



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

méthylphénidate

MEDIKINET 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération modifiée

Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM à savoir 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Au regard des données disponibles, la Commission considère que la place du méthylphénidate dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Le traitement pharmacologique par méthylphénidate est un traitement de deuxième intention pouvant être instauré chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement pharmacologique est alors intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate, il est notamment rappelé que :

- le traitement doit être uniquement instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant dans le cadre d'un diagnostic établi de TDAH et dans le respect des critères de l'AMM.
- un bilan pré-thérapeutique complet doit être réalisé au regard du profil de tolérance du méthylphénidate.

- le traitement par méthylphénidate devra être débuté à la dose la plus faible possible puis augmenté de façon progressive par palier toutes les semaines
- le principe d'une prescription limitée dans le temps devra être systématiquement abordé lors de l'instauration.
- la prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique une intégration dans une prise en charge globalisée avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique
- un suivi régulier des patients sous méthylphénidate est nécessaire afin de réévaluer l'efficacité du traitement, d'identifier d'éventuels effets indésirables, de s'assurer de l'observance et de l'absence d'éventuels mésusages.
- les données d'efficacité et de tolérance sont limitées au-delà de 12 mois de traitement conduisant à une réévaluation nécessaire de la poursuite du traitement au-delà de cette période, Enfin, la Commission rappelle que le méthylphénidate n'a pas d'AMM à ce jour dans l'instauration du traitement chez l'adulte présentant un TDAH ; seule la poursuite d'un traitement chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement est autorisée à ce jour pour les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate), avec une nécessité de réévaluation régulière

Concernant l'intégration des patients au sein du parcours de soins, il est rappelé au regard notamment des recommandations de la HAS datant de 2014, sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH :

- le rôle essentiel du médecin de premier recours qui, face à un enfant présentant des signes évocateurs de TDAH, a pour mission d'engager une démarche diagnostique avec réalisation d'un bilan initial (élimination de diagnostic différentiel, recherche de comorbidités associées...) et de débiter une prise en charge (information/accompagnement de la famille, prise en charge des comorbidités, mesures d'accompagnement scolaire...),
- après le bilan initial ayant conduit à évoquer un diagnostic de TDAH, l'importance de l'orientation par le médecin de premier recours vers un spécialiste du trouble (ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH [pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neuropédiatre, neurologue]),
- la nécessité d'un diagnostic du TDAH et d'une prise en charge adaptée précoces afin de ne pas conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant ; cet aspect est particulièrement souligné dans un contexte où des retards à l'accès aux médecins hospitaliers spécialistes du trouble, dus à des inégalités d'accès territoriales, ont été rapportés à la fois par les experts, associations de patients et usagers,
- l'importance de la coordination entre le médecin spécialiste et le médecin de premier recours, une fois le diagnostic posé, afin de garantir le suivi régulier des patients dans le cadre de ce trouble chronique. En particulier, en cas de mise en route d'un traitement médicamenteux, la fréquence du suivi est conditionnée par la fréquence de renouvellement du traitement qui a lieu tous les 28 jours ;
- l'importance de la prise en charge multidisciplinaire avec une coordination ville-hôpital entre le médecin spécialiste du trouble, le médecin de premier recours (faisant le lien entre les différents intervenants), le pharmacien et les autres professionnels prenant en charge les comorbidités (psychologue, orthophoniste, psychomotricien...) et un partage des informations pour optimiser le suivi des patients.

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'initiation et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://www.méthylphénidate-guide.eu>) sont disponibles.

Proposition de modification des conditions de prescription du méthylphénidate dans le TDAH par la Commission

A ce jour, les spécialités à base de méthylphénidate sont inscrites sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Elles sont par ailleurs soumises, conformément à leur AMM, à une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie. Les renouvellements annuels des prescriptions sont également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

Prenant en compte les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance, les données d'utilisation, de non-conformité de certaines prescriptions qui pourraient éviter un retard à la

prise en charge, la nécessité de diagnostic/prise en charge précoce du TDAH et la nécessité de maintien d'encadrement des prescriptions à l'indication AMM, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de primo-prescription définies dans l'AMM du méthylphénidate afin de garantir un meilleur accès à ces traitements pour les patients qui en ont besoin tout en préservant les gardes fous nécessaires au regard du profil de tolérance de ce médicament (cf. recommandations de la Commission).

► Recommandations particulières

Dans l'indication de TDAH, la Commission s'interroge sur l'opportunité de revoir les conditions de prescriptions du méthylphénidate telles que définies dans l'AMM, et notamment d'élargir en complément des spécialistes hospitaliers, la primo-prescription aux :

- spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie concernés par le TDAH, exerçant en secteur libéral et qui seraient intégrés dans les réseaux de prise en charge pluridisciplinaire de cette maladie,
- à ces mêmes spécialistes exerçant dans les établissements médico-sociaux accueillant les patients avec un TDAH et ayant la possibilité de prescrire.

La CT rappelle également l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques compte tenu des données actualisées sur le mésusage en France, des données d'efficacité et de tolérance.

Aussi, la Commission propose le maintien des autres dispositions et notamment la prescription limitée à 28 jours.

La Commission encourage également une restructuration davantage homogène des réseaux de santé actuels centrés sur les troubles des apprentissages en France afin de favoriser la coordination des soins qui est un élément majeur de la prise en charge de ces patients).

01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

Il s'agit de la réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate suite à une saisine de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de la Santé en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale.

Cette saisine a été motivée « *au regard du mésusage important observé pour ces spécialités malgré les actions déjà entreprises par l'ANSM visant notamment à renforcer les dispositifs de pharmacovigilance* ». Il a notamment été souligné dans le rapport 2017 de l'ANSM les prescriptions inappropriées des spécialités à base de méthylphénidate en constante augmentation ces dernières années et atteignant désormais plus de 30% des prescriptions¹. Cette saisine s'inscrit dans « *un souhait de conditionnement de la prise en charge de ces spécialités à un accord préalable à l'assurance maladie pour un impact sur ces prescriptions* ».

Cinq spécialités à base de méthylphénidate sont concernées par cette réévaluation dont 4 en forme à libération prolongée (LP) et 1 en forme à libération immédiate (LI) :

- CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée
- MEDIKINET 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération modifiée
- QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule à libération modifiée
- RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée
- RITALINE 10 mg, comprimé sécable (forme à LI).

Elles disposent toutes d'une indication commune dans la 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. En complément, la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé sécable dispose d'une indication supplémentaire 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.

Les compositions en méthylphénidate et les durées d'action des spécialités à libération prolongée sont présentées ci-dessous :

- CONCERTA LP : 22% LI (libération immédiate) et 78% LP (libération prolongée) – durée d'action ~ 12 heures
- MEDIKINET : 50% LI et 50% LP – durée d'action ~ 8 heures
- RITALINE LP : 50% LI et 50% LP – durée d'action ~ 8 heures
- QUASYM LP : 30% LI et 70% LP – durée d'action ~ 8 heures

En parallèle, la Commission examine également le renouvellement d'inscription des spécialités CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée et QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule à libération immédiate, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14 mai 2014 et du 4 février 2016 respectivement.

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate » de la CT daté du 24 juin 2020.

¹ Le rapport 2017 de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité d'emploi du méthylphénidate en France a mis en évidence qu'environ 30% des initiations de traitement sont réalisées par des médecins libéraux (spécialistes et généralistes) alors que la primo-prescription doit être réalisée par un spécialiste hospitalier

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 de l'enfant. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation « Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate » du 24 juin 2020 et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

► Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.

► Le méthylphénidate en association avec des mesures correctives constitue un traitement de 2^{ème} intention, à visée symptomatique du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus.

► Compte tenu :

- des précédentes données d'efficacité issues de la réévaluation de 2012 ayant rapporté une efficacité à court terme du méthylphénidate par rapport au placebo sur les symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité) chez les enfants d'âge scolaire, sans pouvoir toutefois bien quantifier la taille d'effet du méthylphénidate en raison de la grande diversité des échelles évaluées,
- des nouvelles données d'efficacité confirmant l'efficacité du méthylphénidate sur l'amélioration des symptômes du TDAH à court terme (moins de 6 mois), sans lever les incertitudes sur la taille d'effet réel du méthylphénidate dans sa place actuelle en association aux mesures correctives,
- des données toujours manquantes sur l'efficacité du méthylphénidate à long terme,
- de l'absence de données probantes du méthylphénidate sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance du méthylphénidate connu et inchangé avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et d'effets sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant,

le rapport efficacité/effets indésirables du méthylphénidate n'est pas susceptible d'être modifié et reste modéré à court terme et encore mal établi à long terme.

► Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents atteints de TDAH.

► Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules associant prise en charge psychologique, éducative et sociale seule, s'avèrent insuffisantes.

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.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie, au regard d'une efficacité modérée démontrée sur les symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité) et du profil de tolérance identifié à court terme et mal connu à long terme,

- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient ; en effet, la prescription de méthylphénidate s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globalisée associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales. La prescription de méthylphénidate est à ce jour encadrée en termes de prescription et de délivrance avec :
 - o un statut de stupéfiant avec une prescription limitée à 28 jours,
 - o une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie ,
 - o des renouvellements annuels des prescriptions également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin
 - o une prise en charge par l'Assurance Maladie subordonnée à l'obligation faite au médecin de mentionner le nom du pharmacien qui assurera la délivrance sur la prescription

Sur ces aspects, les patients éligibles à un traitement par méthylphénidate pourraient bénéficier :

 - * d'une fluidification du circuit de prescription/délivrance du médicament afin de faciliter l'accès aux patients qui en ont besoin tout en maintenant des gardes fous nécessaires et adaptés au profil de tolérance de ces médicaments et à leur risque de mésusage
 - * d'une structuration améliorée de la prise en charge qui doit être globalisée pour mieux intégrer les mesures correctives
 - du fait que le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin médical dans cette maladie,
- le méthylphénidate n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MEDIKINET (méthylphénidate) 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 donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

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

04 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours.

Par conséquent, les conditionnements de MEDIKINET, gélule en boîte de 28 gélules en plaquettes sont adaptés.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH**

Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate, conformément à son AMM, la Commission rappelle qu'aujourd'hui :

- les spécialités à base de méthylphénidate sont soumises à une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie²,
- les renouvellements annuels des prescriptions sont également réservés à ces mêmes spécialistes à l'hôpital tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

Des données d'utilisation françaises actualisées ont montré des non-respects de ces modalités de prescription avec en particulier des primo-prescriptions réalisées en secteur libéral (et non hospitalier) dans 30 % des cas, dont la moitié en médecine générale. Ce constat a été contextualisé par les experts de la maladie auditionnés ainsi que par les contributions des associations de patients et usagers qui ont tous alerté sur les inégalités territoriales d'accès aux spécialistes hospitaliers des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent, ainsi que sur les retards à la prise en charge qui peuvent en découler, et ce malgré le rôle déjà assuré par le médecin de premier recours.

L'accès aux spécialistes, afin d'établir un diagnostic formel de TDAH et d'effectuer sa prise en charge précoce, est un enjeu majeur afin de ne pas conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant.

La Commission s'interroge donc sur l'opportunité de revoir les conditions de prescriptions du méthylphénidate telles que définies dans l'AMM, et notamment d'élargir en complément des spécialistes hospitaliers, la primo-prescription aux :

- spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie concernés par le TDAH, exerçant en secteur libéral et qui seraient intégrés dans les réseaux de prise en charge pluridisciplinaire de cette maladie,
- à ces mêmes spécialistes exerçant dans les établissements médico-sociaux accueillant les patients avec un TDAH et ayant la possibilité de prescrire.

La CT rappelle également l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques compte tenu :

- des données actualisées sur le mésusage en France avec des instaurations de traitement chez l'adulte dans 25 % des cas (indication de TDAH ou narcolepsie), des durées médianes de traitement au-delà de 1 an, ainsi que des usages détournés connus et décrits depuis de nombreuses années du méthylphénidate,
- des données d'efficacité du méthylphénidate qui ont démontré l'intérêt de cette molécule sur les symptômes du TDAH uniquement à court terme et par rapport au placebo,
- des données de tolérance avec des risques neuropsychiatriques, cérébro- et cardiovasculaires du méthylphénidate et des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle.

Aussi, la Commission propose le maintien des autres dispositions et notamment la prescription limitée à 28 jours.

Par ailleurs dans la continuité de cette demande et au regard des débats dans le cadre de cette réévaluation sur la nécessité d'un suivi régulier et multidisciplinaire des patients atteints de TDAH en France, **la Commission encourage une restructuration davantage homogène des réseaux de santé actuels centrés sur les troubles des apprentissages en France afin de favoriser la coordination des soins qui est un élément majeur de la prise en charge de ces patients.**

² A noter que la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate) a également une condition supplémentaire de restriction de prescription initiale hospitalière annuelle aux médecins exerçant dans les centres du sommeil, liée à son indication supplémentaire dans la narcolepsie.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui Associations de patients et usagers : HyperSupers TDAH France et TDAH partout pareil
Présentations concernées	<u>MEDIKINET 5 mg, gélule à libération modifiée</u> 28 gélules en plaquettes (CIP : 34009 494 785 4 5) <u>MEDIKINET 10 mg, gélule à libération modifiée</u> 28 gélules en plaquettes (CIP : 34009 494 813 8 5) <u>MEDIKINET 20 mg, gélule à libération modifiée</u> 28 gélules en plaquettes (CIP : 34009 494 815 0 7) <u>MEDIKINET 30 mg, gélule à libération modifiée</u> 28 gélules en plaquettes (CIP : 34009 494 817 3 6) <u>MEDIKINET 40 mg, gélule à libération modifiée</u> 28 gélules en plaquettes (CIP : 34009 494 821 0 8)
Demandeur	HAC PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : MEDIKINET : 18/07/2011 Dates des rectificatifs et teneur (cf. rubrique « 8.3.5. Modifications de RCP depuis les précédentes évaluations par la Commission ») : modifications en date du 15/10/2019 et du 29/01/2020 L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiants Prescription limitée à 28 jours. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.
Code ATC	N06BA04