

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 méthylphénidate :

Dose journalière antérieure de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 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 méthylphénidate = patients sans traitement antérieur au méthylphénidate

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 Conners (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 méthylphenidate (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.