

Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

Réponses aux questions de la Commission :

1. Le demandeur peut-il faire une nouvelle proposition de réglementation en tenant compte des remarques suivantes :

- Il y a un problème éthique à affirmer qu'un enfant ou un adolescent a un historique connu d'abus de substance (l'utilisation de ces substances étant interdite par la loi)
- Il faut des critères précis concernant la définition d'inefficacité et d'intolérance au méthylphénidate
- La notice spécifie que le traitement peut être poursuivi à l'âge adulte

En effet, nous admettons qu'affirmer un historique connu d'abus de substance pour demander le remboursement ne serait pas éthiquement correct. Pour cette raison et afin d'assurer la protection de la vie privée du patient, nous proposons de changer les critères de remboursement comme suit : « L'historique du patient indique un risque d'abus de substance ».

Afin de définir des critères plus précis de l'inefficacité du méthylphénidate, nous proposons de modifier les critères de remboursement de la manière suivante : « réponse insuffisante au méthylphénidate, définie comme : selon l'avis du médecin traitant, le patient répond toujours aux critères du DSM-IV ou de l'ICD-10 pour le TDAH, en dépit d'un traitement adéquat par méthylphénidate. »

Le DSM-IV et l'ICD-10 sont les seuls critères reconnus pour diagnostiquer ainsi que pour évaluer la réponse au traitement du TDAH. En appliquant ces critères pour définir une « réponse insuffisante au méthylphénidate » une réévaluation du patient s'impose et seuls les patients répondant toujours aux critères du TDAH selon le DSM-IV ou l'ICD-10 pourront bénéficier du remboursement de l'atomoxétine.

Cependant, concernant des critères plus précis pour définir l'intolérance au méthylphénidate, nous soulignons qu'il est impossible de définir des critères spécifiques de manière non équivoque et sans discriminer certains patients. En outre, les critères de remboursement actuellement proposés incluent déjà des garanties pour une interprétation et une évaluation correctes de l'intolérance, vu que :

- l'évaluation est la responsabilité du médecin traitant qui, dans les critères proposés, ne peut être qu'un spécialiste du traitement du TDAH
- un rapport circonstancié doit être joint à la demande de remboursement
- la décision finale d'accorder le remboursement est prise par le médecin-conseil

Pour toutes ces raisons, nous proposons de ne pas modifier les critères de remboursement initialement proposés concernant l'intolérance au méthylphénidate.

Etant donné que nous ne demandons pas de remboursement pour les patients adultes qui poursuivent un traitement par atomoxétine, aucun critère n'a été défini dans ce cadre-là.

Nouvelle proposition de texte:

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est administrée chez les enfants de 6 ans et plus et chez les adolescents, pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et qu'elle satisfait simultanément à toutes les conditions suivantes :

- a) le diagnostic du TDAH a été établi selon les critères du DSM-IV ou ICD-10, et le traitement doit être initié par ou sous la supervision d'un neurologue (pédiatrique), d'un psychiatre (pédiatrique) (numéros INAMI se terminant par 195, 689, 760, 764, 770, 774, 780 of 784), ou d'un médecin spécialiste ayant reçu un agrément en neurologie pédiatrique sur base des dispositions de l'Arrêté ministériel du 6 avril 1995 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes en neurologie pédiatrique ou un pédiatre (numéros INAMI se terminant par 690, 694, 695, 697).
- b) les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des mesures psychologiques, éducatives et sociales adaptées ;
- c) le traitement pharmacologique fait partie d'un schéma de traitement global comprenant d'autres mesures (psychologiques, éducatives et sociales) ;
- d) le patient rentre dans une des catégories suivantes :
 - réponse insuffisante au méthylphénidate, définie comme : selon l'avis du médecin traitant, le patient répond toujours aux critères du DSM-IV ou de l'ICD-10 pour le TDAH, en dépit d'un traitement adéquat par méthylphénidate, ou
 - intolérance lors d'un traitement préalable avec le méthylphénidate, ou

- le méthylphénidate est contre-indiqué pour des raisons de comorbidité (troubles anxieux, tics moteurs, syndrome de Gilles de la Tourette), ou
- l'historique du patient indique un risque d'abus de substance

Sur base d'un rapport circonstancié écrit, établi par les médecins visés ci-dessus qui attestent dans leur demande que les conditions visées ci-dessus sont rencontrées, le médecin conseil délivre au bénéficiaire une attestation dont le modèle est fixé sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à 6 mois maximum.

Cette autorisation de remboursement peut être renouvelée pour de nouvelles périodes de maximum 12 mois chacune, sur base d'un rapport d'évolution circonstancié, établi par un médecin ayant une connaissance particulière et une expérience du traitement du TDAH, qui démontre que la poursuite du traitement est médicalement justifiée.

Commentaires de la CRM : La nouvelle proposition de la firme ne donne pas de critères précis concernant la définition d'inefficacité et d'intolérance au méthylphénidate et concernant l'âge d'arrêt du traitement. On peut dès lors s'attendre à une dérive au niveau du nombre de patients pressentis pour un traitement par atomoxétine.

2. La notice spécifie que dans certains cas il est préférable de répartir le traitement en deux prises par jour.
- Le demandeur peut-il préciser ce qu'il entend par une réponse clinique insatisfaisante en termes de tolérance ou d'efficacité qui nécessite la prise 2x/jour ?
 - Quels sont les critères sur lesquels le médecin peut se baser pour passer à deux prises par jour ?
 - Quelle est la fréquence de cette situation (proportion de patients avec 2 prises par jour par rapport au nombre de patients avec 1 prise par jour) ?

L'évaluation d'une réponse clinique insatisfaisante en termes de tolérance ou d'efficacité qui nécessite la prise 2 fois par jour sera basée sur le jugement clinique du médecin traitant sur une base individuelle.

Parmi les causes possibles d'intolérance, sur base de nos études cliniques, les troubles gastro-intestinaux étaient l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté (RCP). L'activité maintenue durant 24 heures de l'atomoxétine, permet dans la pratique quotidienne une administration unique à tout moment de la journée (matin, midi, soir). Pour cette raison le médecin traitant pourrait, dans un premier temps, recommander une administration unique journalière le soir, ce qui pourrait mener à une meilleure tolérance du produit. Ce schéma d'administration sera généralement préféré par le médecin avant de passer, dans un deuxième temps, à une administration 2 fois par jour. Notons également que les troubles gastro-intestinaux étant un effet secondaire transitoire, le patient repassera généralement par la suite à un schéma d'administration quotidien unique.

Parmi les causes possibles d'efficacité insatisfaisante : chez les patients métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, une administration en 2 prises par jour peut s'avérer nécessaire. Dans l'article de Weber, le pourcentage de patients métaboliseurs ultrarapides est estimé en Allemagne et en Suède à 1 à 2% de la population (Weber, 1999).

Remarque : Le demandeur joint les données d'une étude clinique récente (étude LYBX) dont l'analyse finale n'est pas terminée. Ce nouvel élément non référencié n'est pas repris dans la discussion.

Deuxièmement, nous avons analysé des données IMS de ventes pour l'Allemagne permettant de déterminer le nombre de prises par jour. Sur base de ces données, 8,7% des prescriptions d'atomoxétine concernent un schéma d'administration en 2 prises par jour.

3. La notice spécifie que « chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels un bénéfice sous traitement a été clairement démontré, le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte ».
- Quels sont les éléments ou critères qui permettent de déterminer les patients qui appartiennent à ce sous-groupe ?
 - Quel est le nombre (ou la proportion) de patients dont le diagnostic est posé dans l'enfance ou l'adolescence, traité par Strattera et répondeurs qui continueront le traitement à l'âge adulte ?
 - Quels sont les critères d'arrêt de traitement chez les adolescents ?

Nous ne disposons pas de données concernant la proportion de patients traités par atomoxétine, et répondeurs qui continueront le traitement à l'âge adulte. Sur base de la littérature, 20 à 50% des enfants souffrant de TDAH continuent à avoir des symptômes à l'âge adulte (Buitelaar en Kooij, 2000). Cependant,

avant de poursuivre un traitement médicamenteux sous atomoxétine à l'âge adulte, une réévaluation du besoin thérapeutique par un médecin spécialiste est nécessaire.

L'arrêt éventuel du traitement sera basé sur une réévaluation individuelle du besoin thérapeutique par le médecin traitant. Le DSM-IV ainsi que l'ICD-10 sont les critères reconnus afin d'évaluer le besoin de poursuivre un traitement.

4. La notice spécifie qu'en cas d'insuffisance rénale au stade terminal, l'exposition systémique est augmentée de 65% mais qu'aucune différence n'a été constatée lorsque l'exposition a été corrigée pour une dose en mg/kg.

- Le demandeur peut-il donner des informations plus détaillées à ce sujet?
- Quels sont les données qui soutiennent l'interprétation ?

Une étude phase I de pharmacologie clinique (étude HFBM) a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique d'atomoxétine chez des patients au stade terminal de la maladie rénale (ESRD). La pharmacocinétique de l'atomoxétine chez des sujets adultes au stade terminal de la maladie rénale (ESRD) a été évaluée et comparée à celle de témoins en bonne santé appariés pour l'âge.

Tableau 2: Résumé du protocole de l'étude HFBM

Objectif de l'étude	Protocole	Dose / Voie d'administration	Caractéristiques des patients	Critères d'inclusion
Sécurité Pharmacocinétique	Ouverte; dose unique	ATX gélule à 20 mg PO	13 patients (M=4, F=9); Age = 35-50 ans (Moyenne = 42 ans) ; 8/6 HS; 8/6 ESRD	Sujets EM ESRD appariés avec des témoins EM en bonne santé

ATX=Atomoxétine; HS=sujets en bonne santé; EM= métaboliseurs rapides; ESRD= stade terminal de la maladie rénale

Les concentrations plasmatiques moyennes d'atomoxétine chez les sujets au stade terminal de la maladie rénale étaient en général plus élevées que chez les témoins en bonne santé. L'analyse statistique de la C_{max} (différence 7%) et de l'AUC_{0-∞} (différence 64%) corrobore cette observation. L'AUC_{0-∞} est l'aire sous la courbe du moment 0 à l'infini, en utilisant la concentration prédite au moment du dernier échantillonnage plasmatique mesurable. Après ajustement pour le poids corporel, les différences entre les deux groupes sont minimisées. Les métaboliseurs lents (« poor metabolizers ») ayant en général des valeurs AUC_{0-∞} 10 fois plus élevées que les métaboliseurs rapides (« extensive metabolizers »), même la différence maximum observée chez les patients ESRD ne représente pas une augmentation de l'exposition supérieure à celle déjà observée chez les métaboliseurs lents. La pharmacocinétique de l'atomoxétine et de ses métabolites chez les sujets ESRD suggère qu'aucune adaptation des doses ne serait nécessaire. L'atomoxétine peut dès lors être administrée à la posologie normale chez les patients TDAH au stade terminal de la maladie rénale ou présentant un degré moindre d'insuffisance rénale.

5. Le Strattera ne présente pas de risque d'abus ou d'accoutumance. Quels sont les avantages à l'arrêt en termes de symptômes par rapport aux autres traitements ?

Sur base des études de développement du médicament, il n'y a pas eu de mise en évidence de symptômes évocateurs de sevrage (RCP). Ainsi, l'atomoxétine peut être arrêtée rapidement sans symptômes de sevrage.

Ceci est clairement un avantage par rapport au méthylphénidate :

- La notice (RCP) de Rilatine/Rilatine MR stipule dans la section 'Précautions particulières' :
« Un contrôle soigneux est requis pendant la période d'arrêt du traitement. Chez certains patients, un suivi prolongé peut s'avérer nécessaire. Par analogie avec des produits du même genre, il faut tenir compte de la possibilité qu'il se produise un syndrome de sevrage caractérisé par de la dépression, de la léthargie, une récupération de sommeil, un appétit important, des bouffées d'agressivité, un suicide éventuel et, dans de très rares cas, des symptômes physiques »
- La notice (RCP) de Concerta mentionne que :
« L'arrêt d'un traitement chronique peut révéler des symptômes d'un trouble sous-jacent qui peut nécessiter un suivi. »

Commentaires de la CRM : Les données à long terme disponibles sont limitées.

6. Y a-t-il encore d'autres facteurs de comorbidités qui plaident en faveur de l'utilisation du Strattera par rapport aux autres alternatives thérapeutiques ?

Actuellement, il n'y a pas d'autres facteurs de comorbidités qui plaident en faveur du Strattera par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Une liste des études internationales et nationales sur l'atomoxétine chez des patients souffrant de TDAH et d'autres comorbidités était incluse dans le dossier de soumission. Néanmoins, aucune de ces comorbidités n'est actuellement une contre-indication pour un traitement par méthylphénidate.

Pour éviter toute erreur d'interprétation et ainsi donner une liste exhaustive des comorbidités contre-indiquées du méthylphénidate, nous proposons par la présente de supprimer les termes 'entre autres' dans le texte des critères de remboursement. Le nouveau texte devient dès lors : « *La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si [...] le patient rentre dans une des catégories suivantes : [...] le méthylphénidate est contre-indiqué pour des raisons de comorbidité (troubles anxieux, tics moteurs, syndrome de Gilles de la Tourette) [...]* » Ce changement est déjà reflété dans la nouvelle proposition de texte.

Remarques du demandeur au rapport J60

Le demandeur joint également une série de remarques et de justifications concernant les données épidémiologiques, les preuves issues des études cliniques et les données de pharmaco-économie. Il joint 3 nouvelles références publiées ou en cours de publication concernant des données non référencées dans le dossier initial. Il s'agit d'éléments nouveaux ajoutés en cours de procédure et ils ne peuvent dès lors pas être pris en considération.

Enfin le demandeur justifie également la classe 1 sur base de l'originalité de la molécule et sur base de sa plus-value clinique et thérapeutique liée à son mécanisme d'action original et différent.

|