au premier plan.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, mais il est tout de même essentiel dans ce contexte.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

M. CACI.- Oui, mais cela dépend de l'outil utilisé.

M^me^ DOUGLAS.- Sur les données de qualité de vie, on a plus que deux études. On a une étude versus atomoxétine qui montre une différence significative sur le score WFIRS-P, c'est l'étude 489-317. Il y a trois études versus placebo avec un système de *scoring* différent et systématiquement, la différence est significative en faveur de la lisdexamphétamine.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Si je peux me permettre, c'était effectivement contre placebo et atomoxétine. On n'avait pas versus méthylphénidate, c'était aussi un des points qui nous manquaient par rapport à ça. Versus placebo, c'était bien démontré.

M. CACI.- Si je peux me permettre, la WFIRS et l'échelle de Weiss n'est pas une échelle de qualité de vie, c'est une échelle de fonctionnement. Elle est pluridimensionnelle, fonctionne parfaitement dans le TDAH et montre parfaitement que c'est efficace. Mais ce n'est pas de la qualité de vie, mais ça marche pour tout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pouvez-vous nous préciser la quantité d'effet sur l'échelle dont vous parlez, versus atomoxétine ?

M^me^ DOUGLAS.- Non, là je n'ai pas la donnée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais la préciser : c'est une variation de -0,35 point sur un score à 150.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres éléments à rapporter, Madame ? OK. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Dominique.

M^me^ le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les effets indésirables. Quel est le pourcentage des effets indésirables, notamment sur la prise de poids, la taille, l'insomnie ? Pouvez-vous nous en dire un peu plus ?

M. CACI.- Chez l'enfant, on surveille le poids, la taille, même si c'est bizarre qu'un psychiatre pèse et mesure les enfants, mais ça arrive. On fait des courbes et on surveille effectivement que le poids et la taille restent dans une progression correcte. C'est souvent le cas. Bien sûr, il y a un effet sur l'appétit, mais il faut modérer les choses. Ça ne crée pas une anorexie, ça ne fait pas disparaître l'appétit, ça augmente la satiété. L'enfant a faim plus tard et mange moins à l'heure de midi. Souvent, la prise alimentaire est répartie dans la journée et il n'y a pas de perte de poids, ou elle est modérée.

À ceci, il faut ajouter aussi que le TDAH est un facteur de risque pour l'obésité et le surpoids. Tout le monde est un peu content que le comportement alimentaire puisse se réguler grâce au médicament aussi, puisqu'il y a moins d'impulsivité, tout simplement. La perte de poids est généralement modérée.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Pour la croissance, les études montrent que l'effet sur la croissance est généralement le fait de protocoles de traitement à dose élevée sans interruption pendant longtemps. Quand on suit l'évolution, on est à même de réagir bien en amont des difficultés importantes.

Pour le sommeil, effectivement, c'est une substance éveillante. Souvent, on parle du TDAH comme d'un trouble de l'éveil ou un trouble du sommeil, pour cette raison. Souvent, les enfants ont un tempérament « vespéral », c'est-à-dire qu'ils se couchent tard, ont du mal à se coucher à des heures raisonnables. On peut mettre en place des mesures hygiéno-diététiques pour le sommeil qui fonctionnent plutôt pas mal. On peut organiser la soirée avec des rituels du coucher, etc. Au pire, on peut introduire de la mélatonine qui marche plutôt pas mal aussi. Ce sont des risques qui sont largement encadrés, prévisibles et qui n'ont pas de conséquences graves à ma connaissance et dans mon expérience de plus de 25 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, le temps imparti est terminé. On vous remercie pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Dr Géraldine Douglas, Philippe Bissay et Dr Hervé Caci quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie voulait intervenir, et Patrick ensuite.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Pour répondre un peu aux questions sur la perte de poids, on avait tout de même sur l'étude Dittmann, c'était -1,3 kilo, ce n'est pas négligeable tout de même sur cette tranche d'âge. Et, ils n'ont pas répondu sur la question des problèmes cardiovasculaires chez l'adulte, qui était un des points sur lesquels on avait des questions.

J'avais aussi une question, parce qu'ils ont reparlé d'ISP au départ : dans le méthylphénidate y avait-il un ISP ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne crois pas.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Je ne crois pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non. Sur aucune des deux populations, il n'y a pas d'ISP.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- C'est aussi un peu ça qu'on avait aligné, même si je suis d'accord avec eux que ça pose un problème de santé publique et qu'il y a énormément d'enfants qui en souffrent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais ce n'est pas pour autant que ça rentre dans les critères de l'ISP. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais leur poser la question sur le risque suicidaire, mais ils ne sont plus là.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Sur le risque suicidaire, je trouve que ça va un peu loin, mais pour moi, c'est la dimension impulsive qu'ils veulent mettre en avant. L'impulsivité est un risque suicidaire à l'adolescence. Or, dans le TDAH, il y a de l'impulsivité,

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

un peu plus que les adolescents. De toute façon, la première cause de mortalité chez les adolescents, c'est le suicide. Effectivement, ils ont un risque un peu supérieur du fait de cette impulsivité. Ce n'est pas un risque plus majeur par rapport à la dépression, par exemple, chez l'adolescent.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas un risque augmenté par le traitement ?

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Non, c'est un risque qui est dû à la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Geric.

M. MAURA, CNAM.- Juste pour faire un commentaire, ils ont construit pas mal de leur argumentaire en répétant que leur produit est essentiel face aux ruptures de méthylphénidate. Votre vote et la décision de la Commission ont donné l'accès aux enfant à ce produit. Dans tous les cas, ce n'est même pas quelque chose qu'il fallait discuter. Il est envoyé au remboursement, on n'a toujours pas de réponse sur l'efficacité et la sécurité à long terme. La question versus méthylphénidate a été posée, je n'ai pas entendu de réponse satisfaisante, encore moins sur la qualité de vie. Et on n'a toujours pas de réponse sur les études excluant des patients avec des symptômes psychiatriques. Pour moi, sur la liste des questions formulées et le justificatif ASMR et SMR modéré, on n'a rien de plus, après cette audition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues, excuse-moi, je ne t'avais pas vu.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai deux questions. Je n'étais pas là lors de l'examen initial du dossier, j'ai essayé de regarder le dossier. Une chose m'a frappé : le TDAH, c'est manifestement une pathologie chronique. Manifestement, le traitement n'est pas curatif, mais est purement suspensif. Un point est important, c'est qu'on ait la certitude qu'il y ait un maintien de l'efficacité à long terme et qu'il n'y ait pas de tolérance. Soit j'ai mal vu, mais c'est vrai que j'ai peut-être vu le dossier un peu rapidement, mais je n'ai pas vu d'évaluation à long terme du bénéfice. Je me trompe ? Sylvie.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Non, c'était un point qu'on avait reproché, qu'ils avaient regardé à douze mois, ce qui n'est pas mal. Sur l'efficacité, j'avoue que je suis assez confiante, parce qu'effectivement, on a des enfants qui ont plusieurs dizaines d'années sous méthylphénidate, ou des formules du même type et qui ont la même efficacité. Il faut juste ajuster en fonction du poids en général. Mais c'est plus sur les aspects d'effets secondaires à long terme, où là, on a tout de même moins de recul pour les adultes en particulier. C'était un peu l'inquiétude pour les plus de 50 ans, par exemple. Autre point, on a de plus en plus de femmes enceintes qui sont sous méthylphénidate et qu'on n'a pas de données, ce qui est un vrai souci aussi.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Au-delà de la tolérance, je pense tout de même que pour des traitements qui risquent d'être donnés au très long cours, c'est bien ce que j'avais vu, le fait de manquer de données d'efficacité à long terme, ça me gêne un peu.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

L'autre question que je voulais poser, c'est n'y a-t-il pas un risque de détournement ? Je pense à un truc très particulier, c'est les parents, avant les examens, qui vont voir leur pédopsychiatre en demandant de prescrire ce genre de traitement pour aider les gamins à passer leurs examens. Je sais que ça existe avec d'autres médicaments. Cela peut-il exister ? Est-ce quelque chose qu'il faut contrôler et comment ?

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Je ne pense pas pour les examens, parce que c'est tout de même un peu lourd, il faut tout de même faire des examens cardiaques, etc. Les pédopsychiatres sont tout de même assez vigilants, les démarches sont un peu longues. Le détournement, pour moi, existe chez l'adulte, le risque est vraiment chez l'adulte. Ça va être des amphétaminiques, ça peut être détourné. Autant chez l'enfant, ça a bien été démonté, parce que la première crainte, c'était que ça devienne une addiction. Il y a eu de belles études pour montrer que ça diminuait le risque d'addiction chez ces patients quand ils avaient le traitement tôt, dans l'enfance, etc. Mais une primoprescription chez l'adulte, pour moi, est plus risquée, même s'ils ont bien dit que le fait que ce soit un traitement à libération prolongée, il n'y a pas d'effet flash, etc., mais il y a une forme de dépendance. Il commence à y avoir des études chez les addictologues là-dessus. Les addictologues commencent à prescrire parce qu'ils trouvent qu'on a des patients addicts sous méthylphénidate qui diminuent leur dose d'addiction. C'est un vrai intérêt. Mais on est encore un peu à la marge et ça va monter. C'est un peu un risque.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je crois qu'il y a une dernière question. Matthieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est un peu le point qu'avait soulevé Geric. Finalement, l'argumentaire s'est beaucoup appuyé sur les ruptures de méthylphénidate, mais là, on est d'accord que c'est de la seconde intention après l'échec du méthylphénidate. Il n'y a pas de données en première ligne pour ce groupe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'une part. En plus, cet argument n'est pas dans les arguments d'évaluation de la HAS. C'est un vrai problème, on en est tous conscients en tant que citoyens, mais pas en termes de CT, même chez l'enfant.

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Ils l'ont redit.

M^me^ MASIA, pour la HAS.- Le fait de ne pas avoir l'AMM ne justifie pas de ne pas considérer le traitement comme étant un comparateur cliniquement pertinent. Vous identifiez souvent des traitements hors AMM comme étant des comparateurs cliniquement pertinents.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, si on te demande si on pense que nous avons des raisons de changer notre approche. Par rapport à ce que nous avions entendu la dernière fois, ils n'ont pas apporté d'éléments qui puissent nous convaincre sur la qualité du dossier scientifique et des résultats à apporter. Penses-tu qu'il y a des éléments nouveaux qui nous permettraient de changer notre approche ou pas ?

M^me^ le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Je n'ai pas entendu d'éléments nouveaux par rapport au dossier qu'on avait examiné précédemment. J'attendais un peu, ils ont mis en avant l'effet rebond dans leur discours, c'est pour cette raison que j'ai un peu insisté, mais

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

quand j'ai demandé s'il y avait des éléments, il n'y avait pas plus que ce qu'on avait initialement. Pour moi, non, il n'y a pas d'éléments nouveaux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau vous proposait de ne pas changer l'avis initial, mais je vous laisse à vos voix pour le maintien ou non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^me^ LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire