

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

3 octobre 2012

**RITALINE 10 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 339 294 0-4)

**RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 416 865 3-5)

**RITALINE LP 20 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 365 349 3-3)

**RITALINE LP 30 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 365 350 1-5)

**RITALINE LP 40 mg, gélule à libération prolongée**

B/28 (CIP : 34009 365 351 8-3)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA

DCI	Méthylphénidate
Code ATC (2012)	N06BA04 (psychostimulants)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé</li> <li>▪ Renouvellement de l'inscription</li> </ul>
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de six ans et plus lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</li> <li>▪ Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	RITALINE 10 mg, comprimé : 31/07/1995 RITALINE LP 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule à libération prolongée : 05/05/2003 RITALINE LP 10 mg gélule à libération prolongée : 01/08/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06B Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH (hyperactivité) et nootropiques N06BA Sympathomimétiques d'action centrale N06BA04 Méthylphénidate
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

- Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17 août 2007 (JO du 29 avril 2009).
- Réévaluation du service médical rendu et des conditions d'utilisation des spécialités contenant méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé du 22 mai 2012.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de six ans et plus.

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

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

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

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

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

Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. »

## 04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

Les conclusions des précédentes évaluations étaient les suivantes :

**Avis de la Commission du 8 et 22 novembre 1995 - Ritaline 10 mg, comprimé**

Motif de la demande : Nouveau principe actif.

Conclusion : Amélioration du service médical rendu (ASMR) de type II (importante) en termes d'efficacité dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge.

### **Avis de la Commission de 1999 - Ritaline 10 mg, comprimé**

Motif de la demande : Demande de renouvellement sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Conclusion : SMR important dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge.

### **Avis de la Commission du 10 et 24 mai 2000 - Ritaline 10 mg, comprimé**

Motif de la demande : Extension d'indication dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Conclusion : SMR important/ ASMR II dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en tant que traitement de deuxième intention.

### **Avis de la Commission du 12 juin 2002 - Ritaline 10 mg, comprimé**

Motif de la demande : Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Conclusion : SMR important dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.

SMR important dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

### **Avis de la Commission du 14 janvier 2004**

Spécialités :

Ritaline LP 20 mg, gélules (Boîte de 30)

Ritaline LP 30 mg, gélules (Boîte de 30)

Ritaline LP 40 mg, gélules (Boîte de 30)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Conclusion : ASMR IV (mineure) en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge.

### **Avis de la Commission du 16 mars 2005**

Spécialités :

Ritaline LP 20 mg, gélule à libération prolongée (Flacon de 28 gélules),

Ritaline LP 30 mg, gélule à libération prolongée (Flacon de 28 gélules),

Ritaline LP 40 mg, gélule à libération prolongée (Flacon de 28 gélules).

Motif de la demande : 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.

Conclusion : SMR important/Pas d'ASMR par rapport aux présentations en flacons de 30 gélules dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge.

## **05** ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### **05.1** Efficacité

#### **5.1.1** TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

Le rapport de la Commission de la transparence est joint en annexe.

#### **5.1.2** Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (RITALINE comprimé)

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique concernant le méthylphénidate.

### **05.2** Tolérance/Effets indésirables

Se reporter au rapport de la Commission de la transparence joint en annexe.

### **05.3** Données d'utilisation/de prescription

Se reporter au rapport de la Commission de la transparence joint en annexe.

### **05.4** Stratégie thérapeutique

#### **5.4.1** TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

Se reporter au rapport de la Commission de la transparence joint en annexe.

#### **5.4.2** Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (RITALINE comprimé)

Le méthylphénidate conserve une place en seconde intention dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Billiard M et al. Management of narcolepsy in adults. Chapter 38. European handbook of neurological management: Volume 1, 2<sup>nd</sup> edition. 2011.

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### Service Médical Rendu :

#### 1) TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

##### Les conclusions de la commission ont été les suivantes :

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

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

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

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

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

##### Intérêt de santé publique

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

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

La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (nécessité de mettre en œuvre des mesures psychologiques, éducatives et familiales). Lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, les spécialités à base de méthylphénidate, contribuent à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles il est possible de considérer que ces spécialités apportent un impact faible en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement socio-éducatif pour les patients traités.

De plus, la transposabilité des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée du fait des incertitudes qui demeurent sur les effets à moyen et long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il existe un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, les spécialités à base de méthylphénidate présentent un intérêt de santé publique dans cette indication. Cet intérêt est faible.

---

<sup>2</sup> Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

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

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

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

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

## **2) Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (RITALINE comprimé)**

La narcolepsie avec ou sans cataplexie est une maladie chronique invalidante présentant des répercussions sur la vie personnelle et socio-professionnelle des patients.

RITALINE comprimé entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de seconde intention en cas d'inefficacité du modafinil.

Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

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

**Le service médical rendu par RITALINE comprimé reste important dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.**

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

▸ Taux de remboursement proposé : 65 %

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**Dans l'indication dans le TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la Commission de la transparence recommande la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate.**

### ► Conditionnements

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants.

Les conditionnements de RITALINE (boîte de 30) et RITALINE LP (boîte de 28) ne sont pas adaptés :

- RITALINE 10 mg comprimé : une boîte contient 30 comprimés regroupés en 3 blisters. Le numéro de lot et la date de péremption de la boîte ne sont inscrits que sur une extrémité de chaque blister ce qui est problématique lorsque le pharmacien doit procéder au déconditionnement.
- RITALINE LP 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :

<http://www.has-sante.fr>