



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 2023

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.

1. MEDIKINET - Examen — Extension d'indication / CONCERTA LP — Examen — Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à MEDIKINET et CONCERTA.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS. Nous allons voir l'extension d'indication de deux spécialités à base de méthylphénidate que sont le CONCERTA LP en comprimé à libération prolongée et le MEDIKINET en gélule à libération modifiée. Je vous ai rappelé les différents dosages existants actuellement. Il s'agit d'une inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités. L'extension d'indication concernée est la suivante.

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'adulte lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Les dates d'obtention de cette extension d'indication AMM ont été la première pour le CONCERTA en juin 2022 et la seconde pour le MEDIKINET en septembre 2022.

Je vais vous faire un bref rappel des principales évaluations du méthylphénidate par la CT et des revendications des laboratoires pour ces deux extensions d'indication. Pour rappel, en France, nous avons actuellement cinq spécialités à base de méthylphénidate disponibles dont quatre spécialités à libération prolongée et une spécialité à libération immédiate. La première qui est venue sur le marché était la spécialité RITALINE.

Ensuite, on a obtenu des primo-inscriptions pour les spécialités CONCERTA LP en 2003 et MEDIKINET en 2012 avec des primo-inscriptions uniquement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant âgé de 6 ans et plus lorsque des mesures correctives seules sont insuffisantes. À l'époque, les deux spécialités avaient obtenu un SMR important et les autres spécialités en France ayant cette indication dans le TDAH chez l'enfant ont eu également un SMR important.

En 2012 et 2019 respectivement pour chacune des spécialités CONCERTA et MEDIKINET, il y a eu des modifications de RCP qui ont précisé dans les rubriques posologie que l'on pouvait poursuivre les traitements chez les adolescents pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels il y a eu un bénéfice évident du traitement démontré. Puis, en juin 2020, il y a eu une réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate suite à une saisine ministérielle, et à l'occasion de celle-ci, la commission a maintenu le SMR important chez l'enfant.

Enfin, récemment, en novembre 2021, il y a eu une extension d'indication pour la spécialité RITALINE LP dans le TDAH chez l'adulte. Je vous ai indiqué le libellé d'extension d'indication en bas de page. Cette extension d'indication globale chez l'adulte sous-entendait à la fois que l'on pouvait permettre la poursuite de traitement chez l'adolescent pour lequel les symptômes persistent à l'âge adulte, ce qui était déjà disponible pour CONCERTA et

MEDIKINET seulement, et que l'on pouvait instaurer le traitement dans un premier temps chez l'adulte qui ne l'avait pas reçu auparavant.

Dans ce contexte, nous avons eu deux experts externes à l'époque pour cette extension d'indication, et vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, autrement dit un alignement avec les notes chez l'enfant.

Là, pour ces deux extensions d'indication que vous allez voir aujourd'hui, les laboratoires souhaitent un alignement avec l'extension d'indication de RITALINE LP en 2021, mais comme vous l'avez compris, nous sommes uniquement dans le cadre spécifique de l'instauration de traitement chez l'adulte pour ces deux médicaments.

Voyons rapidement les données d'efficacité disponibles. Il s'agit d'études ayant été réalisées chez les patients adultes atteints de TDAH avec des symptômes présents depuis l'enfance. Pour le dossier CONCERTA LP, [...]

Pour le MEDIKINET, nous disposons de trois études allemandes multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle :

- deux premières études de phase 3, EMMA et QUMEA, qui ont été également réalisées sur des périodes de 24 et 8 semaines et étaient contrôlées versus placebo ;
- une troisième étude, l'étude COMPAS, de 13 semaines, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des prises en charge non pharmacologiques (psychothérapie de groupe cognitivocomportementale versus prise en charge clinique individuelle) en association au méthylphénidate ou au placebo.

Concernant les résultats d'efficacité pour les deux dossiers, la supériorité a été démontrée versus placebo sur des scores d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH. Pour le dossier CONCERTA LP, [...]

Pour le MEDIKINET, le score évalué était, pour les deux premières études allemandes de phase 3, le score WRN/BAADDs, évalué avec des différences de 5,6 points à 6,8 points sur ce score qui était de 56 points à 8 ou 24 semaines selon l'étude.

Concernant l'étude COMPAS, qui évaluait également l'association avec la thérapie de groupe ou la prise en charge clinique individuelle à 13 semaines, le score évalué était le score TDAH CAARS de 36 points avec une différence de -1,7 point observée.

Concernant la tolérance, nous disposons des données des études cliniques, du suivi de pharmacovigilance, et nous avons en parallèle sollicité l'ANSM pour cette extension d'indication. On peut noter que le profil de tolérance rapporté chez l'adulte est similaire à celui déjà connu chez l'enfant et l'adolescent. Je vous ai rapporté les effets indésirables les plus fréquents.

Il faut souligner que des effets indésirables nécessitent une surveillance particulière tout au long du traitement puisque nous n'avons pas de connaissance sur les effets à long terme. Ce sont les effets indésirables principalement neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

L'ANSM nous a notifié 6 cas d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans la banque nationale de pharmacovigilance. Pour rappel, ces risques avaient déjà été évalués et réfutés en 2017. À ce jour, il n'y a pas de lien établi mais il y a tout de même une demande de revue cumulative des cas de HTAP qui a été faite auprès des différents laboratoires pour le suivi dans le cadre des PSUR.

Au total, les points de discussion que l'on peut soulever sont des points similaires à ceux ayant déjà été évoqués pour l'extension d'indication RITALINE LP en 2021, à savoir, concernant les points forts :

- la supériorité du méthylphénidate démontrée versus placebo sur les différents scores d'échelles symptomatiques du TDAH chez l'adulte avec une quantité d'effet toutefois modérée à modeste et à des durées limitées, puisque l'étude ayant le plus long suivi est de 24 semaines ;
- un profil de tolérance rapporté chez l'adulte cohérent avec celui déjà connu chez l'enfant et l'adolescent.

Les limites que nous pouvons souligner sont :

- une quantité d'effet modeste rapportée dans l'étude EMMA du MEDIKINET à 24 semaines avec une différence de 6 points sur le score évalué dans un contexte où une différence de 10 points était planifiée au protocole et où la puissance de l'étude était de 50 %, ce qui peut induire une potentielle surestimation de l'effet réel du traitement ;
- deux études pour MEDIKINET également ayant des taux importants d'arrêt prématuré d'étude, de l'ordre de 30 %, ce qui peut également induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ;
- le fait que les données d'efficacité et de sécurité d'emploi du méthylphénidate à long terme sont manquantes ;
- une incertitude pour l'ensemble des études sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses.

Pour ce dossier, nous avons reçu une contribution d'association de patients, l'Association Hypersuaveurs TDAH France, dont on vous présentera les conclusions.

Dans ce contexte-là, au regard de l'ensemble de ces éléments, nous avons statué avec le Bureau de vous proposer deux projets d'avis pour ces deux extensions d'indication qui comportent des conclusions proposées qui sont alignées avec celles de l'extension d'indication RITALINE, à savoir un SMR important, une ASMR V au même titre que RITALINE LP et génériques, qui ont l'extension d'indication à l'heure actuelle, et des recommandations particulières qui avaient été soulignées concernant la place dans la stratégie thérapeutique et que nous souhaitons également renouveler, à savoir que le traitement doit être utilisé en deuxième intention, en instauration ou poursuite de traitement lorsque les mesures correctives s'avèrent insuffisantes.

Nous voulions également souligner la nécessité de recommandations du RCP, que ce soit sur le diagnostic devant être bien établi ou le bilan préthérapeutique complet, avec notamment :

- l'évaluation des risques cardiovasculaires chez le patient, l'adaptation posologique chez l'adulte en débutant à la plus faible dose et une augmentation progressive ;
- l'évaluation périodique nécessaire du patient, que ce soit en termes d'événements indésirables, d'observance, de risques d'abus et de mésusage, et la prise en charge globale et coordonnée de ce patient ;
- la durée de traitement, en sachant que le RCP précise que nous n'avons pas de données au-delà 12 mois de poursuite de traitement systématique ;
- les conditions de prescription et de délivrance qui sont nécessaires à respecter, notamment sur la prescription limitée à 28 jours et le statut de stupéfiant du médicament.

Nous vous proposons également une population cible alignée sur celle RITALINE et d'insister sur les recommandations sur le maintien des conditions de prescription, au regard notamment des risques d'abus et du profil de tolérance du médicament.

Je laisse la parole à la contribution d'association de patients et je souligne également que ces deux documents ont été soumis à Sylvie Viaux pour validation également.

Pierre Cochat, Président.- Merci. L'association est présentée par Fatiha.

[...]

Pierre Cochat, Président.- Merci. Peut-être que Sylvie Viaux veut intervenir.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Oui, juste pour compléter et peut-être pour expliquer un peu le contexte et cette faible efficacité. Nous en avons pas mal parlé avec le chef de projet. Nous trouvons effectivement que les effets sont relativement faibles par rapport aux échelles. Il y avait deux points sur les échelles. D'abord, les échelles qui ont été utilisées dans cette étude ne sont pas celles qui sont le plus utilisées en France, donc il y a un peu un problème de représentativité.

On peut quand même noter qu'il y a beaucoup plus de comorbidités à l'âge adulte, ce qui peut aussi expliquer cette faible efficacité parce qu'on est beaucoup plus sur des troubles comorbides. La comorbidité est déjà forte chez l'enfant puisqu'on est à 50 % des enfants qui sont comorbides dans le TDAH, mais à l'âge adulte, par définition, surtout s'ils n'ont pas été traités au préalable, il y a 20 % de dépressions associées, 20 % de troubles anxieux, donc l'effet du médicament seul a forcément peu d'effet.

Pour expliquer le fait qu'ils aient étudié sur des périodes courtes, c'est vrai que d'habitude, les effets se voient assez rapidement, ce qui a été dit par l'association. Chez l'enfant, on voit l'effet dans les 15 premiers jours, ce qui en général permet de lever les réticences initiales des parents quand ils voient l'amélioration. Si on est dans la bonne indication, l'effet est rapide avec une amélioration qui est très vite ressentie par le patient.

Après, je rejoins l'ensemble. C'est-à-dire que chez l'adulte, on ne connaît pas très bien les effets secondaires à long terme. C'est toujours problématique de se dire qu'on va prendre un amphétaminique pendant plusieurs années. Quel est l'impact au niveau cardiaque ? Je pense que c'est une considération qui est importante à avoir en tête sur la question de la réévaluation.

Par rapport à ce que dit l'association, je pense que c'est assez mal connu pour l'adulte. La connaissance des psychiatres adultes sur cette maladie est relativement récente, ils ne s'y sont intéressés que depuis les années 2018-2019, donc il y a forcément très peu de psychiatres adultes qui connaissent bien la pathologie et encore moins de médecins généralistes.

Or, ce sont eux qui prennent le relais parce qu'il y a peu de spécialistes qui peuvent le prescrire. Je pense qu'il y a un aspect de coordination et en tout cas d'information auprès des acteurs de seconde ligne qui est important dans ces traitements pour que ça soit bien ajusté, et pour éviter les mésusages, en particulier, parce qu'il y a quand même un risque que ce soit le côté anorexigène, le côté boost qui peut être recherché au niveau des performances universitaires, etc. Ce sont ces mésusages qui sont assez fréquents.

Je ne sais pas si vous avez d'autres questions.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega veut intervenir.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai vraiment du mal à retrouver les références sur les scores qui ont été utilisés. Pourrions-nous avoir le range et la variation cliniquement pertinente pour améliorer la qualité de vie des patients ?

Un chef de projet, pour la HAS. Je vous montre sur les rangs qui étaient mentionnés. Ce sont uniquement des scores symptomatiques du TDAH. [...] Le score WRI-WRAADDs était de 56 points et le dernier score évalué dans l'étude COMPAS, TDAH CAARS O-L, était un score de 36 points en termes de sévérité.

Après, lors de l'examen de RITALINE LP, nous étions sur une autre échelle, le score ADHD et le score SDS qui étaient également des scores de l'ordre de 54 points, et ce qui avait été discuté, c'était que la valeur attendue en termes de quantité d'effet n'était pas bien connue. C'est ce qui avait beaucoup été discuté à l'époque, mais nous avions des variations qui étaient de l'ordre de 5 à 7 points également sur ce score ADHD à l'époque. C'est quelque chose qui avait été soulevé avec nos deux experts externes à l'époque, à savoir que la quantité d'effet attendu in fine n'était pas réellement connue pour ces échelles.

Pour MEDIKINET, c'est l'échelle allemande qui a été utilisée. Ce sont des études qui ont été faites en Allemagne pour MEDIKINET, donc il y a effectivement une discussion sur la transposabilité à la France, mais on trouve des quantités d'effet qui sont modestes à modérées.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Je pense que nous n'avons pas trop la description de la population initiale avec les comorbidités et je pense que cela manque un peu parce que plus on a des formes pures plus on est efficace, c'est clair.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quelles sont les comorbidités ? Je n'ai pas compris.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Ce sont des troubles dépressifs qui donnent aussi des troubles attentionnels et des troubles du sommeil, puisqu'il y a des accointances. Ils sont plus forts chez l'adulte, surtout s'ils n'ont pas été traités, puisqu'on a une faible estime de soi avec une instauration du syndrome dépressif qui est important, des troubles anxieux, des troubles de la performance. Après, vous avez la bipolarité qui est une comorbidité et qui peut donner des interférences au niveau des symptômes puisqu'il y a aussi l'impulsivité, le côté difficile à maîtriser ses actions qui peuvent, je pense, diminuer l'effet des produits, des addictions, etc.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans quelle mesure est-ce un syndrome ou une maladie ?

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Cela reste un syndrome. En tout cas, c'est décrit comme tel, comme beaucoup de pathologies psychiatriques aussi. C'est syndromique.

Un chef de projet, pour la HAS. Les échelles, ce sont des symptômes principalement sur la triade hyperactivité, inattention et impulsivité.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- De toute façon il y a une évolution avec l'âge, et l'hyperactivité est plus importante chez l'enfant avec cette difficulté à rester assis, à se poser, etc. On le voit un peu chez l'adulte mais ils arrivent en général à le gérer, ils arrivent à se maîtriser en utilisant des objets compensatoires.

C'est surtout l'inattention qui leur pose problème au travail, dans les réunions longues, avec l'incapacité à poursuivre des tâches sur une longue durée, et l'impulsivité qui peut les gêner dans les relations sociales. Ils coupent tout le temps la parole, ils ne respectent pas, ils n'attendent pas les autres, ils ne supportent pas les files d'attente, avec des colères qui peuvent apparaître, une sorte d'instabilité qui peut aussi évoluer vers un trouble borderline, puisque c'est quelque chose qui est constitutif. C'est un trouble considéré comme neurodéveloppemental, donc forcément cela va agir sur le développement de l'identité de l'enfant à l'adolescence et avoir un impact à long terme.

C'est pour cela que je pense qu'un traitement qui serait initié uniquement chez l'adulte et qui n'aurait pas été initié avant va avoir moins d'effet que ceux que l'on utilise chez l'enfant avant la constitution de la stabilisation de l'identité.

Pierre Cochrat, Président.- Jean-Christophe et Hugues, je suis désolé mais nous avons vraiment trop de retard, je ne vous passerai pas la parole. Je passe la parole à Dominique.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- J'avais juste une question en ce qui concerne la contraception, puisque cela s'adresse à des adultes jeunes. Y a-t-il des recommandations particulières ?

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- J'ai vu sur le texte que c'est peu recommandé chez les femmes enceintes sauf urgence. C'est presque un peu léger, puisqu'il y a rarement de l'urgence. On est quand même sur quelque chose de fonctionnel et a priori, les femmes enceintes peuvent ne pas travailler. L'impact est surtout familial et au niveau du travail. Cela les gêne énormément au niveau du travail, de l'attention. Je pense qu'on peut contre-indiquer l'instauration à cette période-là.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- D'accord, mais sont-elles encouragées à le faire ? Y a-t-il des recommandations strictes ?

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Ce n'était pas très clair dans le texte, j'ai plus vu que c'était plutôt contre-indiqué, sauf cas considéré comme urgent, où il est important de le commencer à ce moment-là, mais par définition il y a peu de données.

Un chef de projet, pour la HAS. En tout cas, dans le RCP c'est mentionné. Il y a des résultats rapportés sur une cohorte de 3 400 femmes exposées. Ce qui est mentionné à l'heure actuelle, c'est que l'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf avis clinique indiquant qu'un traitement différé représente un plus grand risque pour la grossesse. J'ai uniquement ces mentions-là sur ce point.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Après, je pense que nous pouvons avoir des éléments de pharmacovigilance sur le sujet, puisqu'il doit y avoir un certain nombre de femmes qui étaient sous amphétaminiques alors qu'elles étaient enceintes et je ne pense pas qu'il y ait eu d'incident. Le principal problème, c'est que c'est coupé par le placenta et que du coup elles peuvent avoir un trouble alimentaire qui se surajoute et qui n'est pas forcément bénéfique, mais il n'y a pas de danger réel.

Dominique Luton, membre de la CT.- Je crois qu'il faut de toute façon regarder sur le PRAC. Soit il y a veto évident et dans ce cas c'est clair, soit de toute façon, par mesure de précaution, il faut éviter tant qu'à faire qu'elles soient sous ce médicament quand elles sont enceintes.

Pierre Cochat, Président.- Je vous remercie. Je propose que nous passions au vote. La question est l'alignement sur RITALINE. Le Bureau est favorable à un alignement sur RITALINE, donc je propose que nous votions l'alignement ou non. Pour mémoire, RITALINE avait un SMR important, une ASMR V dans la stratégie et une absence d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour l'alignement.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Dominique Luton, membre de la CT.- Comme vous posiez la question pour la femme enceinte, il est quand même préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse, c'est ce qui est écrit dans le PRAC. Si vraiment il faut l'utiliser, il faut prévenir la néonatalogie parce qu'il y a un risque d'hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.- Tout à fait. C'est quand même un médicament qu'il est conseillé d'arrêter sur certaines périodes donc je pense qu'il faut arrêter pendant la grossesse.