



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

[Consulter](#)



AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

RITALINE LP 20 mg, gélules
(Boîte de 30)

RITALINE LP 30 mg, gélules
(Boîte de 30)

RITALINE LP 40 mg, gélules
(Boîte de 30)

Laboratoires NOVARTIS

chlorhydrate de méthylphénidate

Stupéfiant

Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours

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

La prescription initiale hospitalière a une validité d'un an.

Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription.

Ce médicament est délivré par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Date de l'AMM : 5 mai 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de méthylphénidate

1.2. Originalité

Forme à libération prolongée de méthylphénidate.

1.3. Indications

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (THADA) chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge.

La prescription est basée sur un diagnostic clinique :

- établi à partir de l'évaluation de plusieurs intervenants (parents, éducateurs, médecins) de l'intensité et du caractère invalidant des troubles de l'attention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité de l'enfant,
- et confirmé par un examen neuropsychologique.

Il n'existe pas de test diagnostique unique de ce syndrome d'étiologie inconnue. Pour l'établissement d'un diagnostic approprié, il convient de faire appel à des critères médicaux, psychologiques ainsi qu'à une évaluation du retentissement scolaire et familial.

Les caractéristiques les plus fréquemment rencontrées incluent : manque d'attention soutenue, incapacité à se concentrer, instabilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée ou sévère. Des signes neurologiques (légers) non localisés, des difficultés d'apprentissage et un EEG anormal peuvent exister ; la présence d'un dysfonctionnement du système nerveux est diagnostiquée dans certains cas ;

Le diagnostic ne doit pas être posé de façon définitive si les symptômes sont récents. Il doit se fonder sur une anamnèse et une évaluation complète et non pas seulement sur la présence d'une ou plusieurs de ces caractéristiques chez l'enfant.

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué pour tous les sujets atteints de ce syndrome. Les psychostimulants ne conviennent pas aux enfants présentant des symptômes dus à des facteurs environnementaux et/ou à des troubles psychiatriques primaires, psychose incluse. Si les seules mesures correctives s'avèrent insuffisantes, la possibilité de prescrire un psychostimulant sera étudiée en fonction de la chronicité et de la sévérité des symptômes de l'enfant.

1.4. Posologie

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des besoins et de la réponse clinique du patient.

L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j.

La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant :

Le traitement sera initié avec la forme **Ritaline 10 mg comprimé** : commencer le traitement par de faibles doses : ½ comprimé à 10 mg, 1 à 2 fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi).

-la posologie journalière sera augmentée graduellement de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à atteindre une posologie optimale (une posologie journalière supérieure à 60 mg n'est pas recommandée).

-si après avoir ajusté la dose durant 1 mois, aucune amélioration n'est observée, interrompre le traitement.

Une fois la posologie optimale de méthylphénidate atteinte (ex. 20 mg/j), un passage de la forme Ritaline comprimé à la forme **Ritaline LP, gélule à libération prolongée** est appropriée (cf. Mode d'administration).

Ritaline L.P., administrée en une dose unique, possède une biodisponibilité (ASC) comparable à celle de la même dose totale de Ritaline comprimé administré biquotidiennement (matin et après-midi).

Le choix de la dose de Ritaline L.P., gélule se base sur le tableau d'équivalence suivant :

Ancienne posologie de Ritaline, comprimé	Posologie recommandée de Ritaline L.P, gélule
10 mg, 2 fois par jour	20 mg en une prise par jour, le matin
15 mg, 2 fois par jour	30 mg en une prise par jour, le matin
20mg, 2 fois par jour	40 mg en une prise par jour, le matin

Dans tout autre cas, un examen clinique doit être réalisé afin de choisir une posologie initiale adaptée.

Il est fortement recommandé :

- de suivre les patients en milieu hospitalier pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et la posologie,
- d'arrêter le traitement pendant les week-ends et la période des vacances.

Le traitement doit être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

N : système nerveux
06 : psychoanaleptiques
B : psychostimulants et nootropiques
A : sympathomimétiques d'action centrale
04 : méthylphénidate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Le chlorhydrate de méthylphénidate 10 mg (RITALINE) est la seule spécialité indiquée dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études cliniques randomisées versus placebo ont été fournies par la firme : l'une en cross-over, l'autre en groupes parallèles.

Il n'a pas été fourni d'étude clinique versus méthylphénidate à libération immédiate (seul comparateur actuellement commercialisé).

1 ère étude

Efficacité

Etude randomisée, en double-aveugle, groupes parallèles, ayant inclus 164 enfants souffrant de THADA, et comparé l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate à libération prolongée à celles du placebo, pendant 2 semaines, suivie d'une période de 12 semaines en ouvert.

Critères d'inclusion

- enfants de 6 à 12 ans
- souffrant de THADA (classification DSM IV), répondeurs au méthylphénidate, après une période d'adaptation de posologie de 2 à 4 semaines en ouvert, suivie d'une fenêtre thérapeutique avant randomisation.

Caractéristiques des patients inclus :

- 164 patients inclus, 161 patients traités
- âge moyen : $8,81 \pm 1,89$
- garçons : 75,8 %
- 58,4 % des patients étaient naï fs au méthylphénidate au début de la période d'adaptation.

* naï fs au méthylphénidate = sans traitement antérieur par méthylphénidate

Critère de jugement :

Variation du score de l'échelle IOWA Connors évalué par l'enseignant.

L'échelle de IOWA Connors comprend 2 sous-échelles à 5 items : Inattention/Hyperactivité et Opposition/Défiance.

Le critère de jugement est pertinent car le THADA se caractérise par une inattention, une hyperactivité et une impulsivité.

Variation du score de l'échelle IOWA CONNERS	Ritaline LP (N=63)	Placebo (N=71)	p
Echelle totale	10,7 ± 15,7	-2,8 ± 10,6	S
Inattention	5,3 ± 8,25	-1,5 ± 5,67	S
Hyperactivité/Impulsivité	5,4 ± 7,95	-1,3 ± 5,93	S

Effets indésirables

	Ritaline LP	Placebo
N = 136	65	71
Nombre et pourcentage d'enfants avec effets indésirables (> 3 %)	16 (24,6 %)	17 (23,9 %)
Troubles du système nerveux	6 (9,2 %)	2 (2,8 %)
Insomnie	2 (3,1 %)	0
infections	3 (4,6 %)	3 (4,2 %)
Troubles généraux et conditions d'administrations	2 (3,1 %)	0
Traumatismes et intoxication	2 (3,1 %)	1 (1,4 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	2 (3,1 %)	0
Troubles psychiatriques	2 (3,1 %)	1 (1,4 %)
Anorexie	2 (3,1 %)	0
Troubles respiratoires	2 (3,1 %)	3 (4,2 %)

La fréquence des effets indésirables est similaire dans les 2 groupes Ritaline LP et placebo.

Conclusion

Le méthylphénidate à libération prolongée (RITALINE LP) administré 1 fois par jour a démontré une efficacité versus placebo.

Afin de pouvoir comparer l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée à celle du méthylphénidate à libération immédiate, un bras versus méthylphénidate à libération immédiate aurait été souhaitable.

2 ème étude

Efficacité

Etude randomisée, en double aveugle, en cross-over sur 5 périodes d'un jour, ayant inclus 40 enfants souffrant de THADA et déjà traités par méthylphénidate à libération immédiate

depuis au moins 4 semaines, et ayant comparé au placebo les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de 2 formulations de méthylphénidate à libération prolongée :

- forme 1, racémique (17,5 mg/j, 20 mg/j et 25 mg/j),
- forme 2, énantiomère : 20 mg/j.

Critères d'inclusion

-enfants de 6 à 12 ans
-souffrant de THADA (classification DSM IV) et déjà traités par méthylphénidate depuis au moins 4 semaines.

Caractéristiques des patients inclus :

- 40 patients inclus, 34 patients traités
- âge moyen : $9,59 \pm 1,46$
- garçons : 76,5 %

Critère de jugement

Aire sous la courbe (ASC) du score de l'échelle SKAMP-attention (13 items) de 0 à 9 heures après l'administration du produit.

Ce critère est pertinent car cette échelle est utilisée dans l'évaluation du THADA.

Seuls les résultats portant sur la forme racémique (forme 1), forme retenue pour la demande d'inscription de RITALINE LP sur la liste des médicaments remboursables sont présentés.

Echelle de SKAMP Valeurs moyennes aire sous la courbe N = 34	Ritaline LP Forme 1 17,5 mg/j	Ritaline LP Forme 1 20 mg/j	Ritaline LP Forme 1 25 mg/j	placebo
SKAMP-Attention (0-9)	16,8*	16,7*	15,7*	19,8
SKAMP-Attention (0-4 h)	6,6*	6,7*	6,6*	8,2
SKAMP-Attention (4-9 h)	10,2**	10,1**	9,2*	11,6
SKAMP-Comportement (0-9)	16,6*	16*	13,8*	22,8
SKAMP-Comportement (0-4 h)	5,8*	5,9*	5,4*	9,5
SKAMP-Comportement (4-9 h)	10,8*	10,1*	8,4*	13,4

Significativité versus placebo

* $p \leq 0,0001$

** $p \leq 0,05$

Effets indésirables

Le nombre d'enfants ayant présenté un effet indésirable a été plus élevé dans le groupe traité par Ritaline LP (15 enfants vs 2 enfants).

La période d'observation a été plus réduite dans le groupe traité par placebo que dans le groupe traité par Ritaline LP.

Conclusion

Le méthylphénidate à libération prolongée a amélioré significativement le comportement scolaire et les réponses cognitives le matin (0-4 heures) après la prise et l'après-midi (4 à 9 h) après la prise en comparaison au placebo.

A 9 heures le score de l'échelle SKAMP-Attention n'est plus différent sous Ritaline LP et placebo.

En conclusion :

Il n'y a pas de donnée clinique comparant le méthylphénidate à libération prolongée au méthylphénidate à libération immédiate (seul comparateur actuellement).

L'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée est supérieure, après une prise matinale, à celle du placebo.

Son efficacité couvre la période d'activité scolaire (matinée et après-midi) et semble ne plus persister 9 heures après la prise.

Le profil de tolérance du méthylphénidate à libération prolongée correspond à celui connu sous méthylphénidate à libération immédiate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le THADA entraîne une altération importante de la vie relationnelle et des performances scolaires.

Sa prise en charge est globale. Le traitement médicamenteux de référence (et le seul autorisé en France à ce jour) est le méthylphénidate.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important lorsque les seules mesures psychologiques, éducatives et sociales sont insuffisantes.

L'administration d'une forme à libération prolongée évite les difficultés pratiques liées à la fréquence d'administration de 2 comprimés par jour, en particulier les difficultés rencontrées pour la prise à l'heure du déjeuner à l'école.

Elle peut potentiellement améliorer l'observance et est susceptible d'éviter la marginalisation de l'enfant.

La commission souligne que la mise à disposition de la forme à libération prolongée de méthylphénidate est un besoin identifié et reconnu par la mission pédiatrique de l' Afssaps.

Compte tenu des difficultés particulières du traitement de cette pathologie, à cet âge, la forme LP permet une meilleure prise en charge des jeunes patients et présente donc un intérêt de santé publique.

Cependant celui-ci est moins important que celui de la spécialité CONCERTA LP (méthylphénidate à libération prolongée).

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 8^{ème} heure .

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prescription s'adresse aux enfants en début de scolarité pour lesquels les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux.

Il est fortement recommandé :

-de faire suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et l'adéquation de la posologie,

-d'arrêter le traitement pendant les week-ends et la période des vacances,

Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient.

4.4. Population cible

Il existe peu de données épidémiologiques françaises, en dehors d'une expertise de collective de l'INSERM (dernier semestre 2001).

La prévalence du THADA varie selon la classification utilisée pour diagnostiquer ce syndrome (DSM ou CIM 10).

Les études utilisant le DSM produisent des taux de prévalence pour la période d'âge scolaire le plus souvent compris entre 5 % et 10 %, à l'inverse, de celles utilisant la CIM 10, qui produisent des taux variant de 0,4 % à 4,2%.

Le taux de prévalence global semble s'infléchir à l'adolescence.

Pour information, selon NICE, la prévalence estimée du THADA au Royaume-Uni chez les enfants scolarisés de 6 à 16 ans serait de 1 %.

Seule une faible proportion des patients atteints (les formes les plus sévères) relève d'un traitement par RITALINE LP.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la CIM 10, la prévalence des formes les plus sévères de THADA, retenue par les experts (expertise collective INSERM), serait de l'ordre de 2 % pour la période d'âge scolaire.

Elle serait de 3% à 4% chez les garçons et de 1% chez les filles.

En extrapolant ces données à la population des enfants de 6 à 14 ans, le nombre d'enfants souffrant de THADA serait compris entre 135 000 et 169 000.

A titre d'information, sur la base des données de prescription française (Panel X' Ponent-septembre 2002) 63 % des patients ont 2 prises par jour et 17 % 3 prises par jour.

Selon les experts, la prise du traitement à l'heure du déjeuner à l'école concerne la plupart des enfants ayant 2 prises par jour.

La population qui pourrait tirer un bénéfice particulier de RITALINE LP serait comprise entre 108 000 et 135 200.

La population prenant 2 prises par jour serait comprise entre 85 000 et 106 000 patients environ.

La population prenant 3 prises par jour serait comprise entre 22 900 et 28 700 patients environ.

Ces effectifs ne tiennent pas compte de la régression progressive des troubles à l'adolescence.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable 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.

4. 5. 1 Conditionnement

La commission souhaite la mise à disposition d'un conditionnement en boîte de 28 gélules (stupéfiant pouvant être prescrit pour une période maximale de 28 jours).