

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
3 juin 2015****CONCERTA LP 18 mg, comprimés à libération prolongée**

Boîte de 28 (CIP : 361 554-1)

**CONCERTA LP 36 mg, comprimés à libération prolongée**

Boîte de 28 (CIP : 361 555-8)

**CONCERTA LP 54 mg, comprimés à libération prolongée**

Boîte de 28 (CIP : 361 556-4)

Laboratoire JANSSEN

DCI Méthylphénidate

Code ATC N06BA04 (psychostimulants et nootropiques)

Motif de l'examen **Renouvellement de l'inscription**Liste concernée **Sécurité Sociale (CSS L.162-17)**  
**Collectivités (CSP L.5123-2)**Indication  
thérapeutique

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

## 02 CONTEXTE

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

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

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

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

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

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

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

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

## 03.2 Posologie

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

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

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

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

### Dépistage avant traitement

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

### Surveillance continue

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

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

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

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

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

### Diminution de posologie ou arrêt du traitement

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

### Adultes

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

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

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

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

Cette modification fait suite à trois études cliniques (3002, 3013 et 02-159) réalisées chez des adultes (18 à 65 ans) atteints de TDAH avec des symptômes présents depuis l'enfance. Ces études randomisées, double aveugle ont comparé l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate au placebo sur des périodes de 5 à 13 semaines. Le critère principal était l'amélioration des symptômes cliniques par rapport à l'inclusion appréciée par les échelles AISRS ou CAARS<sup>1</sup>.

L'étude 3002 a inclus 401 patients avec un diagnostic de TDAH. Trois doses fixes de méthylphénidate ont été comparées au placebo : 18 mg, 36 mg et 72 mg/jour. A l'issue de la phase double aveugle (5 semaines), les trois doses de méthylphénidate ont été plus efficaces que le placebo sur l'amélioration des symptômes sur l'échelle CAARS<sup>1</sup> (méthylphénidate 18 mg : - 10,6 ± 10,34 ; 36 mg : - 11,5 ± 9,97 ; 72 mg : - 13,7 ± 11,11 ; placebo : - 7,6 ± 9,93).

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

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

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

---

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

## 04.2 Effets indésirables

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

En juillet 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un rapport sur l'utilisation et la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France<sup>2</sup>.

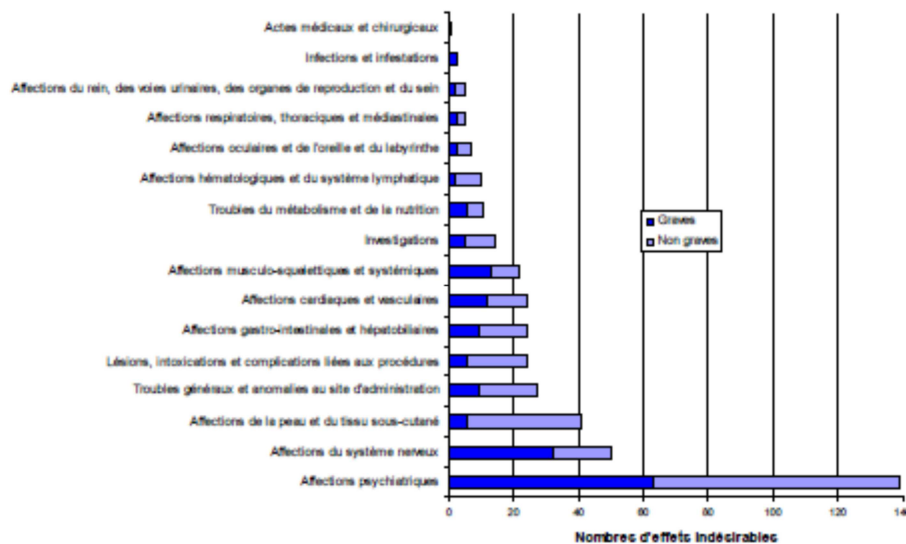
Une analyse des effets indésirables rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été réalisée.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage a été conçue en lien avec les laboratoires et l'association de patients HyperSupers - TDAH France. Intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate », elle a pour but de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation<sup>2</sup>.

## 04.3 Données d'utilisation

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

D'après le rapport de l'ANSM de juillet 2013, environ 42 000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate en 2011. La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant le pourcentage de patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. Ils représentaient respectivement environ 48 % et 33 % des patients traités en 2011. De même, on note une tendance à l'augmentation de l'âge de début de traitement. Les patients de sexe masculin restent largement majoritaires puisqu'ils représentent plus de 75 % de la population traitée, ce qui correspond à l'épidémiologie du TDAH. Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour RITALINE 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'ANSM a rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens en septembre 2012<sup>2</sup>.

## 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>1,3,4</sup>

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 ».

<sup>3</sup> RCP des spécialités à base de méthylphénidate. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

<sup>4</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.

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

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

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

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

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

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

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

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 05.1 Service Médical Rendu

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

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

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

► Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

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

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

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

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

## **05.2** Recommandations de la Commission

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

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.