



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 octobre 2012

**MEDIKINET 5 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 494 778 8)

**MEDIKINET 10 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 494 780 2)

**MEDIKINET 20 mg, comprimé**

B/28 (CIP : 494 783 1)

**MEDIKINET 5 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 494 785 4)

**MEDIKINET 10 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 494 813 8)

**MEDIKINET 20 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 494 815 07)

**MEDIKINET 30 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 494 817 3)

**MEDIKINET 40 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 494 821 0)

**Laboratoire H.A.C. PHARMA**

Méthylphénidate

Code ATC : N06BA04 (psychostimulants et nootropiques)

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours.

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

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

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 18/07/2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Méthylphénidate

## 1.2. Indication thérapeutique

### **Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)**

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

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se baser sur une anamnèse complète et une évaluation du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

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

Habituellement, une prise en charge thérapeutique globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques d'attention de courte durée, une facilité à être distrait, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

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

Une prise en charge éducative appropriée est essentielle et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate doit toujours être utilisé de cette façon dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic. »

## 1.3. Posologie (cf. RCP)

« Le traitement doit être instauré sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

### **Dépistage avant traitement**

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

### **Surveillance continue**

La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4 du RCP).

La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois.

La taille, le poids et l'appétit doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.

L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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

### **Adaptation posologique**

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie au début du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate. La posologie initiale recommandée est de 5 mg une ou deux fois par jour (par ex. au petit déjeuner et au déjeuner) et sera augmentée si nécessaire par palier de 5 à 10 mg par semaine en fonction de la tolérance et de l'efficacité observées.

Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale.

MEDIKINET doit être administré le matin, pendant ou après le petit déjeuner, afin d'obtenir une action suffisamment prolongée et pour éviter d'avoir des pics de concentrations plasmatiques élevés. Le chlorhydrate de méthylphénidate est absorbé beaucoup plus rapidement lorsque MEDIKINET est pris à jeun. En cas d'administration à jeun, il est possible que la libération du méthylphénidate ne soit pas suffisamment prolongée. En conséquence, MEDIKINET ne doit pas être administré sans nourriture.

MEDIKINET est constitué d'un composant à libération immédiate (50% de la dose) et d'un composant à libération modifiée (50% de la dose). Ainsi, MEDIKINET 10 mg libère de manière immédiate une dose de 5 mg et de manière prolongée une dose de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate. La fraction libérée de manière prolongée de chaque dose est prévue pour maintenir une réponse thérapeutique pendant toute l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée. Cette fraction est prévue pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée d'école plutôt qu'à une journée entière (voir rubrique 5.2 du RCP). »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités à base de méthylphénidate actuellement commercialisées (cf. tableau 1).

**Tableau 1. Spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France**

Spécialité	RITALINE	RITALINE LP	CONCERTA LP	QUASYM LP
Dosage	comprimé 10 mg	gélule 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	comprimé 18 mg, 36 mg, 54 mg	gélule 10 mg, 20 mg, 30 mg
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma		Janssen Cilag	Shire
Date d'AMM (procédure d'enregistrement)	31/07/1995 (nationale)	5/05/2003 (nationale)	28/03/2003 (reconnaissance mutuelle)	27/12/2006 (reconnaissance mutuelle)
Avis de la Commission de la transparence (date)	SMR important ASMR II (22/11/1995)	SMR important ASMR IV (14/01/2004)	SMR important ASMR IV (29/10/2003)	SMR important ASMR V (10/03/2010)
Proportion de méthylphénidate LI/LP	100 % LI	50 % LI 50 % LP	22 % LI 78 % LP	30 % LI 70 % LP
Durée d'action	3-4 heures	~8 heures	~12 heures	~8 heures

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

La bioéquivalence entre MEDIKINET LI et RITALINE comprimé a été démontrée au cours de deux études pharmacocinétiques.

L'efficacité de MEDIKINET gélule à libération modifiée (LM) a été évaluée au cours six études cliniques.

Seules seront détaillées ici, les trois études versus comparateur actif :

- Une étude versus MEDIKINET LI (Döpfner *et al.* 2004<sup>1</sup>) ;
- Une étude versus CONCERTA LP (Schulz *et al.* 2004<sup>2</sup>) ;
- Une étude versus RITALINE LP (Döpfner *et al.* 2011<sup>3</sup>).

#### 3.1.1. Etude MEDIKINET LM versus LI (Döpfner *et al.* 2004<sup>1</sup>)

##### a) Méthodologie

Il s'agit d'une étude allemande, multicentrique (7 centres), randomisée, en double aveugle, croisée visant à comparer l'efficacité de MEDIKINET LM au MEDIKINET LI et au placebo chez 79 enfants de 8 à 14 ans atteints de TDAH.

Les enfants inclus ont reçu les trois traitements suivants pendant quatre jours selon un ordre aléatoire :

- MEDIKINET LM en une prise/jour à 9 h ;
- MEDIKINET LI en deux prises/jour à 9 h et 13 h ;
- ou un placebo.

Les critères principaux d'efficacité étaient :

- l'amélioration du comportement et de l'attention des enfants évaluée à l'aide de l'échelle SKAMP<sup>4</sup> ;
- les performances académiques évaluées à l'aide d'un test mathématiques PERMP<sup>5</sup>.

Ces critères étaient évalués à cinq reprises sur une période de huit heures (9h30, 11h30, 13h, 15h30, 16h45) au cours des douze journées consécutives de l'étude.

Les autres critères évalués étaient la symptomatologie du TDAH, les comportements agressifs et l'activité motrice des enfants mesurée à l'aide d'un actimètre.

##### b) Résultats

Au total, 79 enfants ont participé à l'étude. Il y avait 71 garçons et 8 filles. L'âge moyen était de 10 ans±1,6. Avant l'inclusion dans l'étude, tous les enfants avaient été précédemment traités par du méthylphénidate et étaient considérés comme répondeurs à ce traitement.

L'efficacité de MEDIKINET LM a été supérieure à celle du placebo sur le comportement, l'attention et les tests mathématiques depuis l'évaluation de 11h30 jusqu'à celle de 16h45 (cf. tableau 2).

<sup>1</sup> M. Döpfner et al. Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2004, 13 (suppl. 1): 1/93-1/101.

<sup>2</sup> Schütz H. et al. Lack of bioequivalence between two methylphenidate extended modified release formulations in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 47,12: 761-769

<sup>3</sup> M. Döpfner et al. Comparison of the Efficacy of two different Modified Release Methylphenidate Preparations for Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Natural Setting: Comparison of the Efficacy of Medikinet and Concerta. A Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Clinical Cross-over Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2011, volume 21, Number 5: 1-10.

<sup>4</sup> Le test SKAMP (Swanson, Kotkin, Angler, M-Flynn, Pelham rating scale) vise à évaluer le comportement de l'enfant en milieu scolaire. Il comporte 8 items et génère deux scores, l'un sur le comportement de l'enfant le SKAMP Department (items 5 à 8) et l'autre sur l'attention le SKAMP Attention (item 1 à 4), ainsi qu'un score global.

<sup>5</sup> Le test PERMP (Permanent Product Measure of Performance) est un paramètre de productivité académique. Il s'agit d'un ensemble d'exercice de mathématique adapté à l'âge effectué en 15 minutes par les patients. Il comporte des exercices d'additions, de soustraction, de multiplication et de divisions en ordre croissant de difficulté. Deux paramètres sont mesurés : le nombre d'exercices réalisés et le nombre de problèmes résolus correctement.

Aucune différence n'a été observée entre MEDIKINET LI et MEDIKINET LM à l'exception du test mathématique de 15h30 : le nombre d'exercices réussis a été supérieur avec MEDIKINET LI par rapport à MEDIKINET LM.

**Tableau 2. Comparaison des traitements sur l'attention, le comportement et la réalisation des tests mathématiques au cours de la journée (d'après Dopfner *et al.*, 2004<sup>1</sup>)**

Variable	Traitement	9h30	11h30	13h00	15h30	16h45
Attention	Placebo vs Medi LM	- 2,01	- 7,76*	- 7,17*	- 6,94*	-
	Medi LI vs Medi LM	0,21	0,65	- 1,07	2,19	6,44* 2,16
Comportement	Placebo vs Medi LM	- 1,07	- 6,11*	- 6,26*	- 5,59*	-
	Medi LI vs Medi LM	0,40	1,12	- 0,53	1,00	5,69* 1,14
Nombre d'exercices mathématiques réalisés	Placebo vs Medi LM	0,63	5,79*	4,47*	5,03*	4,80*
	Medi LI vs Medi LM	- 0,61	- 1,17	0,02	- 3,28	-
Nombre d'exercices mathématiques résolus	Placebo vs Medi LM	0,27	5,94*	4,32*	4,48*	4,77*
	Medi LI vs Medi LM	- 1,16	- 1,07	0,05	- 4,18*	-
						1,75

### 3.1.2. Etude MEDIKINET LM versus RITALINE LP (Schulz A. *et al.* 2004<sup>2</sup>)

#### a) Méthodologie

Il s'agit d'une étude allemande, multicentrique (8 centres) randomisée, en double aveugle, croisée visant à démontrer la non-infériorité de RITALINE LP par rapport à MEDIKINET LM chez 147 enfants de 6 à 14 ans ayant un TDAH<sup>6</sup>.

Les enfants inclus recevaient les trois traitements suivants, le matin à 9 h pendant sept jours, selon un ordre aléatoire :

- RITALINE LP 20 mg,
- MEDIKINET LM 20 mg,
- ou un placebo.

A la fin de chaque période de traitement de sept jours une évaluation était réalisée en classe.

Le critère principal d'efficacité était la moyenne des scores SKAMP<sup>4</sup> déterminés 1h30, 3h et 4h30 après la prise. Les scores étaient évalués en classe en aveugle du traitement reçu par trois observateurs (psychologue et cliniciens) le dernier jour de chaque traitement.

Les critères secondaires étaient la moyenne des scores SKAMP 6h et 7h30 après la prise, un test mathématique et le comportement des enfants.

#### b) Résultats

Au total, 147 enfants ont participé à l'étude. Il y avait 119 garçons (81%) et 28 filles (19%). L'âge moyen était de 10 ans±1,8. Avant l'inclusion dans l'étude, tous les enfants avaient été précédemment traités par du méthylphénidate.

MEDIKINET LM et RITALINE LP ont été supérieurs au placebo sur les scores SKAMP, quel que soit l'horaire du test (cf. tableau 3).

La non-infériorité de RITALINE LP et MEDIKINET LM a été démontrée sur les scores SKAMP entre 1h30 et 4h30 heures après la prise du traitement.

<sup>6</sup> Cette étude a été réalisée en vue de l'obtention de l'AMM de RITALINE LP en Allemagne.

L'amélioration des symptômes (diminution des scores SKAMP) a été comparable dans les groupes RITALINE LP et MEDIKINET LM jusqu'à 3 heures après la prise (maximum de l'effet). Les évaluations de 4h30, 6 h et 7h30 montrent une augmentation des symptômes dans les deux groupes. Cette augmentation des symptômes est plus marquée avec RITALINE LP qu'avec MEDIKINET 6h après la prise mais la différence disparaît à la dernière évaluation de la journée 7h30 après la prise.

Des résultats similaires sont observés pour le test mathématique et l'évaluation du comportement.

**Tableau 3. Comparaison des traitements sur les symptômes du TDAH (score SKAMP global)**

Délai après la prise du traitement	Traitement Test vs Réf.	Moyenne MC <sup>‡</sup> Test vs Réf.		Valeur de p
1,5 heure	Rita. LP vs Placebo	0,90	1,33	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	0,88	0,83	0,4074
	Medi LP vs Placebo	0,86	1,33	<0,0001
3 heures	Rita. LP vs Placebo	0,76	1,45	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	0,74	0,69	0,4418
	Medi LP vs Placebo	0,71	1,45	<0,0001
4,5 heures	Rita. LP vs Placebo	0,95	1,62	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	0,94	0,82	0,0668
	Medi LP vs Placebo	0,93	1,62	<0,0001
6 heures	Rita. LP vs Placebo	1,05	1,50	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	1,05	0,90	0,0332
	Medi LP vs Placebo	0,90	1,50	<0,0001
7,5 heures	Rita. LP vs Placebo	1,11	1,56	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	1,09	0,96	0,0606
	Medi LP vs Placebo	0,97	1,56	<0,0001
Moyenne entre 1,5 et 4,5 heures	Rita. LP vs Placebo	0,86	1,49	<0,0001
	Rita. LP vs Medi LM	0,85	0,78	0,1476
	Medi LP vs Placebo	0,81	1,49	<0,0001
Non-infériorité	Rita. LP vs Medi LM			0,0003*

Les comparaisons Rita LP vs Medi LM ont été effectuées avec la population per protocole.

<sup>‡</sup> selon un modèle ANOVA

\*pour démontrer la non-infériorité, la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% devait être supérieure à - 0,25 points.

### 3.1.3. Etude versus CONCERTA LP (M. Döpfner *et al.* 2011<sup>3</sup>)

#### a) Méthodologie

Il s'agit d'une étude allemande, multicentrique (9 centres), randomisée, contrôlée, en double aveugle, croisée visant à comparer l'efficacité de MEDIKINET LM et CONCERTA LP chez 113 enfants de 6 à 16 ans atteints de TDAH.

Deux comparaisons ont été effectuées :

- MEDIKINET LM à « posologie équivalente » versus CONCERTA LP : une dose journalière équivalente à CONCERTA LP mais fraction de méthylphénidate LI plus importante (MEDIKINET LM contient 50% de méthylphénidate LI et CONCERTA LP 22% : à posologie équivalente, la fraction à LI de MEDIKINET LM est plus importante que celle de CONCERTA LP),
- MEDIKINET à « posologie réduite » versus CONCERTA LP : une dose journalière plus basse que CONCERTA LP mais une dose de méthylphénidate LI quasi équivalente.

Une stratification supplémentaire « faible dose » et « forte dose » a été effectuée en fonction des doses de méthylphénidate reçues par les enfants avant l'étude (cf. tableau 4).

Les enfants ont reçu les trois traitements (MEDIKINET LM « posologie équivalente », MEDIKINET LM « posologie réduite » et CONCERTA LP) pendant une semaine selon un ordre aléatoire.

**Tableau 4. Doses journalières de MEDIKINET LM et CONCERTA LP\***

Selon les groupes de patients	MEDIKINET LM à posologie équivalente	MEDIKINET LM à posologie réduite	CONCERTA
Faible dose	20 mg (10 mg LI)	10 mg (5 mg LI)	18 mg (4 mg LI)
Forte dose	30 mg (15 mg LI)	20 mg (10 mg LI)	36 mg (8 mg LI)

Le critère principal d'efficacité était la moyenne des scores SKAMP<sup>4</sup> au cours des trois premières heures d'école évalués sur deux jours par l'enseignant.

Les hypothèses testées ont été les suivantes :

- 1) la non infériorité de MEDIKINET LM par rapport à CONCERTA LP à doses journalières équivalentes ;
- 2) la supériorité de MEDIKINET LM par rapport à CONCERTA LP à doses journalières équivalentes ;
- 3) la non infériorité de MEDIKINET LM à dose réduite par rapport à CONCERTA LP.

Pour démontrer la non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% devait être inférieure à 0,167 points.

Les autres critères évalués étaient :

- la moyenne des scores SKAMP 4 à 6 h après la prise,
- le profil journalier des symptômes de TDAH mesurés les enseignants (DAYAS-T) entre 1 et 6 heures après la prise et les parents (DAYAS-P) après la classe entre 16 heures et 19 heures<sup>7</sup>.

## b) Résultats

Au total, 113 enfants ont participé à l'étude. L'âge moyen était de 10 ans±2,3. Avant l'inclusion dans l'étude, tous les enfants avaient été précédemment traités par du méthylphénidate.

MEDIKINET LM à dose équivalente à CONCERTA LP a été supérieur à CONCERTA LP sur le score SKAMP pendant les trois premières heures d'école ( $p = 0,0009$ ) (cf. tableau 5).

MEDIKINET LM à dose réduite par rapport à CONCERTA LP a été non inférieur à CONCERTA LP sur ce critère ( $p < 0,0001$ ).

Des résultats similaires (critères secondaires) ont été observés entre 4 et 6 heures après la prise du traitement.

**Tableau 5. Scores SKAMP globaux**

	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane
A l'inclusion	102	0,61	0,49	0,45
Medi LM dose équivalente	99	0,60	0,56	0,44
Medi LM dose réduite	104	0,67	0,55	0,59
Concerta	101	0,76	0,54	0,72
Différence Medi LM vs Conc à doses équivalentes	93	- 0,15	0,44	- 0,08
Différence Medi LM à dose réduite vs Conc	98	- 0,07	0,42	- 0,03

Il n'a pas été démontré de supériorité de MEDIKINET LM par rapport à CONCERTA LP sur les symptômes évalués par l'enseignant avec l'échelle DAYAS-T et sur les symptômes évalués par les parents avec l'échelle DAYAS-P après la journée de classe.

<sup>7</sup> L'échelle DAYAS est une échelle de cotation constituée de deux parties, évaluant : 1) les symptômes du TDAH et du Trouble Oppositionnel avec Provocation (cotation pour les symptômes externalisés) ; 2) la symptomatologie potentiellement liés aux effets thérapeutiques des médicaments dans le TDAH (potentiellement liés à la médication symptomatiques), en conditions réelles d'utilisation.

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1. Données issues des études cliniques

Des résultats succincts de tolérance ont été rapportés dans deux publications (Schultz *et al.*, 2004<sup>2</sup> et Döpfner *et al.*, 2011<sup>3</sup>).

#### a) Etude versus RITALINE LP (Schulz A. *et al.* 2004<sup>2</sup>)

Aucun traitement n'a été interrompu suite à un événement indésirable. L'incidence des événements indésirable a été comparable dans les trois groupes de traitement (MEDIKINET LM : n = 44 ; RITALINE LP : n = 44 ; placebo : n = 38). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6. Evénements indésirables

	Placebo n = 146	Ritaline LP n = 147	Medikinet LM n = 147
Mal de tête	5 (3,4)	7 (4,8)	7 (4,8)
Comportement agressif	5 (3,4)	1 (0,7)	1 (0,7)
Insomnie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)
Douleur abdominale	0 (0,0)	1 (0,7)	5 (3,4)
Anorexie	2 (1,4)	3 (2,0)	6 (4,1)

#### b) Etude versus CONCERTA LP (Döpfner M. *et al.* 2011<sup>3</sup>)

Quatre enfants ont interrompu le traitement suite à un événement indésirable. L'incidence des événements indésirable a été de 31% pour MEDIKINET LM « dose équivalente », 38% pour MEDIKINET LM « dose réduite » et 36% pour CONCERTA LP. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : des maux de têtes, des douleurs gastro-intestinales, un appétit diminué, des insomnies.

La tolérance évaluée par les parents et les enseignants était comparable dans les trois groupes et jugée « très bonne » à « bonne » chez 80% des enfants.

### 3.2.2. Les données du RCP concernant les effets indésirables

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

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

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

Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques.

Il convient de tenir compte du risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

Des interrogations demeurent sur les effets à long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

En 2009, l'EMA a réévalué le profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate en raison notamment du signalement d'effets indésirables cardiaques (hypertension, troubles du

rythme cardiaque) et neurologiques (migraine, accidents vasculaires cérébraux). Le risque de troubles psychiatriques, l'effet sur la croissance et sur la maturation sexuelle, et les effets à long terme ont également été étudiés.

L'EMA a conclu en janvier 2009 que le rapport bénéfice/risques des spécialités à base de méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants de six ans ou plus restait favorable. Cette évaluation a conduit à renforcer l'information contenue dans le RCP des spécialités à base de méthylphénidate<sup>8</sup> concernant l'utilisation à long terme (plus de 12 mois), le risque cardiovasculaire, le risque cérébrovasculaires, les troubles psychiatriques, les effets sur la croissance, les abus/mésusage et usage détourné.

Les modalités d'instauration et de surveillance du traitement par méthylphénidate ont également été précisées (rubrique 4.2 des RCP) :

- Bilan avant instauration du traitement
  - Des anomalies de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque doivent être recherchées chez tous les patients. Les antécédents familiaux doivent également être demandés. Les patients présentant de telles anomalies ne doivent pas être traités sans l'avis d'un cardiologue ;
  - Les troubles psychiatriques suivants doivent être recherchés : dépression, comportements suicidaires, psychose et manie (ces troubles psychiatriques constituent une contre-indication à l'administration de méthylphénidate).
- Surveillance pendant le traitement
  - La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être contrôlées régulièrement. Toute anomalie doit faire l'objet d'une investigation rapide ;
  - L'apparition de symptômes psychiatriques doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez tous les patients traités ;
  - La taille et le poids des patients traités par méthylphénidate doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement, en raison du ralentissement de croissance observé chez les enfants traités durant une longue période
- Utilisation à long terme
  - En raison du manque de données sur les risques liés à une utilisation à long terme du méthylphénidate, les médecins devront interrompre le traitement au moins une fois par an (chez les patients traités depuis plus d'un an par ce médicament) et devront déterminer si la poursuite de ce traitement est nécessaire.

---

<sup>8</sup> Elements recommended for inclusion in Summaries of Product Characteristics for methylphenidate-containing medicinal products authorised for the treatment of ADHD in children aged six years and above and adolescents. Wording recommended by the CHMP on 22 January 2009. <http://www.emea.europa.eu>

### 3.3. Conclusion

MEDIKINET se présente sous deux formes, l'une à libération immédiate et action brève (MEDIKINET LI) et l'autre à libération prolongée (MEDIKINET LM). MEDIKINET LM s'ajoute aux trois autres spécialités à base de méthylphénidate à libération prolongée actuellement disponibles en France (CONCERTA LP, QUASYM LP, RITALINE LP).

La bioéquivalence entre MEDIKINET LI et RITALINE comprimé a été démontrée au cours de deux études pharmacocinétiques

L'efficacité de MEDIKINET LM sur les symptômes du TDAH a été comparée à d'autres formulations de méthylphénidate dans trois études à court terme :

- MEDIKINET LM pendant 4 jours de traitement a été comparable à MEDIKINET LI sur les symptômes du TDAH évalués sur l'échelle SKAMP (Döpfner *et al.*, 2004) ;
- MEDIKINET LM pendant une semaine de traitement a été comparable à RITALINE LP sur les symptômes du TDAH évalués sur l'échelle SKAMP jusqu'à 4h30 après la prise. A partir de 3 heures après la prise, une détérioration des symptômes était observée. Cette détérioration était plus marquée avec RITALINE LP qu'avec MEDIKINET LM 6 heures après la prise mais les scores étaient de nouveau comparables entre les deux groupes 7h30 après la prise (Schulz *et al.*, 2004) ;
- MEDIKINET LM à dose journalière équivalente à CONCERTA LP (soit une dose de méthylphénidate LI dans le bras MEDIKINET LM supérieure à celle du bras CONCERTA LP) a été supérieur à CONCERTA LP sur les symptômes du TDAH au cours des 3 premières heures de classe. MEDIKINET LM à dose journalière plus faible (soit une dose de méthylphénidate LI équivalente à celle de CONCERTA LP) a été non-inférieur à CONCERTA LP sur ce critère. L'évaluation des symptômes par les parents après la journée de classe n'a pas mis en évidence de différence entre les traitements (Döpfner *et al.*, 2011).

Le profil de tolérance de la gamme MEDIKINET est comparable à celui des autres formulations de méthylphénidate. Les effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate incluent une nervosité, insomnie, et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale), des effets cardiovasculaires (modifications de la tension artérielle, palpitations, arythmies, tachycardie). Des effets cutanés (alopécie, prurit, rash et urticaire) peuvent également survenir. Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques.

Des interrogations demeurent sur les effets à long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il convient de tenir compte du risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

MEDIKINET comprimé et gélule LM entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

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

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

#### *Intérêt de santé publique*

Compte tenu de sa prévalence estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire<sup>9</sup> et des retentissements familiaux, éducationnels et sociaux qu'il engendre, le fardeau de santé publique induit par le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut être considéré comme modéré.

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

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 MEDIKINET, 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 ces nouvelles formes de MEDIKINET sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ces nouvelles formes de la spécialité MEDIKINET dans cette indication.

#### **La Commission de la transparence considère que :**

**Le service médical rendu par MEDIKINET comprimé et MEDIKINET gélule LM est important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.**

<sup>9</sup> Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

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

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

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Les spécialités MEDIKINET comprimé à libération immédiate et gélule à libération modifiée 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<sup>10,11,12</sup>**

##### **4.3.1. Stratégie thérapeutique**

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>10</sup> National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009.

<sup>11</sup> RCP de MEDIKINET. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

<sup>12</sup> Bailly D. et Mouren M-C. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ouvrage collectif. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Ed. MASSON. 2007.

#### 4.3.2. Place de la spécialité

MEDIKINET sous forme de gélule LM est une nouvelle spécialité à base de méthylphénidate à libération prolongée qui s'ajoute à RITALINE LP, CONCERTA LP et QUASYM LP. MEDIKINET LM est disponible aux dosages de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg.

MEDIKINET sous forme de comprimé LI bénéficie d'une plus large gamme de dose (5 mg, 10 mg, 20 mg) que RITALINE comprimé 10 mg, seule forme LI disponible en France.

Les données ne permettent pas de recommander une formulation plutôt qu'une autre. 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.

#### 4.4. Population cible

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur la prévalence du TDAH en France.

Au Royaume-Uni, la prévalence du TDAH chez 10 438 enfants entre 5 et 15 ans a été estimée à 3,62% chez les garçons et 0,85% chez les filles<sup>13</sup>.

En extrapolant ces données à la population des enfants de 6 à 14 ans, le nombre d'enfants et d'adolescents souffrant de TDAH en France serait d'environ 164 000.

#### 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.

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

Conditionnements : adaptés

Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>13</sup> Ford T. et al. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 42, 1203-1211. 2003.