



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 janvier 2011

**STRATTERA 10 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 086-4)

**STRATTERA 18 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 090-1)

**STRATTERA 25 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 094-7)

**STRATTERA 40 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 098-2)

**STRATTERA 60 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 101-3)

**STRATTERA 80 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 107-1)

**STRATTERA 100 mg, gélule**  
B/28 (CIP : 347 110-2)

**LILLY**

Atomoxétine  
Code ATC: NO6BA09  
Liste I

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

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 28/06/2010

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Atomoxétine

## 1.2. Originalité

L'atomoxétine est inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrenaline.

L'atomoxétine n'est pas un psychostimulant et n'est pas un dérivé amphétaminique.

## 1.3. Indication

« STRATTERA est indiqué dans le traitement du Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans et plus et chez les adolescents dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste de la prise en charge du TDAH. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10.

### Informations complémentaires pour le bon usage de ce médicament

Une prise en charge thérapeutique globale comporte généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par les symptômes suivants : manque d'attention soutenue chronique, distractibilité, labilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, signes neurologiques mineurs et EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant ce trouble et la décision de recourir à un médicament doit être basée sur une évaluation approfondie de la sévérité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge et de la persistance des symptômes ».

## 1.4. Posologie

« Voie orale. STRATTERA peut être administré en dose unique quotidienne le matin, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients ne présentant pas de réponse clinique satisfaisante (en terme de tolérance ou d'efficacité) en prenant une dose unique quotidienne de STRATTERA, il peut être préférable de répartir le traitement en deux prises équivalentes, une le matin et une en fin d'après-midi ou en début de soirée.

### Posologie chez les enfants/adolescents d'un poids inférieur ou égal à 70 kg

STRATTERA doit être initié à une dose quotidienne totale d'environ 0,5 mg/kg. La dose initiale doit être maintenue pendant 7 jours au minimum avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose d'entretien recommandée est d'environ 1,2 mg/kg/jour (selon le poids du patient et les dosages disponibles d'atomoxétine). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour. La sécurité d'emploi d'une prise unique supérieure à 1,8 mg/kg/jour et de doses quotidiennes totales supérieures à 1,8 mg/kg n'a pas été systématiquement évaluée. Dans certains cas, le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte.

### **Posologie chez les enfants/adolescents d'un poids supérieur à 70 kg**

STRATTERA doit être initié à une dose quotidienne totale de 40 mg. La dose initiale doit être maintenue pendant 7 jours au minimum avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose d'entretien recommandée est de 80 mg.

Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 80 mg (RCP). La dose quotidienne totale maximale recommandée est de 100 mg. La sécurité d'emploi d'une prise unique supérieure à 120 mg et de doses quotidiennes totales supérieures à 150 mg n'a pas été systématiquement évaluée. Dans certains cas, le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte.

### **Informations complémentaires pour le bon usage de ce médicament**

L'atomoxétine doit être utilisée conformément aux recommandations nationales pour la pratique clinique sur la prise en charge du TDAH lorsqu'elles existent.

Dans les études de développement du médicament, aucun symptôme évocateur de sevrage n'a été mis en évidence. En cas d'événements indésirables significatifs, l'atomoxétine peut être arrêtée immédiatement; elle peut être également diminuée progressivement dans le temps.

Lorsque les patients poursuivent le traitement au-delà d'un an, une réévaluation de la nécessité du traitement par un médecin spécialiste de la prise en charge du TDAH est recommandée.

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. Cependant, il n'est pas indiqué d'initier un traitement par STRATTERA chez l'adulte.

### **Populations particulières « cf RCP »**

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
NO6B	Stimulants, traitements utilisés pour le TDAH et nootropiques
NO6BA	Sympathomimétiques à action centrale
NO6BA09	Atomoxétine

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

#### Médicaments de comparaison

Il s'agit des spécialités à base de méthylphénidate ayant la même indication que STRATTERA :

- CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée
- QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule à libération modifiée
- RITALINE LP 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélules à libération modifiée
- RITALINE 10 mg, comprimé

Rappel des ASMR :

- RITALINE 10 mg comprimé (Avis de la Commission du 8 et 22 novembre 1995) :  
« L'absence d'alternatives thérapeutiques validées et la nécessité de traiter les enfants, afin de ne pas compromettre leurs capacités d'acquisition et dans le but de ne pas voir se développer une personnalité antisociale, conduisent à proposer une amélioration du service médical rendu de type II (importante) en terme d'efficacité, malgré certaines incertitudes en terme de tolérance à long terme. »
- RITALINE LP (Avis de la Commission du 14 janvier 2004) :  
« Les données fournies dans le dossier ne permettent d'accorder à la spécialité RITALINE LP qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate.  
Les conséquences de cette commodité d'emploi en termes de prise en charge et de bénéfice clinique sont moins assurées que celles de CONCERTA LP, notamment pour ce qui concerne l'effet au delà de la 8ème heure. »
- CONCERTA LP (Avis de la Commission du 29 octobre 2003) :  
« La spécialité CONCERTA LP apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en terme de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate. »
- QUASYM LP (Avis de la Commission du 10 mars 2010) :  
« ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée. »

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### Historique :

L'atomoxétine a obtenu une AMM en 2002 aux Etats-Unis, en 2004 au Royaume-Uni puis par reconnaissance mutuelle entre 2004 et 2005 pour les autres pays européens (à l'exception de la France pour laquelle l'AMM a été obtenue le 28 juin 2010 à la suite de la 3<sup>e</sup> vague de reconnaissance mutuelle). En France, cette spécialité a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives entre 2004 et 2010.

Le dossier déposé par le laboratoire comporte 17 études (2 de phase II, 14 de phase III et une de phase IV) dont l'étude LYBO évaluant le potentiel d'abus chez des adultes et qui ne sera pas décrite s'agissant d'une population non validée par l'AMM.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etudes versus placebo

A. Traitement à court terme

B. Traitement de maintenance

##### 3.1.2 Etudes de non-infériorité versus méthylphénidate

##### 3.1.3 Autres données

#### 3.2. Tolérance

##### 3.2.1 Données issues des études

A. Etudes versus placebo

B. Etudes versus méthylphénidate

##### 3.2.2 Données issues de l'expérience post-commercialisation

#### 3.3 Conclusion

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1 Etudes versus placebo

##### A. Traitement à court terme

##### **- Enfants et adolescents préalablement traités ou non par stimulants :**

L'efficacité et la tolérance de l'atomoxétine en une ou deux prises par jour ont été évaluées chez des enfants et adolescents atteints de Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) :

- pouvant ou non avoir été préalablement traités par stimulants dans 6 études d'une durée de 6 à 9 semaines randomisées en double aveugle versus placebo (LYAC, LYAT, LYAW, LYBG) dont 2 comportaient un bras méthylphénidate (études HFBD, HFBK) ;
- non préalablement traités par stimulants dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo d'une durée de 12 semaines (étude LYDM).

##### Principaux critères d'inclusion :

- diagnostic d'un TDAH défini selon les critères du DSM-IV, documentés par l'évaluation clinique et un entretien psychiatrique semi-structuré (K-SADS-E ou K-SADS-PL) ;
- âge compris entre 6 et 18 ans selon l'étude ;
- symptômes sévères, définis par un score :
  - >1,5 écart-type pour l'âge, le sexe et le sous-type clinique sur l'échelle ADHD-RS-IV-Parent:Inv<sup>1</sup> (études HFBD, HFBK, LYAC, LYAT, LYBG et LYDM) et par un score CGI-ADHD-S  $\geq$  3 (étude LYAC uniquement).

<sup>1</sup> L'échelle ADHD-RS-IV-Parent:Inv permettant au médecin d'évaluer les symptômes du TDAH présents à la maison en se basant sur les dires des parents. Elle contient 18 items (correspondant aux 18 symptômes du TDAH du DSM-IV), cotés de 0 (symptôme jamais ou rarement présent) à 3 (symptôme très souvent présent). Le score total (allant de 0 à 54) est la somme des scores de chaque item.

- > 1 écart-type sur l'échelle ADHDRS-IV-Enseignant:Inv<sup>2</sup> et un score CPRS-R:S > 1,5 écart-type pour l'âge et le sexe (étude LYAW).

#### Principaux critères de non inclusion :

- antécédents psychiatriques suivants : risque suicidaire ou d'homicide, trouble bipolaire ou psychose, traitement antipsychotique dans les 4 semaines précédant l'inclusion (26 semaines pour l'étude LYAC), traitement par IMAO dans les 14 jours précédents ou par fluoxétine dans les 4 ou 5 semaines précédentes, traitement psychotrope concomitant ;
- abus de substance psychogène passé ou actuel (alcool, drogues ou médicaments) ;
- antécédents médicaux suivants : maladie neurologique organique, épilepsie, traitement sympathicomimétique, hypertension artérielle, antécédent de maladie sévère (VIH, leucémie en rémission...), pathologie thyroïdienne de diagnostic récent et/ou non équilibrée (études LYAT, LYAW), métaboliseurs lents (études HFBD, HFBK) ;
- allergie au méthylphénidate, antécédent de glaucome, tics ou syndrome de Gilles de la Tourette pour les études HFBD et HFBK incluant un bras de patients traités par méthylphénidate.

#### Traitements : cf tableau 1

Critère principal : variation du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv (ou ADHDRS-IV-Enseignant:Inv pour l'étude LYAW) entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Pour les études HFBD et HFBK, l'évaluation s'est faite chez l'ensemble des patients ainsi que dans 2 sous-groupes (patients traités ou non antérieurement par stimulants).

#### Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de patients répondeurs chez les patients traités pendant au moins 3 semaines par atomoxétine et par placebo.

La réponse était définie par une diminution :

- du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv  $\geq 25\%$  par rapport à la valeur à l'inclusion dans les 7 études et du score total ADHDRS-IV-Enseignant:Inv  $\geq 40\%$  dans l'étude LYAW (définition 1) ;
- du score CGI-ADHD-I (dans les études HFBD, HFBK) ou CGI-ADHD-S (dans les études LYAC, LYAT, LYBG)  $\leq 2$  à la fin de l'étude (définition 2). Pour l'étude LYDM, une diminution du score CGI-ADHD-S  $\geq 2$  points.
- pour les études HFBD et HFBK : variation du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv entre l'inclusion et la fin de l'étude chez les patients non préalablement traités par stimulant entre les groupes atomoxétine et placebo et entre les groupes méthylphénidate et placebo ;

#### Résultats :

Les caractéristiques des 1 257 patients randomisés dans les 7 études ont été :

- un âge moyen compris entre 9,5 et 11,2 ans ;
- une proportion de garçons comprise entre 71% et 81% ;
- entre 29% et 52% de patients naïfs de traitement stimulant (100% dans les groupes méthylphénidate et dans l'étude LYDM) ;
- entre 58% et 84% des patients ayant le sous-type de TDAH mixte (inattentive et impulsive) et entre 16% et 41% ayant le sous-type inattention ;
- entre 19% et 54% des patients ayant un trouble oppositionnel avec provocation associé.

Dans chacune des 7 études, la diminution du score mesuré sur l'échelle ADHDRS (critère principal) a été significativement plus importante avec l'atomoxétine en une ou deux prises par jour (de -12,8 à -16,8 points) qu'avec le placebo (-5 et -7,2 points) après 6 à 12 semaines de traitement (cf tableau 1).

---

<sup>2</sup> Echelle identique à l'échelle ADHDRS-IV-Parent:Inv, si ce n'est que le médecin évalue les symptômes du TDAH présents à l'école en se basant sur un entretien téléphonique avec l'enseignant.

Tableau 1 : Variation du score total ADHDRS entre l'inclusion et la fin de l'étude (critère principal)

Etudes	Traitement	Durée du traitement	N	Score moyen à l'inclusion	Variation moyenne en fin d'étude	p vs placebo	% de répondeurs en fin d'étude			
							Définition 1	p vs placebo	Définition 2	p vs placebo
HFBD N=147 Phase II	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	9 semaines	64	41,2	-15,6	<0,001	64,1%	<0,001	46,9%	0,019
	Placebo		61	41,4	-5,5	-	24,6%	-	14,8%	-
HFBK N=144 Phase II	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	9 semaines	63	37,8	-14,4	<0,001	58,7%	0,048	44,4%	0,024
	Placebo		60	37,6	-5,9	-	40%	-	24,6%	-
LYAC N=296 Phase III	Atomoxétine 0,5 mg/kg/j en 2 prises	8 semaines	43	40,2	-9,9	NS	46,5%	NS	16,3%	NS
	Atomoxétine 1,2 mg/kg/j en 2 prises		84	39,2	-13,6	<0,001	56%	<0,001	22,6%	NS
	Atomoxétine 1,8 mg/kg/j en 2 prises		82	39,7	-13,5	<0,001	56,1%	<0,001	20,7%	NS
	Placebo		83	38,3	-5,8	-	30,1%	-	12%	-
LYAT N=171 Phase IV	Atomoxétine 1,5 mg/kg/j ou 100 mg/j en 1 prise	6 semaines	84	37,6	-12,8	<0,001	59,5%	<0,001	28,6%	0,003
	Placebo		83	36,7	-5,0	-	31,3%	-	9,6%	-
LYBG N=197 Phase III	Atomoxétine 1,8 mg/kg/j ou 120 mg/j en 1 prise	8 semaines	126	42,1	-16,8	<0,001	62,7%	<0,001	27%	<0,001
	Placebo		60	42,3	-7,0	-	33,3%	-	5%	-
LYAW N=153 Phase III	Atomoxétine 1,8 mg/kg/j ou 120 mg/j en 1 prise	7 semaines	100	38,9	-14,5	<0,001	48%	NS	-	-
	Placebo		51	36,7	-7,2	-	31,4%	-	-	-
LYDM N=149 Phase III	Atomoxétine 1,2 mg/kg/j en 1 prise	12 semaines	99	39,7	-13,1	<0,001	62,6%	<0,001	39,4%	<0,001
	Placebo		50	39,6	-5,1	-	22%	-	14%	-

Critères secondaires :

- Le pourcentage de patients répondeurs a été plus élevé dans les groupes atomoxétine (entre 16,3 et 64,1%) que dans les groupes placebo (entre 5 et 40%) selon les études et les définitions de répondeurs (cf tableau 1).
- Dans les 2 études de phase II (HFBD et HFBK) comportant un bras méthylphénidate, chez les patients non préalablement traités par stimulant (patients naïfs) :
  - la diminution du score sur l'échelle ADHDRS a été significativement plus importante avec l'atomoxétine (-15,1 points) qu'avec le placebo (-4,2 points) dans l'étude HFBD et n'a pas différé entre les 2 groupes (-18 vs -9,1 points) dans l'étude HFBK.
  - la diminution du score sur l'échelle ADHDRS a été significativement plus importante avec le méthylphénidate qu'avec le placebo dans les 2 études (-17,3 vs -4,2 points dans l'étude HFBD et -23,2 vs -9,1 points dans l'étude HFBK) (cf tableau 2).

Tableau 2 : Variation du score ADHDRS-IV-Parent:Inv dans les 2 strates (études HFBD et HFBK)

Etudes	Strates	Traitement	N	Score moyen à l'inclusion	Variation moyenne en fin d'étude	p vs placebo
HFBD Phase II	Patients naïfs	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	30	39,4	-15,1	0,0015
		Placebo	27	39,6	-4,2	-
		Méthylphénidate 5 à 60 mg en 2 prises/j	30	38,6	-17,3	0,0003
	Patients non naïfs	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	34	42,8	-16,0	0,0091
		Placebo	34	42,9	-6,6	-
HFBK Phase II	Patients naïfs	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	25	36,6	-18,0	NS
		Placebo	24	35,9	-9,1	-
		Méthylphénidate 5 à 60 mg/j en 2 prises	17	37,9	-23,2	0,0071
	Patients non naïfs	Atomoxétine 5 à 90 mg/j en 2 prises	38	38,6	-12,1	0,0059
		Placebo	36	38,7	-3,7	-

**- Enfants avec un trouble oppositionnel avec provocation associé (ODD, Oppositional Defiant Disorder) : LYBX**

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant évalué les effets de l'atomoxétine versus placebo sur les symptômes de l'ODD chez des enfants ayant un diagnostic de TDAH et d'ODD selon le DSM-IV, un sous-score opposition sur l'échelle SNAP-IV<sup>3</sup> ≥ à 15 et un sous-score TDAH sur l'échelle SNAP-IV supérieur à la norme pour l'âge et le sexe.

Le critère principal d'efficacité était la variation du sous-score « opposition » sur l'échelle SNAP-IV après 8 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires : pourcentage de répondeurs, variations du score CGI-S et CGI-I, du sous-score TDAH de l'échelle SNAP-IN.

Les enfants d'âge moyen 9,6 ans (n=226), ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=70) ou atomoxétine à la posologie de 0,8 mg/kg/jour pendant 3 jours, puis 1,2 mg/kg/jour en une prise (n=156). Le protocole de cette étude n'a pas comporté de mesure psychologique. Aucun adolescent n'a été inclus.

Près de deux tiers des enfants avaient été préalablement traités par stimulant (69%) et 84,5% avaient une forme mixte de TDAH (inattentive et impulsive).

A l'inclusion, les enfants avaient en moyenne un sous-score « opposition » sur l'échelle SNAP-IV de 18,9.

Les résultats de l'analyse des mesures répétées du sous-score « opposition » sur l'échelle SNAP-IV (critère principal) ont montré que l'effet global après 8 semaines de traitement par atomoxétine a été plus important que celui du placebo (p=0,01). La différence observée sur le sous-score « opposition » sur l'échelle SNAP-IV a été significative après 2 (p=0,003) et 5 semaines de traitement (p=0,043) mais pas après 8 semaines de traitement (NS).

Le pourcentage de répondeurs et les variations des scores CGI-S et CGI-I et du sous-score TDAH sur l'échelle SNAP-IN ont été en faveur du groupe atomoxétine (critères secondaires). L'évolution du score total sur l'échelle ADHDRS-IV-Parent:Inv n'est pas disponible.

<sup>3</sup> Echelle SNAP-IV évaluant les symptômes du TDAH et du trouble oppositionnel avec provocation comprenant 26 items (18 correspondant aux 18 symptômes du TDAH du DSM-IV et 8 correspondant aux 8 symptômes du trouble oppositionnel avec provocation du DSM-IV), cotés de 0 (symptôme absent) à 3 (très présent), avec un score total compris entre 0 et 78. Le sous-score opposition correspond aux symptômes d'opposition (items 19 à 26) et va de 0 à 24. Les autres sous-scores concernent les symptômes d'inattention (items 1 à 9) et d'hyperactivité/impulsivité (items 10 à 18) du TDAH.

En l'absence de données à long terme et de preuve robuste d'efficacité de l'atomoxétine sur les symptômes de l'ODD à court terme chez des enfants ayant un diagnostic de TDAH et d'ODD, la pertinence clinique de l'effet du traitement est difficile à établir. Par ailleurs, des données ne sont pas disponibles chez les adolescents.

Note :

Suite à l'évaluation du méthylphénidate par l'EMA en raison des interrogations sur la tolérance, son RCP a été harmonisé (décision de la Commission Européenne du 27 mai 2009).

Cette harmonisation de RCP est en cours au niveau national. Désormais (depuis le 18/10/2010 pour CONCERTA), les antécédents familiaux ou diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette ne sont plus une contre-indication mais une mise en garde.

Certaines contre-indications ont été reformulées : « anxiété et tension marquées, dépression sévère, symptômes psychotiques ou tendances suicidaires car le produit peut aggraver ces pathologies » ont été remplacées par :

- « Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé). »

Des mises en garde ont été rajoutées, notamment concernant les troubles psychiatriques et l'anxiété, afin de mentionner la nécessité d'une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes.

**- Enfants et adolescents ayant un TDAH associé à des troubles anxieux : LYBP**

Etude de phase III randomisée en double-aveugle versus placebo ayant évalué les effets de l'atomoxétine sur des symptômes de TDAH et d'anxiété chez des enfants et adolescents ayant un TDAH selon le DSM-IV associé à un trouble anxieux (trouble anxiété généralisée, phobie sociale...) confirmé par K-SADS-PL. Le score PARS<sup>4</sup> devait être d'au moins 15.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation des scores sur les échelles ADHDRS-IV-Parents:Inv et PARS<sup>4</sup> après 12 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires : pourcentage de répondeurs définis par une réduction  $\geq$  25% du score ADHDRS-IV-Parents:Inv.

Après une prise initiale de placebo durant 2 semaines, seuls les patients qualifiés, pour lesquels une diminution au maximum de 25% du score PARS a été observée, ont été randomisés en deux groupes : placebo ou atomoxétine entre 1,2 et 1,8 mg/kg/jour en 2 prises par jour. Parmi les 176 enfants et adolescents randomisés, 43 ont été exclus de l'analyse principale.

L'âge moyen des patients était de 12 ans. Plus de la moitié des patients randomisés avaient été traités préalablement par stimulants (61% dans le groupe atomoxétine et 64% dans le groupe placebo).

Une réduction significative des scores ADHDRS-IV-Parents:Inv et PARS par rapport à la valeur initiale a été observée après 12 semaines de traitement entre les groupes atomoxétine et placebo (cf tableau 3).

---

<sup>4</sup> Echelle PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) évaluant la sévérité de l'anxiété chez les enfants et adolescents entre 6 et 17 ans remplie par le médecin pendant un entretien avec les parents et l'enfant. Elle comprend 2 parties : une partie évaluant les symptômes anxieux présentés par l'enfant dans la semaine précédente et 7 items de sévérité. Le score total calculé à partir des items de sévérité 2, 3, 5, 6 et 7 va de 0 à 25. L'item 1 (nombre total de symptômes anxieux) et 4 (sévérité globale des symptômes physiques) ne sont pas inclus dans le score total.

Tableau 3 : Résultats des critères principaux de l'étude LYBP

Etude LYBP	Score moyen initial				Variation moyenne en fin d'étude				p
	Scores	N	Atomoxétine	N	Placebo	N	Atomoxétine	N	
<b>ADHDRS-IV-Parent:Inv</b> Patients qualifiés (analyse principale)	55	33,9	58	34,2	55	-10,5	58	-1,4	<0,001
	78	30,8	78	32,4	78	-9	78	-0,7	<0,001
<b>PARS</b> Patients qualifiés (analyse principale)	55	17,5	58	17	55	-5,5	58	-3,2	<0,01
	78	15,6	78	15,3	78	-4,5	78	-2,4	<0,001

Le pourcentage de répondeurs (critère secondaire) a été plus élevé dans le groupe atomoxétine qu'avec le placebo (34/55 soit 61,8% vs 7/58 soit 12,1%).  
Le nombre de perdus de vue était de 25%.

#### - Adolescents ayant un TDAH et une dépression associée : LYAX

Etude de phase III randomisée en double-aveugle versus placebo ayant évalué les effets de l'atomoxétine sur des symptômes de dépression chez des adolescents ayant un TDAH associé à une dépression (selon le K-SADS-PL).

Le score CDRS-R<sup>5</sup> devait être d'au moins 40 et le score ADHDRS-IV-Parent:Inv > à 1,5 déviation standard pour l'âge, le sexe, les sous-types attention, hyperactivité ou mixte.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation du score total sur l'échelle ADHDRS-IV-Parents:Inv et de l'échelle CDRS-R après 9 semaines de traitement.

Le protocole de l'étude prévoyait d'inclure 240 patients. En raison d'un recrutement trop lent, l'étude a été arrêtée prématurément. Les données disponibles sont donc issues d'une analyse ayant porté sur 142 enfants et adolescents, d'âge moyen 14,4 ans.

Les patients ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=70) ou atomoxétine entre 1,2 et 1,8 mg/kg/jour en 1 prise par jour (n=72). Le score ADHDRS-IV-Parent:Inv total à l'inclusion était de 34,5 dans le groupe atomoxétine et de 33,7 dans le groupe placebo et le score CDRS-R de 53,4 et 52 (sévérité modérée).

La majorité des patients randomisés avaient été traités préalablement par stimulants (81%).

Une réduction significative du score ADHDRS-IV-Parent:Inv par rapport à la valeur initiale a été observée après 9 semaines de traitement entre les groupes atomoxétine et placebo (-13,3 vs -5,1 points, p<0,001). En revanche, la variation du score CDRS-R n'a pas différencié entre les 2 groupes (-14,8 vs -12,8 points, NS).

Les valeurs observées sur ces deux critères sont vraisemblablement surestimées compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

#### - Enfants et adolescents ayant un TDAH avec des tics : LYAS (non-infériorité)

Etude de phase III de non-infériorité versus placebo randomisée en double-aveugle ayant évalué les effets de l'atomoxétine sur les tics chez des enfants et adolescents ayant un TDAH avec des tics (syndrome de Gilles de la Tourette ou tics moteurs chroniques).

Le critère principal d'efficacité était la variation du score sur l'échelle de sévérité des tics de Yale (YGTSS<sup>6</sup>) après 18 semaines de traitement.

<sup>5</sup> L'échelle CDRS-R permet au médecin d'évaluer la présence et la sévérité des symptômes dépressifs. Elle est constituée de 17 items, 14 étant cotés sur la base du discours de l'enfant et 3 sur son comportement non verbal. Un score < 20 indique l'absence de dépression, un score entre 20 et 30 la présence d'une dépression limite, un score entre 31 et 40 une dépression légère, un score entre 41 et 60 une dépression modérée et un score > à 60 une dépression sévère.

<sup>6</sup> Echelle YGTSS permettant au médecin d'apprécier la sévérité des tics moteurs et vocaux et composée de 5 items : le nombre, la fréquence, l'intensité, la complexité et l'interférence des tics. Chaque symptôme est coté de

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) de la différence des variations moyennes du score YGTSS après 18 semaines de traitement entre atomoxétine et placebo était supérieure à -3,7 ; cette valeur correspondant à un tiers des diminutions moyennes observées sur le score YGTSS dans les études antérieures. Parmi les critères secondaires : pourcentage de répondeurs définis par une réduction  $\geq$  25% du score YGTSS et évolution du score ADHDRS-IV-Parent:Inv.

148 enfants et adolescents, d'âge moyen 11,2 ans, ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=72) ou atomoxétine entre 0,5 et 1,5 mg/kg/jour, en 2 prises par jour (n=76). La majorité des patients randomisés (68,2%) avaient été traités préalablement par stimulants. Le score YGTSS total à l'inclusion était de 21,7 dans le groupe atomoxétine et de 22,2 dans le groupe placebo (sévérité faible à modérée).

La variation moyenne du score YGTSS a été de -5,5 dans le groupe atomoxétine et de -3 dans le groupe placebo après 18 semaines de traitement. La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence des variations moyennes du score YGTSS entre atomoxétine et placebo [-0,13 ; 4,88] après 18 semaines de traitement a été supérieure à -3,7. Par conséquent, la non-infériorité de l'atomoxétine par rapport au placebo en termes de réduction de la sévérité des tics a été démontrée.

Le pourcentage de répondeurs sur le score YGTSS n'a pas différencié entre les groupes atomoxétine et placebo (50% vs 33,8% ; NS). La diminution du score sur l'échelle ADHDRS a été plus importante avec l'atomoxétine (10,9 points) qu'avec le placebo (4,9 points) ;  $p=0,002$ .

## **B. Traitement de maintenance**

L'efficacité d'un traitement de maintenance a été évaluée dans une étude de phase II (HFBE) et une étude de phase III (LYAF).

L'étude HFBE n'a pas été présentée par la firme dans son dossier, au motif qu'il s'agissait d'une phase II non conclusive versus placebo.

Une étude de phase III randomisée en double-aveugle (LYAF) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'atomoxétine à celles du placebo pendant 9 mois dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de TDAH selon le DSM-IV et ayant répondu à un traitement par atomoxétine en ouvert de 10 semaines.

Lors de la phase ouverte, les patients étaient traités par atomoxétine avec une posologie initiale de 0,5 mg/kg/j en 2 prises par jour. La posologie cible a été 1,2 mg/kg/j en 2 prises journalières sans dépasser 1,8 mg/kg/j.

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient identiques à ceux des études à court terme.

Parmi les 604 patients inclus dans la phase ouverte, 416 patients répondeurs à l'atomoxétine (69%) après 10 semaines ont été randomisés pour recevoir pendant 9 mois en double aveugle, soit l'atomoxétine (292 patients), soit un placebo (124 patients). Les répondeurs étaient définis par un score CGI-ADHD-S < 2 et une diminution de 25% du score total ADHDRS par rapport à l'inclusion.

Après les 9 mois de traitement en double aveugle par atomoxétine ou placebo, les patients qui ont maintenu une réponse sous atomoxétine (163/292) ont été à nouveau randomisés pour recevoir en double aveugle, soit l'atomoxétine (81 patients), soit un placebo (82 patients), pendant 6 mois supplémentaires.

---

0 (aucun) à 5 (sévère/toujours) pour les tics moteurs et les tics vocaux, permettant de calculer un sous-score moteur et un sous-score vocal allant chacun de 0 à 25. Un score total est la somme des 2 sous-scores et est compris entre 0 et 50.

Le critère principal était le délai moyen de survenue d'une rechute durant la période en double-aveugle définie par une augmentation du score CGI-ADHD-S  $\geq 2$  points par rapport au score de fin de phase ouverte et un score total ADHDRS-IV-Parent:Inv  $\geq 90\%$  du score initial sur 2 visites successives dans la population qualifiée, définie par les patients :

- qui n'ont pas rechuté à la visite de randomisation ou à la visite précédente,
- ou dont le score CGI-ADHD-S était stable par rapport au score observé lors de la randomisation.

#### Résultats :

A l'inclusion, l'âge moyen était de 10,2 ans. Près de la moitié de patients avaient été préalablement traités par stimulant et près de trois-quarts des patients avaient une forme mixte de TDAH.

Parmi les 416 patients randomisés pour recevoir pendant 9 mois soit l'atomoxétine soit un placebo, seuls 295 patients ont été analysés (population qualifiée), soit 121 patients exclus de l'analyse principale (atomoxétine : 83 et placebo : 38).

Après 10 semaines de traitement en ouvert et 9 mois en double-aveugle, le délai moyen de rechute a été prolongé dans le groupe atomoxétine versus le groupe placebo (227,7 jours vs 158,1 jours ;  $p=0,013$  dans la population qualifiée et 217,7 jours vs 146,1 jours pour l'ensemble des patients randomisés,  $p<0,001$ ). Le pourcentage de rechute a été de 19,0% dans le groupe atomoxétine et de 36,9% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Après environ un an de traitement, chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par atomoxétine pendant 6 mois supplémentaires :

- dans la population qualifiée (61 patients ayant été exclu de cette analyse principale) : le délai moyen de rechute (160,2 jours vs 130,8 jours, NS) et le pourcentage de rechute (4,2% vs 13%, NS) n'ont pas différé entre les groupes atomoxétine et placebo ;
- pour l'ensemble des patients randomisés : le délai moyen de rechute a été de 160,5 jours dans le groupe atomoxétine et de 130,8 jours dans le groupe placebo ( $p<0,008$ ) et le pourcentage de rechute a été de 2,5% dans le groupe atomoxétine et de 12,2% dans le groupe placebo.

### 3.1.2 Etudes de non-infériorité versus méthylphénidate : LYBI et LYBR

Tableau : Résultats des 2 études de non-infériorité (PP)

Etudes	Traitement	Durée du traitement	N	% de répondeurs	IC <sub>95%</sub>
<b>LYBI</b> N=516 Phase III	Atomoxétine 0,8 mg/kg/jour 1,2 mg/kg/jour 1,8 mg/kg/jour en 2 prises	6 semaines	213	44,6% * (95/213)	[-21,2 ; -2,3]
	méthylphénidate LP 18 mg/jour 36 mg/jour 54 mg/jour en 1 prise		211	56,4% ** (119/211)	
	placebo		74	23,5% (16/68)	
<b>LYBR</b> N=330 Phase III	Atomoxétine 0,8 mg/kg/jour à 1,8 mg/kg/jour en 1 prise	8 semaines	164	77,4% (123/159)	[-11,7 ; non fourni]
	méthylphénidate 0,2 mg/kg/jour à 0,6 mg/kg/jour en 2 prises		166	81,5% (128/157)	

\* p vs placebo ≤ 0,001 ; \*\* p vs placebo = 0,003

#### ▪ Etude LYBI

Etude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, d'une durée de 6 semaines, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'atomoxétine à celle du méthylphénidate LP (et du placebo) chez 516 enfants âgés de 6 à 16 ans atteints de TDAH. Cette étude a été réalisée aux Etats-Unis.

#### Principaux critères d'inclusion :

- diagnostic de TDAH selon le DSM-IV, documenté par une évaluation clinique et confirmé par un entretien psychiatrique structuré (K-SADS-PL<sup>7</sup>) ;
- symptômes sévères, définis par un score >1,5 écart-type pour l'âge, le sexe et le sous-type clinique sur l'échelle ADHDRS-IV-Parent:Inv et par un score ≥ 4 sur l'échelle CGI-ADHD-S.

#### Principaux critères de non inclusion :

- intolérance ou inefficacité du méthylphénidate ou des amphétamines ;
- comorbidités : trouble anxieux (diagnostiquée par l'entretien K-SADS-PL), tics moteurs et syndrome Gilles de la Tourette ;
- antécédents psychiatriques suivants : risque suicidaire, trouble bipolaire, psychose, trouble envahissant du développement, traitement par IMAO dans les 14 jours précédant l'inclusion, traitement psychotrope concomitant ;
- susceptibilité du patient à débiter une psychothérapie structurée, ou une psychothérapie débutée moins d'un mois avant l'inclusion ;
- abus de substance psychogène passé ou actuel (alcool, drogues ou médicaments) ;
- antécédents médicaux suivants : épilepsie (hormis convulsions fébriles), traitement sympathicomimétique, hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire, glaucome, rétrécissement gastro-intestinal sévère (MICI, Meckel...).

<sup>7</sup> K-SADS-PL : Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version

Traitement : cf tableau

Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement :

- groupe atomoxétine : 0,8 mg/kg/jour, 1,2 mg/kg/jour ou 1,8 mg/kg/jour en 2 prises par jour ;
- groupe méthylphénidate LP (CONCERTA) : 18 mg/jour, 36 mg/jour ou 54 mg/jour en 1 prise par jour ;
- groupe placebo.

Critère principal : pourcentage de patients répondeurs, définis par une réduction  $\geq 40\%$  du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv après 6 semaines de traitement.

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % ( $IC_{95\%}$ ) de la différence des pourcentages moyens de répondeurs après 6 semaines de traitement entre atomoxétine et méthylphénidate LP était inférieure à -15%.

Résultats :

L'âge moyen des enfants a été de 10,3 ans. Environ 60% des enfants avaient été préalablement traités par stimulants et près de 70% avaient une forme mixte. Le score moyen CGI-ADHD-S était de 5 à l'inclusion.

Le pourcentage de répondeurs a été de 44,6% dans le groupe atomoxétine, de 56,4% dans le groupe méthylphénidate et de 23,5% dans le groupe placebo après 6 semaines de traitement. Le pourcentage de répondeurs a été significativement plus élevé dans le groupe atomoxétine et dans le groupe méthylphénidate par rapport au placebo.

La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$  de la différence des pourcentages moyens de répondeurs entre atomoxétine et méthylphénidate LP ( $IC_{95\%}$  [-21,2 ; -2,3]) après 6 semaines de traitement a été supérieure à -15%. Par conséquent, la non-infériorité atomoxétine et méthylphénidate LP en termes de pourcentage de répondeurs n'a pas été démontrée (cf tableau).

#### ▪ Etude LYBR

Etude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, d'une durée de 8 semaines, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'atomoxétine à celle du méthylphénidate LP chez 330 enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans atteints de TDAH.

Principaux critères d'inclusion :

- diagnostic de TDAH défini selon les critères du DSM-IV, documentés par une évaluation clinique et confirmé par un entretien psychiatrique semi-structuré (K-SADS-PL) ;
- score ADHDRS-IV-Parent:Inv  $\geq 25$  pour les garçons et  $\geq 22$  pour les filles ou score  $>12$  pour l'un des sous-types et score  $\geq 4$  sur l'échelle CGI-ADHD-S.

Principaux critères de non inclusion :

- sujets ayant déjà participé à une étude évaluant l'atomoxétine ;
- intolérance ou inefficacité du méthylphénidate ou des amphétamines dans une étude antérieure bien conduite ;
- comorbidités : trouble anxieux (DSM IV et K-SADS-PL), tics et antécédents personnels ou familiaux de syndrome Gilles de la Tourette ;
- antécédents psychiatriques suivants : risque suicidaire, trouble bipolaire, trouble psychotique, trouble envahissant du développement, traitement psychotrope concomitant.

Traitement : cf tableau

Les patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement :

- groupe atomoxétine : 0,8 mg/kg/jour à 1,8 mg/kg/jour en 1 prise par jour (n=164) ;
- groupe méthylphénidate : 0,2 mg/kg/jour à 0,6 mg/kg/jour en 2 prises par jour (n=166).

-

Note : la posologie du méthylphénidate validée en France est : de 0,3 mg/kg/j à 1 mg/kg/j en 2 à 3 prises avec une dose maximale de 60 mg/j.

Critère principal : pourcentage de patients répondeurs, définis par une réduction  $\geq 40\%$  du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv après 8 semaines de traitement.

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % ( $IC_{95\%}$ ) de la différence des pourcentages moyens de répondeurs après 6 semaines de traitement entre atomoxétine et méthylphénidate LP était inférieure à -18%.

Note : justification du seuil de non-infériorité à -18% (protocole, page 43)

Parmi les critères secondaires : variation des scores ADHDRS-IV-Parent:Inv, CGI-ADHD-S et CPRS-R:S entre l'inclusion et la fin de l'étude.

#### Résultats :

L'âge moyen des enfants a été de 9,7 ans.

Note : Les patients inclus étant majoritairement asiatiques (91,5%) et mexicains, les résultats de cette étude ne peuvent être complètement extrapolés à l'utilisation de l'atomoxétine en Europe.

Environ 24% des enfants avaient été préalablement traités par méthylphénidate et près de 60% avaient une forme mixte. Le score moyen CGI-ADHD-S était de 5,3 à l'inclusion.

Le pourcentage de répondeurs a été de 77,4% dans le groupe atomoxétine et de 81,5% dans le groupe méthylphénidate après 8 semaines de traitement en PP.

La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$  de la différence des pourcentages moyens de répondeurs entre atomoxétine et méthylphénidate LP ( $IC_{95\%}$  [-11,7 ; non fourni]) après 8 semaines de traitement a été inférieure à -18%. Par conséquent, la non-infériorité atomoxétine et méthylphénidate LP en termes de pourcentage de réponse a été démontrée (cf tableau).

Les résultats ont été similaires en ITT (75,9% vs 81,1% ;  $IC_{95\%}$  [-12,8 ; non fourni]).

La variation des scores ADHDRS-IV-Parent:Inv, CGI-ADHD-S et CPRS-R:S (critères secondaires) entre l'inclusion et la fin de l'étude n'a pas différencié entre les groupes atomoxétine et méthylphénidate.

### **3.1.3 Autres données**

#### **▪ Etude LYAV**

Etude de phase III randomisée, en double aveugle, en cross over (atomoxétine ou méthylphénidate) ayant évalué le délai d'endormissement avec sommeil persistant chez 85 enfants et adolescents atteints de TDAH selon le DSM-IV. Le score ADHDRS-IV-Parent:Inv devait être  $> 1$  déviation standard pour l'âge, le sexe et le sous-type.

Le critère principal a été la modification du délai d'endormissement pour le sommeil persistant (mesuré par actimétrie) entre l'inclusion et la fin de traitement.

Les enfants et adolescents d'âge moyen 10,1 ans ont été randomisés en deux groupes : atomoxétine en 2 prises par jour (0,5 jusqu'à 1,8 mg/kg/jour avec une dose maximale de 120 mg/jour) ou méthylphénidate en 3 prises par jour (0,45 jusqu'à 1,35 mg/kg/jour avec une dose maximale de 60 mg/jour) pendant 6 à 7 semaines. Après 10 à 20 jours sans traitement, les patients randomisés dans le groupe atomoxétine ont été traités pendant 6 à 7 semaines par méthylphénidate et réciproquement.

Le délai d'endormissement a été plus court dans le groupe atomoxétine par rapport au méthylphénidate. L'allongement du délai moyen d'endormissement par rapport à l'inclusion a été de 12,06 minutes dans le groupe atomoxétine versus 39,24 minutes dans le groupe méthylphénidate ( $p < 0,001$ ).

La variation du score ADHDRS-IV-Parent:Inv (-13,31 vs -11,79) (critère secondaire) entre l'inclusion et la fin de l'étude n'a pas différencié entre les groupes atomoxétine et méthylphénidate.

#### ▪ Etude LYCC

Etude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo ayant évalué l'efficacité de l'atomoxétine en une prise par jour (le matin) par rapport au placebo après 6 semaines de traitement chez des enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH selon le DSM-IV. Le score ADHDRS-IV-Parent:Inv devait être >1,5 déviation standard pour l'âge, le sexe et le sous-type.

Les critères d'efficacité principaux ont été l'évolution des scores totaux ADHDRS-IV-Parent:Inv et Conners-parents-soirée<sup>8</sup> entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Les enfants et adolescents d'âge moyen 8,9 ans ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=93) ou atomoxétine (n=195) en 1 prise par jour (0,8 jusqu'à 1,4 mg/kg/jour avec une dose maximale de 100 mg/jour).

Après 6 semaines de traitement, la diminution des scores totaux ADHDRS-IV-Parent:Inv (-17,76 vs -9,51 ; p<0,001) et Conners-Parents-Soirée (-5,82 vs -2,03 ; p<0,001) a été plus importante avec l'atomoxétine administré en une prise le matin qu'avec le placebo.

#### ▪ Etude LYBG

Etude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo ayant évalué l'efficacité sur 24 heures de l'atomoxétine en une prise par jour par rapport au placebo après 8 semaines de traitement chez des enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH selon le DSM-IV. Le score ADHDRS-IV-Parent:Inv devait être >1,5 déviation standard pour l'âge, le sexe et le sous-type.

Le critère d'efficacité principal a été la variation du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Les enfants et adolescents d'âge moyen 9,5 ans ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=64) ou atomoxétine (n=133) en 1 prise par jour (0,8 jusqu'à 1,8 mg/kg/jour avec une dose maximale de 120 mg/jour).

Après 8 semaines de traitement, la diminution du score total ADHDRS-IV-Parent:Inv a été plus importante avec l'atomoxétine en une prise par jour qu'avec le placebo (-16,75 vs -7,03 ; p<0,001).

---

<sup>8</sup> Le score Conners-parents-soirée évalue les symptômes du TDAH en soirée et comprend 10 items, chacun étant coté de 0 (pas vrai du tout/jamais) à 3 (très vrai/très souvent) pour un score total compris entre 0 et 30. Les parents y répondent en indiquant le comportement de l'enfant dans la soirée précédant la prise du traitement.

### 3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont issues des études cliniques versus placebo et méthylphénidate et du Plan de Gestion des Risques européen (notamment les PSUR 11 et 12).

#### 3.2.1 Données issues des études

##### A- Etudes versus placebo

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études ont été d'ordre gastro-intestinal et des affections du système nerveux central :

- très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : céphalées (19%), douleurs abdominales (18%), baisse de l'appétit (16%) et vomissements, nausées, somnolence (10 à 11%),
- fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) : anorexie, irritabilité, fluctuation de l'humeur, insomnie, sensations vertigineuses, constipation, dyspepsie, dermatite, éruption cutanée, fatigue, léthargie, perte de poids, augmentation de la pression artérielle.

Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 5 battements par minute et de la pression artérielle systolique (environ 2 mm Hg) et diastolique (environ 1 mm Hg) a été observée par rapport au placebo.

En raison de l'effet de l'atomoxétine sur le système noradrénergique, une hypotension orthostatique (0,2 %) et une syncope (0,8 %) ont été rapportées chez les patients prenant de l'atomoxétine.

En 2005, le CHMP a évalué différents inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dont l'atomoxétine en raison du risque de comportement suicidaire (incluant tentative de suicide, idées suicidaires et/ou comportement auto-agressif), d'hostilité et de labilité émotionnelle chez les enfants et adolescents.

Une méta-analyse de 12 études (ayant exclu les patients ayant un trouble bipolaire ou des antécédents de risque de suicide) a identifié un risque accru d'idées et de comportements suicidaires chez les enfants traités par atomoxétine par rapport à ceux du groupe placebo.

Le CHMP a considéré qu'il n'y avait pas de signal indiquant un risque augmenté de comportement suicidaire dans les études cliniques ayant évalué l'atomoxétine mais un risque accru de comportements anormaux (agressivité et hostilité).

En conséquence, une mise en garde a été ajoutée pour mentionner : «Une hostilité (principalement agression, comportement d'opposition et colère) et une labilité émotionnelle ont été plus fréquemment observées au cours des essais cliniques chez les enfants et adolescents traités par STRATTERA par rapport à ceux traités par placebo. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif, d'une hostilité ou d'une labilité émotionnelle ».

##### B- Etudes versus méthylphénidate

###### ▪ Etude LYBI

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 2,3% (12/515) des patients (atomoxétine : 5/221, méthylphénidate : 5/220 et placebo : 2/74).

Cinq événements indésirables graves ont été rapportés : 4 dans le groupe atomoxétine et 1 dans le groupe méthylphénidate.

La fréquence des événements indésirables a été comparable entre les groupes atomoxétine et méthylphénidate (67,4% vs 66,7% vs 54,1%).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents, ceux rapportés plus fréquemment ont été :

- dans le groupe atomoxétine (vs méthylphénidate et placebo) : céphalées (17,6% vs 11,4% vs 9,5%), vomissements (6,8% vs 3,7% vs 5,4%), irritabilité (6,3% vs 5,9% vs 1,4%) et somnolence (6,3% vs 1,8% vs 4,1%) ;
- dans le groupe méthylphénidate (vs atomoxétine vs placebo) : baisse de l'appétit (16,9% vs 14% vs 2,7%), nausées (5,9% vs 4,1% vs 8,1%) insomnie (7,8% vs 4,1% vs 1,4%) et insomnie initiale (5,5% vs 2,7% vs 0).

#### ▪ Etude LYBR

Des arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 18 patients du groupe atomoxétine (11%) et chez 6 du groupe méthylphénidate (3,6%).

Un événement indésirable grave (convulsion motrice focale) a été rapporté dans le groupe atomoxétine (1/164) et a conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe atomoxétine (86,6% vs 67,5%).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents, ceux rapportés plus fréquemment dans le groupe atomoxétine (vs méthylphénidate) ont été : anorexie (37,2% vs 25,3%), baisse de l'appétit (28% vs 19,3%), nausées (20,1% vs 10,2%), somnolence (26,2% vs 3,6%), céphalées (15,2% vs 9,6%), vertige (15,2% vs 7,2%), vomissements (11,6% vs 3,6%).

Le CHMP, ayant été saisi par la Commission européenne le 22 juin 2007, a évalué la tolérance des spécialités à base de méthylphénidate, principalement le risque cardiovasculaire.

Il a été reconnu que des données supplémentaires sur l'utilisation à long terme sont encore nécessaires afin de pouvoir évaluer l'effet potentiel du méthylphénidate sur les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Des données complémentaires sont également encore nécessaires afin d'évaluer le risque psychiatrique ainsi que les effets sur la croissance et le développement des enfants. Des études cliniques sur ces problèmes et sur la maturation sexuelle sont en cours. Concernant le risque suicidaire, les titulaires des AMM se sont engagés à utiliser leurs connaissances actuelles et à réaliser une méta-analyse sur les résultats disponibles de différentes études cliniques.

Suite à cette évaluation, les RCP ont été harmonisés et des informations ont été renforcées ou mises à jour (surveillance pré et post-traitement, contre-indications, avertissements, réactions indésirables, posologie).

#### 3.2.2 Données issues de l'expérience post-commercialisation

D'après le PSUR 12 (couvrant la période 27/11/2008 - 26/5/2009), les événements les plus fréquemment notifiés ont été d'ordre psychiatrique (30,7%) principalement agressivité et idées suicidaires, des affections du système nerveux central avec les céphalées et la somnolence (11,3%) et d'ordre gastro-intestinal avec les nausées et vomissements (11,9%).

Compte tenu des risques identifiés avec l'atomoxétine, le Plan de Gestion des Risques européen inclut de nombreuses études ou analyses qui sont en cours :

- étude PEM (Prescription Events Monitoring) pour évaluer le risque de suicide/idées suicidaires, d'hépatotoxicité, d'événements cardiovasculaires, d'agressivité/hostilité et de convulsions dans une cohorte de 5 000 patients traités par atomoxétine.
- étude rétrospective (de 2002 à 2006) d'évaluation de signaux grâce à l'outil "i3 Apério" analysant les notifications d'événements indésirables (suicidalité/idées suicidaires, événements cardiovasculaires, convulsions) survenus après instauration du traitement de l'hyperactivité (30 premiers jours) et comparant 68 273 patients sous atomoxétine vs amphétamines et 68 343 patients sous atomoxétine vs méthylphénidate.  
Sous réserve des limites méthodologiques de cette étude, un risque accru de risque suicidaire, de convulsions, d'événements cardiovasculaires n'a pas été mis en évidence en comparaison au méthylphénidate et aux amphétamines lors du premier mois de traitement.
- méta-analyses périodiques des études versus placebo en pédiatrie : évaluation du risque de suicide/idées suicidaires et d'agressivité/hostilité.
- cohorte rétrospective en pédiatrie comparant une population d'enfants hyperactifs traités par atomoxétine à une population d'enfants hyperactifs traités par stimulants et à une population non traitée : évaluation du risque de convulsions.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est prévu et l'AFSSAPS a demandé, en mars 2010, au laboratoire de réaliser une étude d'utilisation et de bon usage.

Les événements indésirables les plus particulièrement surveillés et mis en évidence dans les études cliniques ou avec les données post-commercialisation (PSUR 11 ou 12) sont :

- risques confirmés :
  - risque suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) : parmi les comportements auto-agressifs et suicidaires, les idées suicidaires ont été les notifications les plus fréquentes.
  - risque d'atteinte hépatique : les notifications spontanées montrent que le risque d'atteinte hépatique grave est très rare et idiosyncrasique. Le traitement par atomoxétine peut être associé à des élévations des enzymes hépatiques (légères à modérées).
  - risque de syndrome de Raynaud.
- risques potentiels :
  - risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire (allongement de QT, ischémie myocardique, tachyarythmie, AVC/AIT) : une relation causale entre ces événements et l'atomoxétine n'a pas été démontrée jusqu'à présent. Des données complémentaires, notamment une étude pour évaluer si l'atomoxétine prolonge le QT/QTc, sont nécessaires.
  - risque d'agressivité/hostilité : une méta-analyse a montré que les événements indésirables relatifs à l'agressivité et à l'hostilité ont été légèrement plus importants chez les patients traités par atomoxétine par rapport au placebo (RR=1,15 IC<sub>95%</sub> [0,66 ; 2,02] lors de la dernière actualisation, novembre 2008). Des données comparatives avec d'autres traitements ne sont pas disponibles.
  - risque de convulsions : les données disponibles ne permettent pas de conclure que l'atomoxétine est associée à un risque accru de convulsion.

Ces risques sont mentionnés dans le RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et des variations de type II ont été demandées lors de l'évaluation du PSUR 11 afin de rajouter d'autres risques potentiels : anxiété, dépression et tics chez certains patients traités par atomoxétine et afin de mettre en exergue le risque suicidaire.

### 3.3. Conclusion

Dans des études à court terme (6 à 12 semaines), l'atomoxétine, administrée en une ou deux prises par jour, a démontré son efficacité par rapport au placebo sur les symptômes du trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité (TDAH). La diminution du score ADHDRS par rapport au placebo a été comprise entre 7 et 10 points chez des enfants de plus de 6 ans ou des adolescents n'ayant pas de co-morbidité psychiatrique (critères de non-inclusion) et préalablement traités ou non par stimulants.

Au cours d'une période de traitement de 9 mois, le délai de rechute observé dans le groupe atomoxétine (1,2 à 1,8 mg/kg/j) a été prolongé par rapport à celui observé dans le groupe placebo chez des patients ayant répondu à un traitement de 10 semaines par atomoxétine en ouvert.

Les études comparatives versus méthylphénidate et comportant un bras placebo, notamment l'étude LYBI, indiquent que l'efficacité de l'atomoxétine semble être inférieure à celle du méthylphénidate.

Dans une étude de non-infériorité versus placebo, il a été montré que l'atomoxétine n'aggravait pas les tics chez les enfants et adolescents avec TDAH (tics moteurs chroniques ou syndrome de Gilles de la Tourette).

Deux études à court terme versus placebo ont été réalisées chez des enfants ou adolescents TDAH ayant des co-morbidités (anxiété et dépression de sévérité modérée) dont la majorité des patients randomisés avaient été préalablement traités par stimulants (entre 60 et 80%). Ces études ont démontré l'efficacité de l'atomoxétine versus placebo mais ne permettent pas d'établir le bénéfice de l'atomoxétine par rapport au traitement de référence.

Par ailleurs, dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (PSUR 11), des modifications du RCP ont été demandées afin de rajouter des risques potentiels, notamment anxiété, dépression et tics chez certains patients traités par atomoxétine.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment notifiés ont été d'ordre psychiatrique (principalement agressivité et idées suicidaires), des céphalées, de la somnolence et des nausées et vomissements.

Les événements indésirables les plus particulièrement surveillés sont les risques confirmés : risque suicidaire, atteinte hépatique et syndrome de Raynaud et les risques potentiels : cardiovasculaire et cérébrovasculaire, agressivité/hostilité et convulsions.

Depuis la mise sur le marché de l'atomoxétine, le RCP de cette spécialité a fait l'objet de nombreuses modifications notamment en raison de préoccupations en termes de tolérance incluant des problèmes psychiatriques (comportement suicidaire, psychose, hostilité).

En France, un suivi national de pharmacovigilance est prévu et l'AFSSAPS a demandé, en mars 2010, au laboratoire de réaliser une étude d'utilisation et de bon usage.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. D'autres troubles (associés) tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette peuvent être associés. Il entraîne une altération importante de la vie relationnelle et des performances scolaires.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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 trouble déficitaire de l'attention avec (TDAH) représente un fardeau de santé publique qui peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de ce trouble fréquemment associé à d'autres co-morbidités (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).

Au vu des données cliniques disponibles et sur la base des résultats des études versus comparateurs actifs (l'efficacité de la spécialité Strattera pouvant être considérée comme inférieure à celle du méthylphénidate), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de Strattera sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités.

Ainsi, si la réponse au besoin de santé publique identifié ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (mesures psychologiques, éducatives et familiales), lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, la spécialité Strattera n'est pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire à ce besoin.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique réelle n'est pas assurée, du fait :

- des difficultés diagnostiques de ces troubles et de l'appréciation clinique des patients à traiter,
- de l'incertitude des effets à long terme de Strattera (absence de données).

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

Compte tenu :

- d'une efficacité de STRATTERA démontrée versus placebo mais d'une non-infériorité incertaine versus le traitement de référence (méthylphénidate) chez des enfants ou adolescents TDAH
- d'un bénéfice de STRATTERA non démontré par rapport au traitement de référence dans les études réalisées chez des enfants ou adolescents TDAH ayant des co-morbidités
- de sa toxicité, en particulier psychiatrique (risque suicidaire, agressivité/hostilité), hépatique, cardio-vasculaire (syndrome de Raynaud, allongement du QT, tachyarythmie), cérébro-vasculaire (AVC), le rapport efficacité/effets indésirables à court terme est faible dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale (mesures psychologiques, éducatives et sociales). Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à déterminer.

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

Il existe une alternative médicamenteuse (méthylphénidate à libération immédiate ou prolongée) qui a fait la démonstration de son efficacité chez l'enfant ou l'adolescent TDAH.

La Commission de la transparence considère donc qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale compte tenu des données d'efficacité et des préoccupations en termes de tolérance et au regard du traitement de référence disponible.

#### **4.2. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable 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 dans l'indication et posologie de l'AMM.