



## ANNEXE

### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate

*Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.*

#### *méthylphénidate*

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

Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate

## TABLE DES MATIERES

|       |                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 01    | Contexte.....                                                                                                                                                                                                                           | 9  |
| 01.1  | Périmètre de la réévaluation .....                                                                                                                                                                                                      | 9  |
| 01.2  | Rappel du contexte historique du méthylphénidate.....                                                                                                                                                                                   | 9  |
| 01.3  | Conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate.....                                                                                                                                                                     | 14 |
| 02    | Indications thérapeutiques.....                                                                                                                                                                                                         | 15 |
| 03    | Posologie .....                                                                                                                                                                                                                         | 15 |
| 04    | Besoin médical.....                                                                                                                                                                                                                     | 16 |
| 04.1  | TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus.....                                                                                                                                                                                                | 16 |
| 04.2  | Narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.....                                                                                                                                                     | 18 |
| 04.3  | Besoin médical dans ces deux indications.....                                                                                                                                                                                           | 19 |
| 05    | Comparateurs cliniquement pertinents .....                                                                                                                                                                                              | 19 |
| 05.1  | TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules ...                                                                                                                                                  | 19 |
| 5.1.1 | Médicaments .....                                                                                                                                                                                                                       | 19 |
| 5.1.2 | Comparateurs non médicamenteux .....                                                                                                                                                                                                    | 20 |
| 05.2  | Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.....                                                                                                                 | 21 |
| 5.2.1 | Médicaments .....                                                                                                                                                                                                                       | 21 |
| 5.2.2 | Comparateurs non médicamenteux .....                                                                                                                                                                                                    | 22 |
| 06    | Informations sur les indications évaluées au niveau international.....                                                                                                                                                                  | 23 |
| 07    | Rappel des précédentes évaluations.....                                                                                                                                                                                                 | 23 |
| 07.1  | Indication dans le TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.....                                                                                                             | 23 |
| 07.2  | Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.....                                                                                                    | 26 |
| 08    | Analyse des données disponibles .....                                                                                                                                                                                                   | 27 |
| 08.1  | Rappel des données d'efficacité du méthylphénidate.....                                                                                                                                                                                 | 27 |
| 8.1.1 | Indication commune dans le TDAH (avis de réévaluation du 3 octobre 2012).....                                                                                                                                                           | 27 |
| 8.1.2 | Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil pour la spécialité RITALINE 10 mg comprimé (avis d'extension d'indication du 10 et 24 mai 2000 et renouvellements d'inscription ultérieurs) ..... | 29 |
| 08.2  | Nouvelles données d'efficacité dans le cadre de la réévaluation faisant l'objet de cet avis                                                                                                                                             | 30 |
| 8.2.1 | Nouvelles données d'efficacité fournies par les laboratoires dans l'indication de TDAH                                                                                                                                                  | 31 |
| 8.2.2 | Nouvelles données d'efficacité issues de la recherche documentaire complémentaire réalisée par la HAS .....                                                                                                                             | 35 |
| 8.2.3 | Conclusions sur les nouvelles données d'efficacité.....                                                                                                                                                                                 | 37 |
| 08.3  | Qualité de vie.....                                                                                                                                                                                                                     | 37 |
| 08.4  | Tolérance.....                                                                                                                                                                                                                          | 37 |
| 8.4.1 | Données issues du rapport de l'ANSM de 2017 « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » portant à la fois sur l'indication de TDAH et l'indication de narcolepsie .....                               | 37 |
| 8.4.2 | Données de tolérance actualisées par l'ANSM .....                                                                                                                                                                                       | 42 |
| 8.4.3 | Données de tolérance issues de la littérature .....                                                                                                                                                                                     | 42 |
| 8.4.4 | Données issues des PSUR et Plan de Gestion des Risques (PGR) .....                                                                                                                                                                      | 43 |
| 8.4.5 | Modifications de RCP depuis les précédentes évaluations par la Commission .....                                                                                                                                                         | 43 |
| 08.5  | Données d'utilisation du méthylphénidate en France .....                                                                                                                                                                                | 45 |
| 8.5.1 | Données issues du rapport de l'ANSM de 2017 « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » portant à la fois sur l'indication de TDAH et l'indication de narcolepsie .....                               | 45 |
| 8.5.2 | Données d'utilisation actualisées par l'ANSM .....                                                                                                                                                                                      | 47 |
| 8.5.3 | Données de remboursement issues du SNDS selon les spécialités.....                                                                                                                                                                      | 48 |
| 08.6  | Résumé & discussion .....                                                                                                                                                                                                               | 49 |
| 08.7  | Programme d'études.....                                                                                                                                                                                                                 | 53 |

|       |                                                                                                                                              |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 8.7.1 | Etudes mises en place dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du méthylphénidate .....                                                   | 53 |
| 8.7.2 | Extensions d'indications prévues de l'AMM .....                                                                                              | 53 |
| 09    | Place dans la stratégie thérapeutique.....                                                                                                   | 54 |
| 09.1  | TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules <sup>12,34,54</sup> .....                                 | 54 |
| 09.2  | Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans <sup>38,39,40</sup> ..... | 57 |
| 09.3  | Population cible .....                                                                                                                       | 58 |
| 010   | Annexes .....                                                                                                                                | 60 |
|       | Sources d'informations.....                                                                                                                  | 66 |
|       | Veille .....                                                                                                                                 | 70 |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motif de l'examen                                    | Réévaluation du SMR, de la population cible et des recommandations concernant les spécialités à base de méthylphénidate <sup>1</sup> suite à une saisine de la Direction de la sécurité sociale et de la Direction générale de la santé.<br>Renouvellement d'inscription des spécialités CONCERTA LP et QUASYM L.P.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indications concernées                               | <p><u>Indication commune aux spécialités à base de méthylphénidate<sup>1</sup> : « 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. [...] »</u></p> <p><u>Autre indication qui ne concerne que RITALINE 10 mg, comprimé sécable (méthylphénidate) :</u><br/>« Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. »</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| SMR                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Maintien du SMR important</u> 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.</li> <li>- <u>Maintien du SMR important</u> dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (uniquement pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé sécable, concernée par cette indication).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ISP                                                  | Le méthylphénidate n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Synthèse de la place dans la stratégie thérapeutique | <p>► <u>Indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes</u></p> <p>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, <u>lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes</u>. Le traitement pharmacologique est alors intégré à la stratégie de prise en charge globale <u>et en association aux mesures correctives</u>.</p> <p>La Commission insiste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sur les conditions de prescription du méthylphénidate qui sont également rapportées par le RCP des spécialités concernées et qui doivent impérativement être respectées ;</li> <li>• sur l'intégration du patient au sein d'un parcours de soins pour une meilleure coordination des acteurs en vue d'une prise en charge globalisée indispensable à une prise en charge de qualité</li> </ul> <p><b>1. <u>Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>le traitement doit être uniquement instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant</b> dans le cadre d'un diagnostic établi de TDAH et dans le respect des critères de l'AMM.</li> <li>- <b>un bilan pré-thérapeutique complet</b> (comportant notamment une évaluation cardiovasculaire et une mesure du poids et de la taille) <b>doit être réalisé</b> au regard du profil de tolérance du méthylphénidate.</li> <li>- <b>le traitement par méthylphénidate devra être débuté à la dose la plus faible possible puis augmenter de façon progressive</b> par palier toutes les semaines ; <b>le principe d'une prescription limitée dans le temps devra être systématiquement abordé</b> lors de l'instauration.</li> <li>- <b>la prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique une intégration dans une prise en charge globalisée</b> avec la poursuite des</li> </ul> |

<sup>1</sup> Les spécialités à base de méthylphénidate commercialisées en France et faisant l'objet de cette réévaluation sont : CONCERTA LP, MEDIKINET, QUASYM LP, RITALINE LP et RITALINE 10 mg comprimé sécable.

mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique

- un **suivi régulier des patients sous méthylphénidate est indispensable** afin de réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et l'opportunité de l'interrompre ou de l'arrêter, d'identifier d'éventuels effets indésirables (notamment cardiaques, en termes de taille, poids et appétit et troubles psychiatriques éventuels), de s'assurer de l'observance et de l'absence d'éventuels mésusages.
- **les données d'efficacité et de tolérance limitées au-delà de 12 mois de traitement impliquent** une réévaluation systématique de l'intérêt 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

## **2. Concernant la prise en charge coordonnée et globalisée des patients**

Au regard des recommandations de 2014 de la HAS sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH et des retours d'experts et des associations de patients et d'usagers, la Commission souligne :

- **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 d'initier 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 territoriales, ont été rapportés à la fois par les experts et 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**

La Commission rappelle, qu'à ce jour, conformément au RCP, 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 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.

Par ailleurs, il est rappelé que le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale compte-tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif. Aussi, la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien.

**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).**

#### **► Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans**

**En l'absence de nouvelle donnée, la place du méthylphénidate dans l'indication de la narcolepsie n'est pas modifiée.**

**Le méthylphénidate reste un traitement de deuxième ligne dans 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 rappelle l'importance de respecter les conditions de prescription selon le RCP. Un bilan pré-thérapeutique cardiovasculaire est notamment recommandé chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux d'ordre cardiovasculaires. De même, une surveillance systématique mensuelle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sous méthylphénidate doit être réalisée.

Il est à noter qu'un récent consensus français de 2017 ainsi que l'avis d'experts, rapportent des usages des formes LP dans la pratique avec un meilleur profil de tolérance, de moindres effets rebonds de fin de dose et une potentielle meilleure observance.

#### **► Conditionnements**

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

Par conséquent, les conditionnements de MEDIKINET, gélule et QUASYM LP, gélule, tous deux en boîte de 28 gélules en plaquettes sont adaptés.

#### **Recommandations de la Commission**

En revanche, la Commission considère que les conditionnements suivants ne sont pas adaptés :

- RITALINE 10 mg, comprimé sécable (boîte de 30) : 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 en vue de la délivrance pour 28 jours.

- CONCERTA LP comprimé et RITALINE LP gélule (boîte de 28) : 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.

#### ► 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 pédiatrie<sup>2</sup> ,
- 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.**

<sup>2</sup> 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.



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.**

► **Demande concernant l'indication de narcolepsie**

Au regard du récent consensus français et de l'avis d'expert, rapportant des usages des formes LP dans la pratique avec un meilleur profil de tolérance, de moindres effets rebonds de fin de dose et une potentielle meilleure observance, et malgré l'absence d'études cliniques systématiques réalisées avec ces formes LP dans l'indication de la narcolepsie, **la Commission souligne l'importance de la mise à disposition de ces formes dans l'indication de narcolepsie.**

► **Portée de l'avis**

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont CONCERTA LP est la spécialité de référence.



# 01 CONTEXTE

## 01.1 Périmètre de la réévaluation

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 (cf. annexe 1 et 2).

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* » (cf. annexe 1). 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 prescriptions<sup>3</sup>. 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* » (cf. annexe 1).

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 3-4 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.

## 01.2 Rappel du contexte historique du méthylphénidate

- **Contexte européen et international : première mise sur le marché du méthylphénidate en 1954 puis expansion dans le TDAH chez l'enfant au cours des années 1990**

Le méthylphénidate est disponible depuis les années 1950 en Europe et aux Etats-Unis notamment avec une première mise sur le marché en Suisse en 1954 en tant que psychostimulant dans différentes indications telles que dépression, fatigue chronique, psychose

<sup>3</sup> 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

associée à la dépression ou narcolepsie<sup>4,5</sup>. Au cours des années 1960, la recherche s'est accrue dans l'utilisation du méthylphénidate dans les troubles hyperkinétiques de l'enfant. La Food and Drug Administration (FDA) a autorisé l'usage du méthylphénidate dans les troubles du comportement chez l'enfant aux Etats-Unis en 1961. La recherche et la connaissance précise dans le diagnostic du TDAH s'est développée au cours des années avec notamment la première définition de « Troubles du déficit de l'attention » (avec ou sans hyperactivité) avec la mention des trois symptômes actuellement validés (inattention, impulsivité et hyperactivité) publiée par l'Association psychiatrique américaine (APA) en 1980 dans la 3<sup>ème</sup> édition *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*<sup>4,6</sup>.

Dans les années 1990, la consommation de méthylphénidate à des fins médicales a nettement augmenté principalement dans l'indication de TDAH chez l'enfant avec une utilisation majoritaire aux Etats-Unis (> 80 % de la consommation mondiale dans les années 1990)<sup>7</sup> où cette substance fait notamment l'objet d'une publicité visant directement les potentiels utilisateurs<sup>8,9,10</sup> et où des taux de prescription de stimulants très élevés ont été observés dans certains établissements scolaires avec une augmentation des cas d'abus de méthylphénidate chez des adolescents dans un but récréatif ou afin de favoriser la concentration<sup>7</sup>.

- **Contexte national**

- **1959 : première commercialisation en France pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate)**

Le méthylphénidate a été commercialisé en France dès 1959 (visa) puis a obtenu une AMM en 1975 dans le traitement des psychasthénies et des troubles du comportement de nature hyperkinétique chez l'enfant<sup>11, 12</sup>. Cette AMM non validée a fait l'objet d'un retrait officiel en 1986. La spécialité RITALINE (méthylphénidate) a néanmoins continué à être distribuée en France pour répondre à des demandes hospitalières ponctuelles.

- **1995 : AMM dans l'indication de TDAH chez l'enfant et première inscription au remboursement pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate)**

La spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate) a ensuite obtenu une AMM en 1995 dans le TDAH chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge. Cette spécialité composée de méthylphénidate à libération immédiate uniquement (100% LI) dispose d'une durée d'action de 3 à 4 heures nécessitant des prises journalières multiples. L'AMM initiale précisait par ailleurs que le traitement devait être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient. Cette spécialité a été inscrite au remboursement.

- **1999 : extension d'AMM dans l'indication de la narcolepsie pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé à libération immédiate (méthylphénidate)**

---

<sup>4</sup> Lange K.W, Reichl S., Lange M.K. et al. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2010 ; 2 : 241–55.

<sup>5</sup> Morton W.A., Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000 Oct;2(5):159-164.

<sup>6</sup> HAS. Recommandation de bonne pratique. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Argumentaire scientifique. Décembre 2014. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000 ; 2 : 159–64.

<sup>7</sup> Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Rapport 1999.

<sup>8</sup> European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate. 22 Janvier 2019.

<sup>9</sup> Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Statistiques pour 2010 Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques concernant les substances des Tableaux II, III et IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. 2011.

<sup>10</sup> Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Rapport 2006.

<sup>11</sup> Jean-Philippe Chiara. Évaluation du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate. *Sciences pharmaceutiques.* 2005. ffdumas-01202438f

<sup>12</sup> Zimmer L, Fournier P et al. [All you need to know about methylphenidate (and dared not ask)]. *Arch Pediatr.* 2018 ; 25 : 229-35

Cette spécialité a obtenu une indication supplémentaire en 1999, également inscrite au remboursement, 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. Un suivi national a été mis en place dès la commercialisation de cette spécialité.

- **A partir de 2003 : obtentions d'AMM pour de nouvelles formes pharmaceutiques à base de méthylphénidate à libération prolongée dans l'indication de TDAH.**

De nouvelles formes pharmaceutiques à base de méthylphénidate à libération prolongée ont obtenu l'AMM dans l'indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus par la suite en 2003 (RITALINE LP et CONCERTA LP), 2006 (QUASYM LP) puis 2011 (MEDIKINET). La mise à disposition de ces nouvelles formes pharmaceutiques à partir de 2004 a été concomitante avec une forte augmentation des prescriptions en France, tout en restant inférieure à celles d'autres pays européens ou de l'Amérique du Nord<sup>13,14</sup>.

- **Années 2000 : premiers cas d'usage détournés de méthylphénidate au niveau national**

Dès les années 2000, des cas d'usage détournés avec le méthylphénidate ont été constatés en France. Une première enquête nationale OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'un Abus Potentiel) conduite par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et l'Afssaps sur la période 2000-2006 a montré l'existence d'un usage détourné de la spécialité RITALINE (méthylphénidate) concernant principalement les sujets traités et leurs proches, le plus souvent des adultes, ainsi que des sujets ayant un profil de développement potentiel d'addictions<sup>15,16</sup>. Cette enquête avait également mis en évidence une prescription hors AMM ainsi qu'un non-respect des conditions de prescription et de délivrance.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a alors émis un avis favorable en novembre 2006 aux propositions d'ajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate dans le RCP et à l'uniformisation des RCP de toutes les spécialités ainsi qu'à la suppression des mentions suivantes dans le RCP : « *Des données cliniques suggèrent que les enfants traités par RITALINE ne sont pas plus à risque de dépendance aux drogues que les adolescents ou les adultes* ». Elle a par ailleurs proposé l'envoi d'une note d'information à destination des professionnels de la santé leur rappelant les bonnes pratiques de prescription et de délivrance

- **2006 : mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance par l'Afssaps<sup>17</sup>**

La forte croissance des ventes de méthylphénidate en France à partir de 2004, les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les effets possibles sur la croissance staturo-pondérale, et les risques d'abus et d'usage détournés, ont conduit à mettre en place des mesures de surveillance et de réduction des risques au niveau national. Un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance a ainsi été instauré en 2006.

- **2007-2009 : réévaluation du profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate par l'Agence européenne du médicament (EMA)<sup>18</sup>**

En 2007, une saisine de la Commission européenne a conduit l'EMA à réévaluer le profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate. Le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques, le risque de troubles psychiatriques, l'effet sur la

<sup>13</sup> ANSM. Rapport : Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Juillet 2013.

<sup>14</sup> ANSM. Rapport : Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Avril 2017

<sup>15</sup> ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 12 janvier 2017.

<sup>16</sup> ANSM. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Compte-rendu de la séance du 16 juin 2011.

<sup>17</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante> [consulté le 12/05/2020]

<sup>18</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-l-agence-europeenne-visant-a-limiter-les-risques-lies-a-l-administration-de-Ritaline-R-ou-d-autres-medicaments-contenant-du-methylphenidate-Point-d-information> [consulté le 12/05/2020]

croissance et la maturation sexuelle, les effets à long terme et le risque d'usage détourné ont été examinés.

En janvier 2009, l'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méthylphénidate dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de six ans restait favorable. Cependant, il a été reconnu que davantage de données étaient nécessaires concernant l'effet du méthylphénidate à long terme notamment sur l'incidence des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et psychiatriques.

A l'issue de cette réévaluation, l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate a été renforcée et harmonisée dans les RCP et les notices. Un plan européen de gestion des risques (PGR) commun à l'ensemble des spécialités a été mis en place incluant une étude d'utilisation européenne, des études sur la tolérance du méthylphénidate à long terme ainsi qu'une méta-analyse sur le risque de comportement suicidaire. Un site internet à l'usage des professionnels de santé, en aide à la prescription et à la surveillance, a par ailleurs été instauré.

**A noter que le libellé d'indication dans le TDAH a également été harmonisé pour toutes les spécialités à base de méthylphénidate en mettant davantage en exergue le fait que le méthylphénidate soit 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 s'avèrent insuffisantes<sup>19</sup>.**

- **2011 : état des lieux des données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance à la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes<sup>16</sup> et à la commission nationale de pharmacovigilance<sup>20</sup>.**

Concernant la pharmacovigilance, il a notamment été confirmé le manque de données sur les effets à long terme du méthylphénidate. Dans cet objectif, la Commission nationale de pharmacovigilance a souhaité la poursuite du suivi national du méthylphénidate et la poursuite de la demande européenne d'une étude à long terme en complément des études du PGR. Elle a également sollicité la mise à disposition des données pharmacologiques auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour certains récepteurs et en particulier le récepteur 5HT2B, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel.

Concernant la pharmacodépendance, la mise à jour de l'enquête nationale 2000-2006 sur la période 2006-2011 encadrée par les CEIP et l'ANSM a montré une progression du nombre de cas de détournement du méthylphénidate principalement réalisés (21 versus 83 cas) pour diminuer la sensation de fatigue, améliorer les capacités attentionnelles ou en substitution de la cocaïne pour voie intranasale ou intraveineuse. Prenant en compte ces données ainsi que les résultats d'une étude ad-hoc en région PACA-Corse où des signaux de détournement/pratiques d'injections ont été rapportés et les données d'utilisation du méthylphénidate en France, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a souligné « *le risque important d'abus et de dépendance et de dérive des prescriptions et de délivrances* ».

La Commission nationale des stupéfiants et la Commission nationale des psychotropes ont émis un avis favorable à la diffusion d'une **mise au point sur la prescription et la délivrance du méthylphénidate et à la nécessaire information des professionnels de santé** (via la Caisse nationale d'assurance maladie et le Conseil national de l'ordre des médecins) sur les dérives avec le méthylphénidate.

En septembre 2012, suite à cet état des lieux, une lettre à destination des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) a été diffusée par les laboratoires<sup>21</sup> à la demande de

<sup>19</sup> Les indications initiales des spécialités CONCERTA LP et QUASYM LP était déjà libellées en ces termes tandis que les spécialités les plus anciennes RITALINE (AMM de 1995) et RITALINE LP (AMM de 2003) comportaient cette précision dans leurs rubriques « Indications » du RCP sans toutefois mise en exergue de celle-ci.

<sup>20</sup> Afssaps. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 22 novembre 2011. [file:///C:/Users/c.rebstock/Downloads/Commission-CNPV\\_22112011%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/c.rebstock/Downloads/Commission-CNPV_22112011%20(1).pdf)

<sup>21</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante> [accédé le 28/04/2020]

l'ANSM afin de rappeler les conditions de prescription et de délivrance ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate

- **3 octobre 2012 : Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, QUASYM LP, RITALINE LP et RITALINE 10 mg comprimé) par la Commission de la transparence dans l'indication spécifique de TDAH<sup>22,23,24</sup> + primo-inscription de la spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) en parallèle**

Les spécialités à base de méthylphénidate ont fait l'objet de réévaluation quinquennales dans le cadre du renouvellement de leur inscription. Elles ont par la suite fait l'objet d'une réévaluation suite à une saisine de la Direction générale de la santé du 22 mai 2012 dans le cadre d'un mésusage important observé pour ces spécialités malgré les actions déjà entreprises par l'ANSM visant notamment à renforcer les dispositifs de pharmacovigilance. La spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) a également été inscrite en parallèle.

Dans son avis du 3 octobre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités concernées restait important **mais a toutefois précisé les mesures correctives mentionnées dans l'AMM** : « 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'avérerait insuffisante<sup>25</sup>. »

La Commission a par ailleurs souligné le fait que la prescription devait respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH diagnostiqués selon les critères de l'AMM et à l'exclusion des autres troubles du comportement ; elle a aussi précisé qu'elle prenait acte des effets indésirables du méthylphénidate et restait préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphétaminique.

Enfin, la Commission a également recommandé la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate.

- **2013 : premier rapport de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate et document d'information à destination des patients et de leur entourage<sup>13</sup>**

Les principales conclusions de ce rapport ont été les suivantes : « Les données collectées et présentées dans ce rapport n'ont pas identifié de nouveau risque et ont permis de confirmer la balance bénéfice/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation. Par ailleurs, les mesures de minimisation des risques ont permis de limiter les dérives d'utilisation. En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, l'ANSM poursuit en particulier le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance et la sensibilisation des professionnels de santé et des patients et de leur famille sur les précautions d'emploi du méthylphénidate. Les résultats des études en cours telles que celle sur la croissance staturo-pondérale seront pris en compte dès leur mise à disposition. Par ailleurs, l'ANSM va évaluer l'impact des nouvelles mesures de sensibilisation mises en place en 2012-2013 sur la sécurité d'emploi et le profil d'utilisation du méthylphénidate, en particulier l'âge d'initiation du traitement. »

Il a par ailleurs été observé un usage hors AMM en termes de prescription du méthylphénidate, avec environ 10 % des prescriptions initiales réalisées par des médecins généralistes exerçant en libéral là où la prescription initiale est réservée aux services spécialisés en secteur hospitalier. L'ANSM a donc rappelé les conditions particulières de prescription et de délivrance de ce stupéfiant, aux professionnels de santé, par une lettre qu'elle leur a adressée en septembre 2012.

<sup>22</sup> Avis de la Commission du 3 octobre 2012. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/quasym\\_03102012\\_avis\\_ct12435.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/quasym_03102012_avis_ct12435.pdf) [accédé le 31/03/2020]

<sup>23</sup> Avis de la Commission du 3 octobre 2012. Site HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12083\\_RITALINE\\_03102012\\_AVIS\\_CT12083.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12083_RITALINE_03102012_AVIS_CT12083.pdf) [accédé le 31/03/2020]

<sup>24</sup> Avis de la Commission du 3 octobre 2012. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate\\_reeval\\_annexe.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate_reeval_annexe.pdf) [accédé le 31/03/2020]

<sup>25</sup> Ces mesures correctives étaient déjà mentionnées dans les rubriques « indications thérapeutiques » des RCP initiaux de CONCERTA LP, QUASYM et RITALINE sans toutefois être mises en exergue.



En parallèle de ce rapport, une brochure informative à destination des patients et de leur entourage a été diffusée par l'ANSM afin de rappeler les risques liés au méthylphénidate, les modalités de surveillance et les règles de bonne utilisation.

- **2015, 2016 et 2018 : renouvellements d'inscriptions respectifs des spécialités à base de méthylphénidate par la Commission de la transparence.**

Les conclusions de la réévaluation (et de l'inscription de MEDIKINET (méthylphénidate)) de 2012 ont été maintenues au cours de ces différents renouvellements d'inscription pour l'ensemble des spécialités, c'est-à-dire un SMR important.

- **2017 : second rapport de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate<sup>14</sup>**

Les nouvelles données collectées n'ont globalement pas identifié de nouveau risque. Cependant, une utilisation hors-AMM pouvant favoriser la survenue d'effets indésirables graves a de nouveau été constatée, notamment en initiation de traitement chez des adultes atteints de TDAH. L'usage hors-AMM concernant les primo-prescriptions en secteur libéral (30% des initiations de traitement) a également toujours été identifié malgré la lettre de rappel des conditions de prescription et de délivrance aux professionnels de santé en 2012. Il a ainsi été rappelé par le point d'information diffusé sur le site de l'ANSM<sup>26</sup> que :

- le méthylphénidate fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, d'une analyse régulière des données d'utilisation, de conditions particulières de prescription et de délivrance et d'un plan de gestion des risques
- des documents d'information à destination des patients et de leur entourage ont été par ailleurs réalisés dans l'objectif de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation.

## 01.3 Conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphétaminique. 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 à une restriction de prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.

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.

Cette spécialité a obtenu une indication supplémentaire en 1999, également inscrite au remboursement, 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 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.

Par ailleurs, le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif.

Aussi, la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien<sup>27,28</sup>.

<sup>26</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Methylphenidate-donnees-d-utilisation-et-de-securite-d-emploi-en-France-Point-d-Information> [accédé le 18/05/2020]

<sup>27</sup> [http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/mercure\\_letter\\_mobile/accueil-lettre-72/Regles-de-dispensation-du-methylphenidate](http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/mercure_letter_mobile/accueil-lettre-72/Regles-de-dispensation-du-methylphenidate) [accédé le 14/05/2020]

<sup>28</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741336&dateTexte=&categorieLien=cid> [accédé le 14/05/2020]

A noter que l'arrêté du 23 mars 2020<sup>29</sup>, dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire lié à l'épidémie de Covid-19, a autorisé par dérogation sur la période, la délivrance de médicaments stupéfiants ou relevant du régime des stupéfiants, tels que le méthylphénidate, par les pharmacies concernées (officine et pharmacie à usage intérieur) lorsque la validité de la dernière ordonnance est expirée, afin d'éviter toute interruption de traitement. Cette délivrance ne pouvait être effectuée que sur accord écrit du prescripteur et ne pouvait être assurée pour une période maximale de 28 jours avec renouvellement jusqu'au 11 juin 2020. A la date de rédaction de cet avis, l'état d'urgence sanitaire est toujours maintenu (prorogation jusqu'au 10 juillet 2020<sup>30</sup>).

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### ► Indication commune aux spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, MEDIKINET, QUASYM L.P., RITALINE L.P., RITALINE)

**« 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. »**

Le RCP précise de plus (rubrique « 4.1. Indications thérapeutiques ») :

« Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur 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. »

### ► Indication supplémentaire pour la spécialité RITALINE 10 mg comprimé sécable (méthylphénidate)

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

## 03 POSOLOGIE

Cf. RCP pour chacune des spécialités.

<sup>29</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041746744&dateTexte=20200618> [accédé le 18/06/2020]

<sup>30</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?cidTexte=JORFTEXT000041746313&idArticle=JORFARTI000041746321&categorieLien=cid> [accédé le 18/06/2020]



A noter que depuis les précédentes évaluations par la Commission (réévaluation de 2012 ou renouvellements d'inscription si ultérieurs), le RCP des spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) a été modifié le 15 octobre 2019 pour inclure des précisions chez l'adulte dans les rubriques « 4.2. Posologie ». Il est désormais mentionné qu'il peut être approprié de poursuivre le traitement par méthylphénidate chez les adolescents pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement tout en précisant que l'initiation d'un traitement par méthylphénidate chez l'adulte n'est en revanche pas appropriée.

Cette précision est associée également à une mise en garde spécifiant que « **la sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement au-delà de 18 ans.** En cas de réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de continuer ce traitement à l'âge adulte. Le besoin d'un traitement ultérieur chez ces adultes doit être revu régulièrement et fait annuellement ».

En parallèle, les rubriques « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » ont été actualisées avec l'ajout de données d'efficacité clinique et de tolérance chez l'adulte.

Cette possibilité de poursuite de traitement par méthylphénidate chez les adolescents pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement avait déjà été validée pour les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) (variation AMM du 29 février 2012) qui avait été évaluées par la Commission lors de leur renouvellement d'inscription en 2015 (avis CT du 3 juin 2015<sup>31</sup>).

## 04 BESOIN MEDICAL

### 04.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus

La prévalence mondiale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants a été estimée à 5,29 % (IC<sub>95%</sub> [5,01–5,56]) par une synthèse quantitative des études publiées<sup>32,33</sup>. Une grande variabilité de ce pourcentage existe en fonction des critères diagnostiques (CIM-10, DSM-5, CFTMEA...), la méthodologie des études, l'âge des patients et l'évaluateur (parent, enseignant...), entre autres facteurs<sup>34</sup>. Le TDAH est défini principalement par des signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité. Il est le plus souvent associé à d'autres troubles (trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, tics et syndrome de la Tourette)<sup>35</sup>. L'apparition précoce au cours de l'enfance et le caractère persistant et permanent des symptômes et de leur retentissement dans différents contextes de la vie de l'individu sont des critères fondamentaux essentiels au diagnostic. En effet, les critères diagnostiques requièrent que ces symptômes soient observés dans plusieurs environnements (école, maison, activités sportives par exemple), qu'ils persistent au-delà de 6 mois et qu'ils entraînent une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire et de qualité de vie de l'enfant.

Il existe trois sous-types de TDAH :

- le TDAH avec inattention prédominante qui se caractérise principalement par des difficultés à rester attentif, des problèmes d'organisation, une tendance à l'oubli,
- le TDAH avec hyperactivité et impulsivité prédominantes (dont les principaux symptômes sont mouvements incessants des pieds ou des mains, levers et bavardages fréquents en classe),
- le TDAH de type combiné (inattention et une hyperactivité/impulsivité).

<sup>31</sup> Avis de la Commission du 3 juin 2015. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13455\\_CONCERTA\\_LP\\_Avis2\\_PIS\\_RI\\_CT13455.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13455_CONCERTA_LP_Avis2_PIS_RI_CT13455.pdf) [accédé le 11/06/2020]

<sup>32</sup> Polanczyk G et al. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. Am J Psychiatry 2007; 164:942–8

<sup>33</sup> Polanczyk G et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol 2014 ; 43: 434–42

<sup>34</sup> Avis de la Commission du 16 mars 2016. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14615\\_QUASYM\\_LP\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis2\\_CT14615.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14615_QUASYM_LP_PIC_REEV_RI_Avis2_CT14615.pdf) [accédé le 31/03/2020]

<sup>35</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. 2013

Les comorbidités sont fréquentes et retrouvées dans 80% des cas. Le TDAH peut être associé aux comorbidités suivantes :

- troubles spécifiques des apprentissages, dont la dyslexie, la dysgraphie, la dyscalculie, la dyspraxie ;
- troubles oppositionnels avec provocation et troubles des conduites ;
- troubles émotionnels (troubles de l'humeur et troubles anxieux) ;
- troubles bipolaires ;
- comportement à risque (abus de substances psychoactives, mise en danger) ;
- troubles du spectre autistique ;
- déficience intellectuelle (déficience légère), haut potentiel ;
- troubles du sommeil.

### ► Prise en charge

En 2014, la HAS a publié des recommandations nationales de bonne pratique<sup>36</sup> sur la conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Ces recommandations ont pour objectif d'aider les médecins assurant les soins de premier recours et face à un enfant ou un adolescent présentant des signes évocateurs d'un TDAH :

- à mener leur mission de repérage du trouble ;
- à conduire une démarche diagnostique initiale et d'orientation dans le système de soins ;
- à participer au suivi en collaboration avec un médecin spécialiste du trouble, ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH dans un objectif d'aide au diagnostic précoce et à l'orientation vers une prise en charge adaptée.

La prise en charge doit être globale et coordonnée. Elle comprend deux cadres thérapeutiques : la prise en charge des symptômes du TDAH et celle des comorbidités (rééducations spécifiques, intervention auprès de l'école, etc.)<sup>36</sup>. Cette prise en charge multimodale comprend plusieurs types de thérapeutiques à combiner en fonction du patient et associe des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques et médicamenteuses.

En France, un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate peut être instauré chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un diagnostic confirmé de TDAH lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes, et dans le respect de l'AMM.

Le traitement pharmacologique est alors intégré à la stratégie de prise en charge globale<sup>34</sup>. Le méthylphénidate est un psychostimulant dont la structure chimique est apparentée à celle de l'amphétamine. Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration de ce traitement. Le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu. Les effets indésirables les plus fréquents incluent une nervosité, des insomnies et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux, des effets cardiovasculaires.

L'utilisation au long cours du méthylphénidate, n'est pas recommandée ; néanmoins elle est observée. Des interrogations demeurent sur les événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques à long terme<sup>37</sup>. Une surveillance doit être apportée, en particulier en raison des risques d'effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez l'enfant, il existe un risque potentiel de retard de croissance staturo-pondéral. Les risques de mésusage et de dépendance nécessitent également une surveillance particulière.

Une autre spécialité ayant obtenu l'AMM dans le TDAH, la spécialité INTUNIV (guanfacine), a été évaluée par la Commission en 2017<sup>38</sup>, : celle-ci constitue une option de dernier recours, uniquement

<sup>36</sup> HAS. Recommandation de bonne pratique. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Argumentaire scientifique. Décembre 2014. Méthode recommandation pour la pratique clinique.

<sup>37</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé. Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage - Point d'information. Juillet 2013

<sup>38</sup> Avis de la Commission du 17 mai 2017. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15974\\_INTUNIV\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15974.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15974_INTUNIV_PIC_INS_Avis3_CT15974.pdf) [accédé le 31/03/2020]

en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier compte tenu de la quantité d'effet modeste versus placebo et de son profil de tolérance préoccupant à court terme et inconnu à long terme.

Enfin, il est rappelé que la spécialité STRATTERA, à base d'atomoxétine, bien qu'ayant l'AMM dans le traitement du TDAH, n'est pas prise en charge par la solidarité nationale, cette spécialité ayant obtenu un SMR insuffisant octroyé par la Commission en janvier 2011<sup>39</sup>.

## **04.2 Narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans**<sup>40,41,42</sup>

La narcolepsie est une maladie chronique rare affectant la vigilance et la régulation du sommeil, sa prévalence est estimée à environ 1 / 2 800.

Elle est caractérisée par une somnolence diurne excessive associée à des accès irrépessibles de sommeil qui apparaissent généralement à l'adolescence. Les attaques de cataplexie, correspondant à une diminution brutale du tonus musculaire partielle ou générale sans perte de conscience, sont également caractéristiques de cette maladie, et sont présentes chez plus de deux tiers des patients. Plus rarement, la narcolepsie peut être responsable de paralysies du sommeil (impossibilité de parler ou de bouger au réveil ou à l'endormissement), d'hallucinations, de conduites automatiques, de troubles de la mémoire et du sommeil nocturne. L'ensemble de ces symptômes peuvent rendre cette maladie du sujet jeune très invalidante avec un retentissement important sur la qualité de vie.

### **► Prise en charge**

La stratégie thérapeutique de la narcolepsie est essentiellement symptomatique.

Le modafinil (MODIODAL) ayant l'AMM dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie est considéré comme le traitement de première intention de la somnolence diurne et des accès de sommeil. Son efficacité dans la réduction des attaques de cataplexie ne fait en revanche pas l'objet d'un consensus.

Le méthylphénidate (ayant l'AMM) et la dexamphétamine (disponible en ATU nominative) sont des traitements de deuxième intention, en cas d'échec du modafinil ; leur utilisation est toutefois largement limitée en raison de leur profil de tolérance et de par les détournements d'usage dont ils font l'objet.

Le traitement symptomatique des attaques de cataplexie repose sur des antidépresseurs (hors AMM) et l'administration d'oxybate de sodium. Ce dernier est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de la cataplexie, toutefois son profil de tolérance et ses risques importants de détournement et de pharmacodépendance en font un traitement de seconde intention. Enfin, les hypnotiques sont largement utilisés pour améliorer la qualité du sommeil nocturne.

A noter que le pitolisant (spécialité WAKIX) indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été évalué en 2016 par la Commission de la Transparence avec un avis favorable au remboursement mais une place dans la stratégie thérapeutique non définie par rapport aux alternatives disponibles, compte tenu notamment de la non-infériorité non démontrée versus modafinil sur l'hypersomnie diurne et de l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives ou versus comparateur actif sur la cataplexie.

A noter que la spécialité SUNOSI, à base de solriamfetol, a obtenu une AMM le 16 janvier 2020 dans l'indication d'amélioration de l'éveil et de réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) et a été évaluée par la

<sup>39</sup> Avis de la Commission du 19 janvier 2011. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera\\_-\\_ct-8904.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-8904.pdf) [accédé le 19 janvier 2011]

<sup>40</sup> [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences\\_NarcolepsieCataplexie-frPro3637.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_NarcolepsieCataplexie-frPro3637.pdf)

<sup>41</sup> Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol. 2006 ; 13 : 1035-48.

<sup>42</sup> Lopez R, Arnulf I, Drouot X et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? Rev Neurol (Paris). 2017 ; 173 : 8-18.

Commission le 24 juin 2020<sup>43</sup>. La place de SUNOSI (solriamfetol) dans la stratégie thérapeutique a été restreinte par rapport à son AMM comme option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles compte-tenu de son efficacité démontrée versus placebo avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente à court terme, de l'absence de données versus comparateur actif alors que ces comparaisons étaient réalisables et du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique.

## 04.3 Besoin médical dans ces deux indications

**Dans l'indication de TDAH chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, il existe un besoin à disposer de médicaments efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par le méthylphénidate.**

**Dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas d'échec du modafinil, il existe un besoin à disposer de médicaments efficaces, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert.**

## 05 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du méthylphénidate sont :

- pour les 5 spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, MEDIKINET, QUASYM L.P., RITALINE L.P. et RITALINE) : les traitements indiqués 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
- pour la spécialité RITALINE 10 mg comprimé (méthylphénidate) : les traitements indiqués dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

### 05.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules

#### 5.1.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent du méthylphénidate chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un TDAH pour lequel les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

La spécialité INTUNIV, à base de guanfacine, évaluée par la Commission le 17 mai 2017<sup>38</sup>, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car elle dispose d'une AMM chez les patients chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces, correspondant à une ligne ultérieure de traitement après le méthylphénidate.

Pour rappel, la Commission a rendu un avis défavorable à l'inscription au remboursement de la spécialité STRATTERA, à base d'atomoxétine, dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents (avis de la Commission du 19 janvier 2011<sup>39</sup>). L'AMM de cette

<sup>43</sup> Avis de la Commission du 24 juin 2020. Site [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18490\\_SUNOSI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18490\\_EPI675.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18490_SUNOSI_PIC_INS_AvisDef_CT18490_EPI675.pdf) [accédé le 20/07/2020]

spécialité a été abrogée depuis le 14 juin 2012. Ce médicament n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

### **5.1.2 Comparateurs non médicamenteux**

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales sont toujours appliquées.

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

### 5.2.1 Médicaments

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>                   | CPT*<br>identique<br>Oui / Non | Indication                                                                                   | Date de<br>l'avis           | SMR       | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prise en<br>charge<br>Oui / Non |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| XYREM<br>(oxybate de sodium)<br><i>UCB Pharma</i> | Non                            | Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.            | 10/05/2006<br>(Inscription) | Important | XYREM apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau faible (ASMR IV) dans la prise en charge habituelle de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Oui                             |
| WAKIX<br>(pitolisant)<br><i>Bioproject Pharma</i> | Non                            | Wakix est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans catalepsie | 29/06/2016<br>(Inscription) | Modéré    | Prenant en compte :<br>- la non infériorité non démontrée du pitolisant versus modafinil sur la réduction de l'hypersomnie diurne,<br>- l'absence de données versus comparateur actif sur la réduction des attaques de cataplexie,<br>- les inquiétudes sur la tolérance à long terme,<br>- mais le besoin thérapeutique important pour de nouveaux traitements dans cette maladie,<br>la Commission considère que WAKIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. | Oui                             |

\*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que ne disposant pas d'une AMM, les antidépresseurs (principalement la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) sont largement utilisés dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie, notamment en vue de réduire le nombre d'attaques de cataplexie. La dexamphétamine est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France, toutefois l'utilisation des amphétamines et dérivés dans le traitement de la narcolepsie est peu courante en France.

A noter que la spécialité SUNOSI, à base de solriamfetol, a obtenu une AMM le 16 janvier 2020 dans l'indication d'amélioration de l'éveil et de réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) et a été évaluée par la Commission le 24 juin 2020<sup>43</sup>. La place de SUNOSI (solriamfetol) dans la stratégie thérapeutique a été restreinte par rapport à son AMM comme option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles compte-tenu de son efficacité démontrée versus placebo avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente à court terme, de l'absence de données versus comparateur actif alors que ces comparaisons étaient réalisables et du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique. Par conséquent, SUNOSI (solriamfetol) ne se situant pas à la même ligne de traitement que le méthylphénidate (en dernière intention tandis que le méthylphénidate est



un traitement de deuxième ligne dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil), il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

### 5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Dans l'indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes : il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent. Les mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales sont néanmoins poursuivies et constituent un comparateur pertinent.**

**Dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : les médicaments cités dans le tableau sont des comparateurs cliniquement pertinents.**

## 06 INFORMATIONS SUR LES INDICATIONS EVALUEES AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations des laboratoires, les spécialités faisant l'objet de cette réévaluation ont actuellement l'AMM et sont prises en charge dans les indications concernées dans les principaux pays suivants :

- CONCERTA LP (méthylphénidate) : Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Royaume-Uni
- MEDIKINET (méthylphénidate) : Allemagne, Belgique (AMM sans prise en charge), Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni
- QUASYM LP (méthylphénidate) : Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni
- RITALINE/RITALINE LP (méthylphénidate) :
  - o Dans l'indication de TDAH et narcolepsie : Allemagne, Etats-Unis, Pays-Bas, Belgique (avec une indication supplémentaire dans la narcolepsie également pour RITALINE LP ; de même le remboursement dans le TDAH est restreint à la population âgée de 6 ans à 17 ans révolus)
  - o Dans l'indication de TDAH uniquement : Italie (Ritaline 10 mg), Royaume-Uni (Ritaline 10 mg),

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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

Pour les 5 spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, MEDIKINET, QUASYM L.P., RITALINE L.P. et RITALINE)

#### Renouvellements d'inscription de 2015 à 2018

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date des avis (renouvellement d'inscription)</b> | CONCERTA LP : 3 juin 2015<br>MEDIKINET : 12 décembre 2018<br>QUASYM LP : 16 mars 2016<br>RITALINE LP/RITALINE : 12 décembre 2018                                                                                                                                                                                     |
| <b>Indication</b>                                   | 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. [...] |
| <b>SMR (libellé)</b>                                | <b><u>Identique au libellé de la réévaluation de 2012 (cf. tableau ci-dessous)</u></b>                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>        | <b><u>Identique au libellé de la réévaluation de 2012 (cf. ci-dessous).</u></b>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ASMR (libellé)</b>                               | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Réévaluation (et inscription de MEDIKINET) de 2012

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis (motif)</b> | 3 octobre 2012 : <ul style="list-style-type: none"><li>- CONCERTA LP (réévaluation suite à saisine de la DGS)</li><li>- QUASYM LP (réévaluation suite à saisine de la DGS)</li><li>- RITALINE LP/RITALINE (réévaluation suite à saisine de la DGS)</li><li>- MEDIKINET (inscription)</li></ul>                       |
| <b>Indication</b>             | 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. [...] |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SMR (libellé)</b>                         | <p><u>Important</u> dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus <b><u>lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.</u></b></p> <p>La Commission réitère 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.</p> <p>La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à court et à long terme, particulièrement par ceux liés à sa structure amphétaminique.</p> |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | <p><u>CONCERTA LP, QUASYM LP, RITALINE/RITALINE LP (réévaluation)</u> : Sans objet.</p> <p><u>MEDIKINET (inscription)</u> : Les spécialités MEDIKINET comprimé à libération immédiate et gélule à libération modifiée n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## **Précédents avis RITALINE/RITALINE LP**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis (motif)</b>                | 16 mars 2005 : RITALINE LP, gélule à libération prolongée (inscription)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Indication</b>                            | Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité chez l'enfant (THADA) de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.                                                                                                                                   |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | <u>Important.</u>                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | 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. |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | Pas d'ASMR par rapport aux présentations en flacons de 30 gélules dans le trouble déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge.                                                                  |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis (motif)</b>                        | 14 janvier 2004 : RITALINE LP, gélule (inscription)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Indication</b>                                    | Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité chez l'enfant (THADA) de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>SMR (libellé)</b>                                 | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>         | 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.                                                                                                                                                                                            |
| <b>ASMR (libellé)</b>                                | « ASMR IV (mineure) en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate dans le trouble déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans sans limite supérieure d'âge. 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. » |
| <b>Date des avis de renouvellement d'inscription</b> | 12 juin 2002 : RITALINE 10 mg, comprimé<br>1999 : RITALINE 10 mg, comprimé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Indication</b>                                    | Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité chez l'enfant (THADA) de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>SMR (libellé)</b>                                 | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>         | « La prescription s'adresse préférentiellement aux enfants en début de scolarité pour lesquelles les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux. »                                                                                                                                                                   |
| <b>ASMR (libellé)</b>                                | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date des avis (motif)</b>                 | 8 et 22 novembre 1995 : RITALINE10 mg, comprimé (inscription)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Indication</b>                            | Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | [...] « La prescription s'adresse préférentiellement aux enfants en début de scolarité pour lesquelles les seules mesures correctives s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux. »                                                                                                                                                       |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | « L'absence d'alternative thérapeutiques validées et la nécessité de traiter les enfants, afin de ne pas compromettre leur capacité d'acquisition et dans le but de ne pas voir se développer une personnalité antisociale, conduisent à proposer une amélioration du service médical rendu (ASMR) de type II (importante) en termes d'efficacité, malgré certaines incertitudes en terme de tolérance à long terme. » |

## ■ Précédents avis CONCERTA LP

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date des avis (motif)</b>                 | 18 février 2009 : CONCERTA LP (renouvellement d'inscription)                                                                                                                                                                                                |
| <b>Indication</b>                            | Concerta LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (THADA) chez l'enfant (de plus de 6 ans) et l'adolescent lorsque les mesures correctrices seules s'avèrent insuffisantes [...] |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | Important                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date des avis (motif)</b>                 | 16 juillet et 29 octobre 2003 : CONCERTA LP (inscription)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Indication</b>                            | Concerta LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (THADA) chez l'enfant (de plus de 6 ans) et l'adolescent lorsque les mesures correctrices seules s'avèrent insuffisantes [...]                                                                                                                                        |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | 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. [...]<br>Le traitement doit être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient. |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | 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.                                                                                                                                                                                                                |

## ■ Précédent avis QUASYM LP

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date des avis (motif)</b>                 | 10 mars 2010 : QUASYM LP (inscription)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Indication</b>                            | Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. [...] |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | La prise en charge du TDAH est globale. Le traitement médicamenteux de référence (et le seul autorisé en France à ce jour) est le méthylphénidate. Il s'agit d'un traitement de seconde intention. [...]                                                                                                                                                                     |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | Les spécialités QUASYM LP 10 mg, 20 mg et 30 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée..                                                                                                                                                         |

## 07.2 Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé (méthylphénidate) uniquement

|                                                       |                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dates des avis de renouvellement d'inscription</b> | 12 décembre 2018<br>3 octobre 2012<br>12 juin 2002                                                                 |
| <b>Indication</b>                                     | Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. |
| <b>SMR (libellé)</b>                                  | <u>Important</u>                                                                                                   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>          | Cette spécialité est un médicament de deuxième intention en cas d'inefficacité du modafinil.                       |
| <b>ASMR (libellé)</b>                                 | Sans objet.                                                                                                        |

|                                              |                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date de l'avis (motif)</b>                | 10 et 24 mai 2000 (extension d'indication)                                                                                                                                                         |
| <b>Indication</b>                            | Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.                                                                                 |
| <b>SMR (libellé)</b>                         | <u>Important</u>                                                                                                                                                                                   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | Cette spécialité est un médicament de deuxième intention en cas d'inefficacité du modafinil.                                                                                                       |
| <b>ASMR (libellé)</b>                        | Cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie en tant que traitement de deuxième intention. |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La présentation des données disponibles est développée de la façon suivante :

- **« Rubrique 08.1 » : un rappel des données d'efficacité du méthylphénidate**
  - o dans l'indication de TDAH : rappel des données de la réévaluation de 2012, et
  - o dans l'indication de narcolepsie, avec ou sans cataplexie : rappel des données de l'avis d'extension d'indication de RITALINE 10 mg, comprimé (méthylphénidate) de 2000 et des renouvellements d'inscription ultérieurs
- **« Rubrique 08.2 » : une analyse des nouvelles données d'efficacité du méthylphénidate fournies par les laboratoires et recueillies par la HAS dans le cadre de cette réévaluation.**

A noter que les laboratoires ont uniquement transmis des données d'efficacité dans l'indication de TDAH ; aucune donnée dans l'indication de narcolepsie, avec ou sans cataplexie, n'a été fournie pour la spécialité RITALINE (méthylphénidate).
- **« Rubrique 08.3 » : la description des données de tolérance du méthylphénidate rapportées par l'ANSM et par les laboratoires ;**
- **« Rubrique 08.4 » : la description des données d'utilisation du méthylphénidate en France rapportées par l'ANSM et complétées par une extraction réalisée par la HAS.**

### 08.1 Rappel des données d'efficacité du méthylphénidate

#### 8.1.1 Indication commune dans le TDAH (avis de réévaluation du 3 octobre 2012)

Les données d'efficacité ont reposé sur les résultats d'une méta-analyse réalisée par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2009<sup>44</sup> et de l'étude « Multimodal Treatment for ADHD » (MTA) randomisée menée aux Etats-Unis chez 579 enfants atteints de TDAH.

##### ► Méta-analyse du NICE, 2009

« En 2009, le NICE a effectué une revue des données comparant :

- a) L'efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant,
- b) L'efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale).

Le NICE a également comparé :

- c) l'efficacité d'un traitement combiné versus une prise en charge psychosociale seule,
  - d) l'efficacité d'un traitement psychostimulant seul versus une prise en charge psychosociale seule.
- Ces deux analyses reposent principalement sur les résultats de l'étude MTA présentée ci-après.

##### a) Efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant

Quatorze études (1 660 enfants) comparant l'effet du méthylphénidate au placebo (13 études) ou à l'absence de traitement psychostimulant (1 étude) chez des enfants de plus de 5 ans atteints de TDAH ont été incluses.

La durée de suivi des études était comprise entre 3 semaines et 3 mois. Les critères d'évaluation du TDAH étaient l'amélioration des symptômes du TDAH, les troubles du comportement, l'amélioration clinique globale. De façon générale, il a été observé une diminution plus importante des symptômes du TDAH, des troubles du comportement et de l'amélioration clinique globale avec le méthylphénidate par rapport au placebo. Cependant, la grande diversité des échelles utilisées rend l'interprétation des résultats difficile (cf. tableau des résultats en annexe 3).

<sup>44</sup> National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009



**b) Efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale)**

Sept études incluant 544 enfants entre 5 et 12 ans atteints de TDAH ont été prises en compte. La durée des études était comprise entre 8 semaines et 2 ans.

L'efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul a été comparable sur les symptômes du TDAH, l'état émotionnel et l'efficacité personnelle (« self efficacy »). Une différence en faveur du traitement combiné a été observée sur l'évaluation par les parents du trouble du comportement à la fin du traitement (3 études ;  $n = 378$  ; standardised mean difference [SMD] - 0,21 IC<sub>95</sub> % [-0,41 à - 0,01]). »

**► ETUDE MTA, débuté en 1999**

**a. Méthodologie**

« L'étude « Multimodal Treatment for ADHD » est une étude randomisée menée aux Etats-Unis et financée par l'Institut américain de santé mentale (National Institute of Mental Health - NIMH) et ayant évalué 579 enfants de 7 à 10 ans atteints de TDAH sur une période de 14 mois. Les enfants ont été randomisés dans quatre groupes :

- traitement par méthylphénidate en première intention ou un autre psychostimulant ( $n = 144$ ),
- thérapie comportementale à composante multiple ( $n = 144$ ),
- association de ces deux traitements ( $n = 145$ ),
- prestations habituelles de soins (groupe contrôle) ( $n = 146$ ).

Les critères d'évaluation étaient les symptômes du TDAH, les comportements oppositionnels ou agressifs, la détérioration fonctionnelle générale, l'anxiété et la dépression, les aptitudes sociales appréciées par l'enseignant, la relation parent-enfant et les performances de lecture.

La dose optimale de méthylphénidate était recherchée sur une période de 28 jours. Les enfants recevaient en double aveugle selon un ordre aléatoire quatre doses de méthylphénidate (5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg) ou un placebo.

La dose de méthylphénidate pour la suite de l'étude était définie après évaluation de la réponse aux quatre doses de méthylphénidate et au placebo par les parents et les enseignants. Lorsque le méthylphénidate n'était pas jugé satisfaisant, d'autres traitements pharmacologiques étaient testés en ouvert (dextroamphétamine, permoline, imipramine).

Cette phase de titration s'est déroulée avec succès pour 256 des 289 enfants traités pharmacologiquement (144 dans le groupe traitement pharmacologique seul et 145 dans le groupe traitement combiné). Parmi eux, 198 ont été traités par méthylphénidate, 26 par la dextroamphétamine et 32 par placebo en raison de la réponse satisfaisante au placebo.

Après la clôture de l'étude initiale de 14 mois, les familles avaient le choix du traitement qu'elles désiraient poursuivre.

Des données observationnelles ont été recueillies à 24 mois, 36 mois et 8 ans.

**b. Résultats**

**- Résultats à 14 mois<sup>45</sup>**

A 14 mois, une diminution des symptômes a été observée dans les quatre groupes de traitement. Cependant, le traitement par méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, a été plus efficace sur les principaux symptômes de TDAH que les prestations habituelles de soins ou la thérapie comportementale.

Le traitement combiné a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture). Il n'a été pas observé de différence d'efficacité entre le groupe traité par méthylphénidate seul et le groupe recevant le traitement combiné (méthylphénidate + thérapie comportementale).

<sup>45</sup> MTA Co-operative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry 1999; 56: 1073-86.

- Données observationnelles à 24, 36 mois et 8 ans<sup>46, 47, 48</sup>

Les données observationnelles issues de l'étude MTA représentent une source d'information importante sur l'évolution d'enfants atteints de TDAH dans l'enfance. L'évolution des groupes de traitement a été comparée à 24 mois, 36 mois et 8 ans. Cette comparaison est basée sur les traitements attribués au moment de la randomisation et ne tient pas compte du traitement suivi par les enfants à l'issue de la phase initiale de 14 mois.

A 24 mois, 540 (93 %) enfants ont été évalués et il a été observé une persistance de la supériorité du traitement pharmacologique associé ou non à une thérapie comportementale par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sur les symptômes du TDAH.

A 36 mois, 485 (84 %) enfants de 10 à 13 ans ont été évalués. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les quatre groupes.

A 8 ans, 436 (75 %) enfants et adolescents ont été évalués. De même que lors de l'analyse à 36 mois, il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur les variables analysées, notamment les résultats scolaires, les cas de détention policière et les hospitalisations psychiatriques. »

### **8.1.2 Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil pour la spécialité RITALINE 10 mg comprimé (avis d'extension d'indication du 10 et 24 mai 2000 et renouvellements d'inscription ultérieurs)**

Lors de l'évaluation de cette extension d'indication en 2000 par la Commission, l'efficacité du méthylphénidate a été évaluée au cours de 5 études en ouvert<sup>49,50,51,52,53,54,55</sup> dont une seule comparative, réalisées chez un faible nombre de patients (au total 210 patients). Le méthylphénidate a permis :

- d'améliorer les symptômes sur le sommeil diurne ou la somnolence (81 à 90 % de répondeurs avec une amélioration d'au moins 50% des symptômes sur un total de 191 patients parmi les 3 études concernées)<sup>49,50,51</sup>
- de diminuer la sévérité ou la fréquence des attaques de cataplexie dans environ la moitié des cas (40 à 61%)<sup>49,50,51</sup> ; à noter que ces résultats ont porté sur de très faibles effectifs de patients (n=13, 27 et 20 patients atteints de cataplexie respectivement dans chaque étude)
- de prolonger le délai d'endormissement au test électrophysiologique du maintien volontaire de l'éveil (MWT) avec une augmentation moyenne de 3,6 à 5,2 minutes chez des patients narcoleptiques ayant 10,5±6 à 12,8±7 minutes à l'inclusion jusqu'à 14,3±7 à 18,0±4 minutes sous traitement (à titre indicatif les valeurs des groupes contrôles sous placebo sans trouble du sommeil concernés étaient de 18,9 ±2 minutes à l'inclusion jusqu'à 17,6±4 minutes)<sup>52,53,54,55</sup> ; à noter que ces résultats ont porté sur de très faibles effectifs de patients (n=6 et n=13 patients sous méthylphénidate respectivement dans chaque étude concernée)

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été évaluée dans cette indication lors des renouvellements d'inscriptions ultérieurs respectifs en 2002, 2012 et 2018.

<sup>46</sup> MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry 2004; 56: 1088-96.

<sup>47</sup> Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007; 46: 989-1002.

<sup>48</sup> Molina B. et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009 ;48 : 484-500.

<sup>49</sup> Daly DD, Yoss RE. The treatment of narcolepsy with methyl phenylpiperidylacetate: A preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1956; 31 : 620-5

<sup>50</sup> Yoss RE, Daly D. Treatment of narcolepsy with ritalin. Neurology. 1959 ; 9 :171-3.

<sup>51</sup> Honda Y, Hishikawa Y, Takahashi Y. Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin). Curr Ther Res 1979; 25 : 288-98

<sup>52</sup> Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R et al. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. Sleep. 1986 ; 9 : 260-4.

<sup>53</sup> Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M et al. Narcolepsy. J Clin Neurophysiol. 1990 ; 7 :93-118.

<sup>54</sup> Mitler MM, Hajdukovic R. Relative Efficacy of Drugs for the Treatment of Sleepiness in Narcolepsy. Sleep. ; 14 : 218-20.

<sup>55</sup> Mitler MM. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. Sleep. 1994 ; 17 : S103-6.

## 08.2 Nouvelles données d'efficacité dans le cadre de la réévaluation faisant l'objet de cet avis

Dans le cadre de cette réévaluation, les laboratoires concernés ont été sollicités afin de fournir toute donnée pertinente depuis la précédente réévaluation par la Commission de 2012 ou renouvellement d'inscription si ultérieur.

Les données d'efficacité fournies pour les 5 spécialités concernées sont toutes issues de la littérature et ont toutes concernées l'indication de TDAH.

Aucune donnée d'efficacité dans l'indication de narcolepsie, avec ou sans cataplexie, n'a été fournie.

En parallèle des données transmises par les laboratoires, une recherche documentaire a été également réalisée par la HAS.

Les méta-analyses d'études cliniques randomisées ou non, revues systématiques de la littérature et recommandations ainsi que les études cliniques (contrôlées ou non et randomisées ou non) et les études observationnelles ayant évalué l'efficacité du méthylphénidate dans l'indication de TDAH chez l'enfant et l'adolescent et dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte publiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 (année de la précédente réévaluation par la Commission) et le 10 avril 2020 ont été recherchées dans les sources suivantes :

- la base de données Embase/Medline ;
- la Cochrane Library ;

Une actualisation de l'extraction a été réalisée à la date du 4 mai 2020 pour les méta-analyses, revues systématiques de la littérature et recommandations ainsi que les études cliniques comparatives randomisées ou non dans l'indication de TDAH.

En parallèle, une veille sur le sujet a été menée jusqu'à fin mai 2020.

La méthodologie de cette recherche est présentée en annexe 4.

## 8.2.1 Nouvelles données d'efficacité fournies par les laboratoires dans l'indication de TDAH

**Au total, 24 publications<sup>56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79</sup> ont été fournies par les laboratoires, toutes dans l'indication de TDAH chez l'enfant et l'adolescent.**

<sup>56</sup> Storebø OJ. et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Issue 11. Art. No.: CD009885

<sup>57</sup> Beery SH, Quay HC, Pelham WE Jr et al. Differential Response to Methylphenidate in Inattentive and Combined Subtype ADHD. *J Atten Disord.* 2017 ; 21 : 62-70

<sup>58</sup> Su Y, Yang L, Stein MA et al. Osmotic Release Oral System Methylphenidate Versus Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Chinese Youth: 8-Week Comparative Efficacy and 1-Year Follow-Up. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016 ; 26 : 362-71

<sup>59</sup> Shang CY, Pan YL, Lin HY et al. An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 ; 25 : 566-73

<sup>60</sup> Bédard AC, Stein MA, Halperin JM et al. Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015 ; 56 :40-8.

<sup>61</sup> Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W et al. A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014 ; 24 :190-200

<sup>62</sup> Froehlich TE, Antonini TN, Brinkman WB et al. Mediators of methylphenidate effects on math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2014 ; 35 : 100-7

<sup>63</sup> Williamson D, Murray DW, Damaraju CV et al. Methylphenidate in children with ADHD with or without learning disability. *J Atten Disord.* 2014 ; 18 : 95-104.

<sup>64</sup> Stuhec M, Munda B, Svab V et al. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord.* 2015 ; 178 :149-59.

<sup>65</sup> Katzman MA, Sternat T. A review of OROS methylphenidate (Concerta®) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2014 ; 28 : 1005-33.

<sup>66</sup> Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry.* 2013 ; 13:237

<sup>67</sup> Matthijsen AM, Dietrich A, Bierens M et al. Continued Benefits of Methylphenidate in ADHD After 2 Years in Clinical Practice: A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study. *Am J Psychiatry.* 2019 ; 176 : 754-62.

<sup>68</sup> Childress AC, Cutler AJ, Marraffino A et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Evaluation of Safety and Efficacy Throughout the Day and Across Settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020 ; 30 :2-14

<sup>69</sup> Shih HH, Shang CY, Gau SS et al. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Emotional and Behavioral Problems in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 ; 29 :9-19

<sup>70</sup> Shem-Tov S, Chodick G, Weitzman D et al. The Association Between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Injuries, and Methylphenidate. *Glob Pediatr Health.* 2019 ; 6:2333794X19845920

<sup>71</sup> Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018 ; 5 : 727-38

<sup>72</sup> Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 2017 ; 12 :e0180355.

<sup>73</sup> Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 11:CD011144.

<sup>74</sup> Liu H, Feng W, Zhang D et al. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 ; 28 : 1283-93

<sup>75</sup> Maia CR, Cortese S, Caye A et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD. *J Atten Disord.* 2017 ; 21 : 3-13

<sup>76</sup> Pozzi M, Carnovale C, Peeters GGAM et al. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018 ; 238 :161-78.

<sup>77</sup> Kortekaas-Rijlaarsdam AF, Luman M, Sonuga-Barke E et al. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 ; 28 : 155-64.

<sup>78</sup> Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y et al. [The effect of methylphenidate on appetite and weight]. *Encephale.* 2017 ; 43 : 577-81.

<sup>79</sup> Auvin S. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with epilepsy. *Rev Neurol (Paris).* 2019 ; 175 : 141-3

### Trois publications ont été retenues :

- **une méta-analyse issue de la *Cochrane Collaboration* (Storebo et al. 2015<sup>56</sup>)** ayant été précédemment évaluée par la Commission dans les avis de renouvellements d'inscription respectifs des spécialités QUASYM du 16 mars 2016<sup>80</sup> et RITALINE/RITALINE LP du 12 décembre 2018<sup>81</sup>. Pour rappel, il s'agissait d'une méta-analyse d'essais comparatifs et randomisés dont l'objectif a été d'évaluer les avantages et inconvénients du traitement par méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TDAH, majoritairement sans retard cognitif (QI>70).
- **une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés en double-aveugle (Cortese S et al. 2018<sup>71</sup>)** ayant comparé l'efficacité et la tolérance des différents traitements oraux (dont le méthylphénidate) indiqués dans le TDAH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.
- **une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés (Catala-Lopez F et al. 2017<sup>72</sup>)** ayant comparé l'efficacité et la tolérance des traitements pharmacologiques (dont le méthylphénidate) et non pharmacologiques du TDAH chez l'enfant et l'adolescent.

Les 21 autres publications n'ont pas été retenues compte tenu de leur faible niveau de preuve au regard des données groupées disponibles et retenues :

- étude monocentrique ayant évalué 63 patients sur une courte durée de suivi (8 semaines)<sup>57</sup>
- étude ayant comparé le méthylphénidate par rapport à une spécialité non disponible en France<sup>58,59,60,69</sup>
- étude en ouvert réalisée dans la population asiatique, limitant la transposabilité des données<sup>58,59,69</sup>
- étude dont l'analyse principale n'a pas porté sur le méthylphénidate<sup>61</sup>
- étude ayant évalué des critères de jugement non spécifiques du TDAH à court terme<sup>62</sup>
- étude post-hoc, non prévue au protocole<sup>63</sup>
- méta-analyse<sup>64</sup> ayant comparé l'efficacité et l'acceptabilité des traitements pharmacologiques (dont le méthylphénidate) du TDAH chez l'enfant et l'adolescent avec une sélection d'études réalisées sur une période restreinte (2 semaines à 3 mois au maximum)
- revue de la littérature (sans précision de la méthodologie employée) à visée descriptive<sup>65,78</sup>
- revue systématique de la littérature ayant comparé l'efficacité de différentes formulations galéniques de méthylphénidate à longue durée d'action entre elles<sup>66</sup>
- étude ayant évalué une formulation pharmaceutique de méthylphénidate non disponible en France<sup>67,68</sup>
- étude rétrospective sur base de donnée étrangère, limitant la transposabilité<sup>70</sup>
- méta-analyse ayant évalué une population ne correspondant pas à l'AMM du méthylphénidate<sup>73</sup>
- méta-analyse d'études observationnelles avec un objectif d'évaluation de la tolérance du méthylphénidate et dont les études incluses ont porté sur des faibles durées de traitement (4 études en pédiatrie dont 2 de durée médiane de moins de 7 mois et 1 étude de durée inconnue)<sup>74</sup>
- méta-analyse avec un objectif d'évaluation de la tolérance du méthylphénidate ayant rapporté des résultats cohérents avec le profil déjà connu du méthylphénidate<sup>76</sup>
- méta-analyse présentant de multiples limites méthodologiques (faible nombre d'essais comparatifs randomisés, absence de critère de jugement principal défini, absence d'évaluation du risque de biais ...) <sup>75</sup> ;
- méta-analyse ayant évalué l'efficacité du méthylphénidate sur les performances académiques, sans critère de jugement principal défini et ayant porté sur des études de courte durée principalement (entre 1 et 7 jours)<sup>77</sup>
- article à visée descriptive de la stratégie thérapeutique de traitement du TDAH spécifiquement chez les patients pédiatriques atteints d'épilepsie<sup>79</sup>

<sup>80</sup> Avis de la Commission du 16 mars 2016. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14615\\_QUASYM\\_LP\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis2\\_CT14615.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14615_QUASYM_LP_PIC_REEV_RI_Avis2_CT14615.pdf) [accédé le 27/04/2020]

<sup>81</sup> Avis de la Commission du 12 décembre 2018. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15875\\_RITALINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15875.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15875_RITALINE_PIS_RI_Avis2_CT15875.pdf) [accédé le 27/04/2020]



### 8.2.1.1 Storebo et al. 2015 (méta-analyse issue de la Cochrane)<sup>56</sup>

#### ► Méthodes

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.

L'objectif a été d'évaluer les avantages et inconvénients du traitement par méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TDAH. Les études étaient éligibles seulement si au moins 75% des participants avaient un QI d'au moins 70 (*i.e.* les patients avec un retard cognitif n'ont pas été inclus).

Les données quantitatives ont été synthétisées par des modèles à effet fixe et également à effet aléatoire. La méthode de la variance inverse a été utilisée afin de pondérer les résultats en fonction de la précision des estimations individuelles (*i.e.* les résultats les plus précis ont davantage de poids)<sup>82</sup>. Le risque individuel de biais a été évalué par les auteurs et ceci a été également pris en compte dans la pondération des études.

Le critère de jugement principal a été l'amélioration des symptômes du TDAH évalués selon la cotation des enseignants.

#### ► Caractéristiques des études et des patients

Ont été inclus 185 essais comparatifs randomisés, dont 38 avaient un schéma en groupes parallèles, 147 en cross-over et 1 avait les deux schémas. La plupart des études en groupes parallèles (34) et la quasi-totalité des études en cross-over avaient prévu un suivi de courte durée (< 6 mois). La majorité des essais ont comparé le méthylphénidate au placebo (175 essais) et 10 essais ont comparé le méthylphénidate à l'absence d'intervention. La majorité des essais avaient inclus des patients états-unis (124) et moins d'une vingtaine des patients européens. Aucune des études n'a été conduite en France.

Des participants des deux sexes ont été inclus avec une prépondérance d'hommes (ratio 5:1). La répartition des âges était de 3-18 ans dans la plupart des études. La durée du traitement par méthylphénidate était de 1 à 425 jours avec une moyenne de 75 jours dans les études à groupes parallèles. Le médicament a été comparé au placebo (175 essais) ou à l'absence d'intervention (10 essais).

D'après l'évaluation des auteurs, les études incluses avaient un risque de biais élevé. Ils soulignent le manque de données de suivi au-delà de six mois. Il faut noter que dans environ un tiers des essais, les enfants non répondeurs ou intolérants au méthylphénidate, ou bien les enfants répondeurs au placebo n'étaient pas éligibles.

#### ► Résultats du critère de jugement principal (essais en groupes parallèles et première période des essais en cross-over)

Le méthylphénidate a amélioré les symptômes du TDAH selon la cotation des enseignants par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence d'intervention) : différence moyenne standardisée (SMD) = -0,77, IC<sub>95%</sub> [-0,90 ; -0,64] I<sup>2</sup> = 37% ; 19 essais, 1698 participants. Ceci correspondait à une différence moyenne (DM) de -9,6 points IC<sub>95%</sub> [-13,75 ; -6,39] dans l'échelle ADHD-RS<sup>83</sup>. Le niveau de preuve a été considéré comme très faible pour ce critère de jugement notamment en raison du risque de biais et de l'hétérogénéité des résultats des études incluses.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole de la méta-analyse ont suggéré la présence de facteurs associés à la variabilité inter-étude de l'effet du traitement :

- Le type d'échelle utilisée pour la mesure des symptômes du TDAH
- Le fait que le patient soit naïf ou non au traitement par méthylphénidate
- La durée du traitement (les essais à long terme produisant des estimations inférieures de la taille de l'effet).

<sup>82</sup> A noter que beaucoup d'études incluses avaient des petits effectifs ce qui peut également biaiser les résultats (surestimation de l'efficacité) malgré l'utilisation de la méthode de variance inversée.

<sup>83</sup> L'Attention Deficit with Hyperactivity Rating Scale IV (ADHD-RS) est un outil très commun dans l'évaluation des symptômes du TDAH. Les 18 items de l'ADHD-RS sont cotés sur une échelle de 4 points. La différence minimale cliniquement importante est en moyenne de 6,6 points lorsqu'on compare plusieurs traitements *i.e.* la plus petite différence ou variation dans le score que les patients percevraient comme une amélioration réelle. Ce seuil augmente avec la sévérité de la symptomatologie, allant de 7,7 à 5,2.



### ► Résultats des critères de jugement secondaires

L'analyse des critères secondaires suggère avec le méthylphénidate par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence d'intervention) :

- une diminution de la sévérité des symptômes évalués par un évaluateur indépendant : -8,0 points ; IC<sub>95%</sub> [-5,8 ; -12,5] ;
- une diminution de la sévérité des symptômes évalués par les parents : - -8,2 points ; IC<sub>95%</sub> [-6,0 ; -12,9] ;
- une amélioration du comportement général évalué par l'enseignant (SMD=-0,87, IC<sub>95%</sub> [-1,04 ; -0,71] sur 5 essais avec 668 participants, mais le niveau de preuve était de très faible qualité) ;
- une amélioration de la qualité de vie évaluée par les parents La méta-analyse de 3 essais randomisés a produit une estimation de la taille de l'effet de 8,0 points (IC<sub>95%</sub> [5,49-10,46]) pour ce critère de jugement. Un changement de sept points dans le *Child Health Questionnaire* (CHQ; 0 à 100 points) est considéré comme le seuil de pertinence clinique.

#### 8.2.1.2 Cortese et al. 2018<sup>71</sup>

### ► Méthodes

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés en double-aveugle publiés et non publiés. L'objectif principal a été de comparer l'efficacité et la tolérance de 7 traitements oraux (dont le méthylphénidate) indiqués dans le TDAH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte entre eux ou par rapport au placebo. Ont été incluses uniquement les études d'une durée minimale d'une semaine. Aucune restriction de la sélection des études selon le sous-type de TDAH, le quotient intellectuel ou les comorbidités en plus du diagnostic de TDAH n'a été réalisée.

Le critère de jugement principal évalué a été la variation de l'échelle de sévérité des symptômes du TDAH basée sur l'évaluation de l'enseignant et du clinicien à des délais différents (12 semaines, 26 semaines et 52 semaines).

### ► Caractéristiques des études et des patients

Au total, 133 études ont été incluses parmi lesquelles 81 chez l'enfant et l'adolescent, 51 chez l'adulte et 1 chez les deux populations. Au total, 14 346 enfants et adolescents et 10 296 adultes ont été inclus.

Concernant l'évaluation spécifique du méthylphénidate versus placebo :

- 9 études ont été incluses dans l'analyse pour l'évaluation du critère de jugement principal par les cliniciens ;
- 5 études ont été incluses dans l'analyse pour l'évaluation du critère de jugement principal par les enseignants ;

Le nombre de patients pour chaque analyse n'a pas été précisé.

### ► Résultats du critère de jugement principal

En termes de résultats, l'analyse de l'efficacité à 12 semaines a été évaluée :

- selon la cotation par les cliniciens : il a été suggéré une amélioration des symptômes du TDAH sous méthylphénidate par rapport au placebo : différence moyenne standardisé (SMD) = -0,78, IC<sub>95%</sub> [-0,93 ; -0,62] ; données issues de 9 études I<sup>2</sup> =45,4 %; nombre de patients non précisé. Le niveau de preuve a été qualifié de « modéré » notamment en raison des limites des études.
- selon la cotation par les enseignants : il a été suggéré une amélioration des symptômes du TDAH sous méthylphénidate par rapport au placebo : différence moyenne standardisé (SMD) = -0,82, IC<sub>95%</sub> [-1,16 ; -0,48] ; données issues de 5 études I<sup>2</sup> =33,4%; nombre de patients non précisé. Le niveau de preuve a été qualifié de « faible » notamment en raison des limites des études et de l'hétérogénéité.

Les données d'efficacité à 26 et 52 semaines ont été insuffisantes pour réaliser l'analyse.

#### 8.2.1.3 Catala-Lopez F. et al. 2017<sup>72</sup>

### ► Méthodes

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés publiés et non publiés. L'objectif principal a été de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements pharmacologiques (dont le méthylphénidate) et non pharmacologiques du TDAH chez l'enfant et l'adolescent. Ont été incluses

uniquement les études avec un minimum de 3 semaines de suivi. Les études ayant inclus des patients présentant des comorbidités en plus du diagnostic de TDAH ont également été incluses. Le critère de jugement principal évalué a été la réponse au traitement (correspondant au pourcentage de patients présentant une amélioration des symptômes du TDAH ou sur le fonctionnement global sur des échelles standardisées (i.e. amélioration « très améliorée » ou « fortement améliorée » sur l'échelle CGI-I<sup>84</sup> ou une réduction d'au moins 25% du score à l'inclusion sur l'échelle ADHD-RS)) et l'acceptabilité.

#### ► **Caractéristiques des études et des patients**

Au total, 190 études ont été incluses avec un total de 26 114 patients randomisés. La durée moyenne de suivi des études a été de 12 semaines [min-max : 3-96].

Concernant l'évaluation spécifique du méthylphénidate versus placebo sur le critère de jugement principal de réponse au traitement, 20 études (incluant 3161 patients) ont été incluses dans l'analyse pour l'évaluation du critère de jugement principal.

#### ► **Résultats du critère de jugement principal**

En termes de résultats, il a été suggéré une amélioration du taux de répondeurs sous méthylphénidate par rapport au placebo : OR : 5,26 [4,09–6,82] ;  $I^2 = 33,7\%$  pour les 20 études incluses ; le niveau de preuve a été qualifié de « faible » notamment en raison du risque de biais élevé ou non défini (pour cause d'informations manquantes) des études.

### **8.2.2 Nouvelles données d'efficacité issues de la recherche documentaire complémentaire réalisée par la HAS**

En parallèle des données transmises par les laboratoires, une recherche documentaire complémentaire a été réalisée par la HAS.

Les méta-analyses d'études cliniques randomisées ou non, revues systématiques de la littérature et recommandations ainsi que les études cliniques (contrôlées ou non et randomisées ou non) et les études observationnelles ayant évalué l'efficacité du méthylphénidate dans l'indication de TDAH chez l'enfant et l'adolescent et dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte publiées entre le 1<sup>er</sup> octobre 2012 (année de la précédente réévaluation par la Commission) et le 14 janvier 2020 ont été recherchées dans les sources suivantes :

- la base de données Embase/Medline ;
- la Cochrane Library ;

Une actualisation de l'extraction a été réalisée à la date du 4 mai 2020 pour les méta-analyses, revues systématiques de la littérature et recommandations ainsi que les études cliniques contrôlées randomisées ou non dans l'indication de TDAH.

En parallèle, une veille sur le sujet a été menée jusqu'à fin mai 2020.

La méthode de sélection des publications selon l'indication concernée est présentée en annexe 4.

#### ► **Indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules**

Au total, 509 résultats ont été identifiés dans l'indication de TDAH à l'issue de la recherche documentaire. Après suppression des références en doublon, 381 résultats ont été identifiés.

Les études pertinentes ont ensuite été sélectionnées selon la méthodologie détaillée ci-dessous.

Dans un premier temps, ont été exclus des résultats :

- les publications déjà transmises par les laboratoires (n=18)
- les abstracts (n=54)
- les lettres/commentaires d'auteurs/retraits de publications (n=10)

---

<sup>84</sup> L'échelle d'amélioration globale CGI-I « *Clinical Global Impression* » permet une évaluation par le clinicien de l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement par rapport à l'état initial. Elle est cotée de 1 à 7 avec les paliers suivants : 1 (fortement améliorée), 2 (très améliorée), 3 (légèrement améliorée), 4 (inchangée), 5 (légèrement aggravée), 6 (très aggravée) à 7 (fortement aggravée).

Dans un second temps, les résumés sélectionnés (n= 299) ont été analysés afin de conserver les études pertinentes à l'analyse de l'efficacité du méthylphénidate dans l'indication concernée. Ont été exclus des résultats selon les trois critères suivants par ordre séquentiel :

- selon le traitement évalué (n=88 résultats exclus) : évaluation ne portant pas sur le méthylphénidate, évaluation portant sur une formulation de méthylphénidate non disponible en France, comparaison de plusieurs formes de méthylphénidate entre elles, comparaison versus comparateur non disponible en France ou non pertinent ;
- selon le type d'étude de faible niveau de preuve ou ne portant pas sur l'efficacité du méthylphénidate (n=155 résultats exclus) : études observationnelles à l'étranger/sur base de données étrangères/études cas-témoins/séries de cas, études de pharmacocinétique/pharmacodynamie/pharmacogénétique/imagerie/recherche de dose/dose-réponse, études de tolérance/mésusage/utilisation, études portant sur une indication/population hors AMM, études chez l'animal, études prédictives, articles à visée descriptive, article résumé d'études, études d'évaluation d'échelles cliniques/méthode de mesure, études pilote, revue portant sur des traitements autorisés à l'étranger, revue portant sur une littérature étrangère restreinte, études économiques, protocoles d'étude
- selon la méthodologie de l'étude de faible niveau de preuve (n=51 résultats exclus) : études/analyses post-hoc non prévues au protocole, études non randomisées, études non comparatives, études monocentriques, études rétrospectives, études portant sur un faible effectif de patients, études ne portant pas sur un critère d'efficacité clinique du méthylphénidate/critère spécifique du TDAH

Quatre études<sup>85,86,87,88</sup> ont été retenues comme potentiellement pertinentes au regard du résumé.

Dans un troisième temps, les publications sur texte intégral de ces 4 études ont été analysées. Aucune d'entre elle n'a été retenue compte-tenu des limites suivantes :

- revue de la littérature portant sur des publications antérieures à la réévaluation de 2012<sup>85</sup>,
- méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ayant suggéré une efficacité du méthylphénidate versus placebo sur les fonctions cognitives mais dont la majorité des études incluses (n=32/36) ont porté sur une dose unique de méthylphénidate<sup>86</sup>,
- méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ayant inclus un nombre limité d'études évaluant le méthylphénidate oral (n=2/7)<sup>87</sup>,
- méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ayant évalué l'efficacité du méthylphénidate sur les performances académiques et l'apprentissage sans critère de jugement principal défini et sans précision sur l'évaluation des biais entre les études notamment en termes d'hétérogénéité des échelles de mesure<sup>88</sup>.

**Au total, aucune publication dans l'indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules, n'a été retenue.** Les résultats de la recherche sont présentés en annexe 5.

#### ► Indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Au total, 35 résultats ont été identifiés dans l'indication de narcolepsie à l'issue de la recherche documentaire.

Les études pertinentes ont ensuite été sélectionnées selon la méthodologie détaillée ci-dessous. Dans un premier temps, ont été exclus des résultats :

<sup>85</sup> Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW et al. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. Clin Psychol Rev. 2014 ; 34 :218-32.

<sup>86</sup> Coghill DR, Seth S, Pedroso S et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. Biol Psychiatry. 2014 ; 76 : 603-15

<sup>87</sup> Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Pardo-Guijarro MJ et al. The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 ; 28 : 494-507

<sup>88</sup> Prasad V, Brogan E, Mulvaney C et al. How Effective Are Drug Treatments for Children With ADHD at Improving On-Task Behaviour and Academic Achievement in the School Classroom? A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2013 ; 22 : 203-16.

- les abstracts (n=7)

Dans un second temps, les résumés sélectionnés (n= 28) ont été analysés afin de conserver les études pertinentes à l'analyse de l'efficacité du méthylphénidate dans l'indication concernée. Ont été exclus des résultats selon les trois critères suivants par ordre séquentiel :

- selon le traitement évalué (n=8 résultats exclus) : évaluation ne portant pas sur le méthylphénidate,
- selon le type d'étude de faible niveau de preuve ou ne portant pas sur l'efficacité du méthylphénidate (n=16 résultats exclus) : études cas-témoins/séries de cas, études de pharmacocinétique/pharmacodynamie/pharmacogénétique/imagerie, études d'utilisation, études portant sur une indication/population hors AMM, études chez l'animal, article à visée descriptive,
- selon la méthodologie de l'étude de faible niveau de preuve (n=4 résultats exclus) : études rétrospectives.

**Au total, aucune publication dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans n'a été retenue.** Les résultats de la recherche sont présentés respectivement en annexe 6.

### 8.2.3 Conclusions sur les nouvelles données d'efficacité

**Au total, les nouvelles données d'efficacité ont porté uniquement sur l'indication de TDAH et sont issues de 3 méta-analyses<sup>56,71,72</sup> (parmi lesquelles une méta-analyse ayant été précédemment évaluée par la Commission lors des renouvellements d'inscription respectifs des spécialités QUASYM du 16 mars 2016 et RITALINE/RITALINE LP du 12 décembre 2018) dont les résultats sont de faible niveau de preuve. Ceux-ci ont été cohérents avec l'efficacité déjà établie depuis plusieurs années du méthylphénidate par rapport au placebo sur l'amélioration des symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, inattention et impulsivité) chez les enfants et adolescents d'âge scolaire. A noter que ces résultats ont principalement porté sur des études de durées de suivi courtes (< 6 mois).**

**Aucune nouvelle donnée d'efficacité dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie n'a été retenue.**

## 08.3 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie robuste n'était disponible parmi les données fournies par le laboratoire ou dans la revue complémentaire réalisée.

## 08.4 Tolérance

### 8.4.1 Données issues du rapport de l'ANSM de 2017 « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » portant à la fois sur l'indication de TDAH et l'indication de narcolepsie

Les données de tolérance (littérature et données de pharmacovigilance) et d'utilisation du méthylphénidate ont fait l'objet d'un examen régulier par l'ANSM et ont été synthétisées dans le rapport « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi » publié en avril 2017.

#### 8.4.1.1 Effets indésirables du méthylphénidate

D'après le rapport de l'ANSM de 2017, de façon générale, les effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate sont la nervosité, l'insomnie et les céphalées, observées chez au moins un patient sur dix.

Certains effets indésirables nécessitent une surveillance particulière, notamment lors d'une utilisation à long terme : il s'agit des risques neuropsychiatriques, des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires et du retentissement staturo-pondéral.

Des risques de mésusage, d'usage détourné et d'abus sont également identifiés avec le méthylphénidate.

Les principales données de tolérance rapportées par l'ANSM sont issues de la base nationale de pharmacovigilance (période d'analyse : depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 30 juin 2015) et de la littérature. Celles-ci sont présentées ci-dessous :

## ► Effets indésirables neuropsychiatriques

### **Données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)**

« Tous critères de gravité confondus, les effets indésirables psychiatriques sont au premier plan des effets indésirables notifiés dans la BNPV, suivis par ceux du système nerveux. Les affections psychiatriques et celles du système nerveux représentent 48% des effets indésirables notifiés.

Il s'agit là encore principalement d'affections psychiatriques (29%) et d'affections du système nerveux (18%). Les effets indésirables graves psychiatriques les plus rapportés sont les hallucinations tactiles, visuelles ou mixtes, les troubles dépressifs, l'agitation, l'agressivité / violence, l'anxiété, les comportements suicidaires tels qu'idées suicidaires, automutilation intentionnelle ou tentative de suicide. Un cas de suicide a été rapporté, il s'agit d'un cas peu documenté ne permettant pas d'évaluer l'imputabilité du méthylphénidate. Les effets indésirables graves neurologiques le plus souvent rapportés sont les troubles convulsifs, les céphalées, les dyskinésies ou troubles extrapyramidaux et les perturbations de la conscience telle qu'une somnolence. »

### **Données de la littérature**

« Une méta-analyse, réalisée à l'issue de la réévaluation de la balance bénéfice/risque du méthylphénidate déclenchée en 2007 par la Commission européenne<sup>89</sup>, a évalué le risque de comportement suicidaire chez l'enfant et le jeune adulte exposés au méthylphénidate. Elle porte sur 22 essais cliniques randomisés, contrôlés vs placebo, incluant 2 846 sujets (1 838 traités, 1 008 sous placebo) avec une durée minimale de traitement de 7 jours. Les résultats ne montrent pas d'association statistiquement significative entre exposition au méthylphénidate et comportement suicidaire. Cette étude présente toutefois certaines limites à prendre en compte, notamment l'absence de données sur le long terme (le temps d'exposition est inférieur à 7 semaines), et la définition des événements qui peut être différente d'un essai à l'autre. Par ailleurs, la sélection des sujets inclus dans les essais cliniques et la surveillance renforcée doivent être pris en compte lors de toute extrapolation en conditions réelles d'utilisation.

Sur la base des événements indésirables rapportés au système de vigilance américain de la FDA (Food and drug administration, agence du médicament américaine), une équipe a identifié le méthylphénidate parmi les médicaments dont l'usage pourrait être associé à des pensées ou des actes de violence mais à un moindre degré que plusieurs antidépresseurs, antipsychotiques ou hypnotiques<sup>90</sup>.

Une étude suédoise utilisant et chaînant plusieurs registres nationaux a suivi pendant près de 4 ans, de 2005 à 2009, environ 16 000 sujets masculins et 9 500 sujets féminins âgés de plus de 15 ans atteints de TDAH afin de comparer le taux de criminalité sous traitement médicamenteux psychostimulant (majoritairement méthylphénidate) et en l'absence de traitement médicamenteux<sup>91</sup>. Cette étude suggère un lien entre le TDAH « en soi » non traité et le risque de criminalité. En prenant en compte les interruptions de traitement, la prise d'un traitement médicamenteux est associée à une réduction du taux de criminalité (peu sévère, crimes violents ou sexuels) de 32% chez les hommes et de 41% chez les femmes. Les auteurs soulignent toutefois que l'extrapolation de ces

<sup>89</sup> Documents concernant la réévaluation de la balance bénéfice / risque disponibles sur le site de l'EMA : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methylphenidate/human\\_referral\\_0001\\_00.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methylphenidate/human_referral_0001_00.jsp)

<sup>90</sup> Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. PLOS One 2010; 5(12): e15337

<sup>91</sup> Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. N Engl J Med 2012;367:2006-14



résultats à d'autres pays doit être prudente, étant données notamment les différences d'organisation du système légal et judiciaire. »

### **► Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires**

« Le traitement par méthylphénidate peut favoriser des modifications de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie) et de la pression artérielle systolique et diastolique de plus de 10 mmHg au repos.

Par ailleurs, compte tenu de la structure amphétaminique du méthylphénidate, des études pharmacologiques expérimentales ont été réalisées par les laboratoires à la demande de l'ANSM. Elles évaluent notamment l'affinité du méthylphénidate et de son métabolite principal pour les récepteurs 5HT2B, afin d'apprécier un risque éventuel de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces études in vitro ont montré que le méthylphénidate est agoniste des récepteurs 5-HT2B mais à des concentrations largement supérieures à l'exposition thérapeutique.

Parallèlement, en juillet 2012 et novembre 2015, l'ANSM s'est rapprochée du réseau Hypertension artérielle pulmonaire afin de faire remonter les cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire n'a été signalé par ce réseau depuis la mise en place de cette action. Le réseau a informé l'ANSM d'un cas de cardiomyopathie restrictive sous méthylphénidate.

Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate est décrit dans la littérature. Ce cas, survenu en Turquie, ne permet pas d'établir de lien entre le médicament et la pathologie en raison de la durée d'exposition très courte au médicament (4 jours)<sup>92</sup>. »

### **Données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)**

« Tous critères de gravité confondus, les affections cardiaques et vasculaires représentent 7% des effets indésirables notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Environ 10% des effets indésirables graves rapportés dans la BNPV sont des affections cardiaques ou vasculaires. Il s'agit essentiellement de tachycardies, de palpitations et d'extrasystoles ventriculaires. »

### **Données de la littérature**

« Les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique conduite aux Etats-Unis par la FDA, l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (AHRQ) et l'Université de Vanderbilt sur les effets cardiovasculaires à long terme, ont été publiés en novembre 2011<sup>93</sup>. Cette étude rétrospective a comparé la survenue d'événements cardiovasculaire graves (mort subite d'origine cardiaque, infarctus du myocarde aigu, et accident vasculaire cérébral) chez des patients en cours de traitement ou traités dans le passé par psychostimulants par rapport à une population n'ayant jamais reçu de traitement psychostimulant. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus avec un suivi moyen de 2,1 ans, correspondant à 2 579 104 personnes-années. Parmi ceux-ci, les patients en cours de traitement ou traités dans le passé par psychostimulants représentaient respectivement 373 667 et 607 475 personnes-année. Au total, 81 événements cardiovasculaires graves ont été recensés (3,1 événements pour 100 000 personnes-années). L'analyse ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires graves associée au méthylphénidate, cependant tout risque ne peut être exclu et le suivi cardiaque reste justifié.

La sécurité cardio-vasculaire de psychostimulants (méthylphénidate, amphétamine, dexamphétamine), a été évaluée dans une étude de cohorte prospective au long cours incluant les 714 258 enfants nés au Danemark entre 1990 et 1999, suivis en moyenne pendant 9,5 ans (soit 6 767 982 personnes-années)<sup>94</sup>. Les données des registres nationaux de diagnostics psychiatriques et somatiques, de prescriptions de psychostimulants, de facteurs de risque cardio-vasculaire, et les covariables socio-démographiques prénatales et périnatales des enfants et de leurs parents ont pu être fusionnées en utilisant le numéro d'identification personnel unique. Les événements

<sup>92</sup> Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, Erdogan A. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2010 Jun;20(3):229-31

<sup>93</sup> Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. N Engl J Med 2011 ; 365(20) :1896-1904

<sup>94</sup> Dalsgaard S, Primdal Kvist A, Leckman JF et al. Cardiovascular safety of stimulants in children with ADHD: A national prospective cohort study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014; 24(6): 1-9



cardiovasculaires étaient rares, mais le risque de survenue était doublé chez les utilisateurs de psychostimulants comparés aux non-utilisateurs, à la fois dans la population totale (RR ajusté = 1,83 [1,10 - 3,04]) et chez les enfants atteints de TDAH diagnostiqués après 5 ans (n = 8 300, RR ajusté = 2,20 [2,15 à 2,24]). Les événements cardiovasculaires chez les enfants atteints de TDAH incluaient notamment des arythmies (23%), des troubles cérébrovasculaires (9%), une hypertension (8%), des maladies cardiaques ischémiques (2%), une insuffisance cardiaque (2%), des cardiopathies liées à un rhumatisme articulaire aigu (2%), des maladies cardiopulmonaires (<1%) ou un arrêt cardiaque (<1%).

Une revue de la littérature publiée en 2014 sur les risques cardiovasculaires liés aux psychostimulants<sup>95</sup> a retenu 20 études publiées depuis 2009 dont 9 sur le méthylphénidate, incluant 2 études avec un suivi supérieur ou égal à 1 an. L'augmentation faible de la fréquence cardiaque moyenne et de la pression artérielle est communément rapportée avec le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine. Les auteurs ont relevé le manque d'études au long cours pour évaluer les conséquences de cette augmentation. Enfin, cette analyse n'a pas permis de conclure à une association entre un risque de mort subite et les traitements médicamenteux du TDAH »

### ► Effets indésirables sur la croissance et le poids

« Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant. A ce jour, il existe des incertitudes sur un éventuel impact sur la taille et le poids à l'âge adulte et sur la cause réelle de ce retard : le traitement médicamenteux ou le TDAH lui-même ».

**Données de la littérature** : « Une étude observationnelle prospective italienne<sup>96</sup> a suivi 574 enfants ou adolescents avec un diagnostic de TDAH âgés de 6 à 18 ans, traités par thérapie comportementale associée au méthylphénidate ou à l'atomoxétine. Le suivi des patients traités par méthylphénidate à 6 mois (288 patients), 12 mois (167 patients) et 24 mois (55 patients), confirme le ralentissement de la croissance chez ces enfants. L'étude ne permet pas de savoir si cet effet est transitoire ou non et s'il y a un impact sur la taille à l'âge adulte.

Une étude américaine est actuellement en cours (MTA - Multimodal Treatment of ADHD) pour analyser les effets sur la croissance et la maturation sexuelle à long-terme<sup>97, 98, 99, 100, 101</sup>.

Les effets du méthylphénidate sur la croissance et le poids sont également un des axes de recherche du projet européen ADDUCE (Attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects)<sup>102</sup>. »

### ► Risque lors d'une utilisation pendant la grossesse

« Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées. Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés par le biais de notifications spontanées. »

**Données de la littérature** : « Les études publiées ne rapportent pas d'effet tératogène du méthylphénidate chez le rat. Chez le lapin, le méthylphénidate a induit une augmentation de

<sup>95</sup> Awudu GAH & Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 661-676

<sup>96</sup> Germinario EAP, Arcieri R et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth: an italian prospective observational study. *J Child Ado Psychopharmacol* 2013; 23: 440-447

<sup>97</sup> Hinshaw SP, Arnold LE; MTA Cooperative Group. ADHD, Multimodal Treatment, and Longitudinal Outcome: Evidence, Paradox, and Challenge. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2015;6(1):39-52.

<sup>98</sup> MTA Co-operative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086.

<sup>99</sup> MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-761

<sup>100</sup> Jensen PS, Arnold LE, Swanson, JM et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8): 989- 1002.

<sup>101</sup> Molina B, Hinshaw SP, Swanson JM et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ;48(5): 484-500

<sup>102</sup> 7 Inglis SK, Carucci S et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ Open*. 2016 ; 6

l'incidence des spina bifida à la dose maternotoxique de 200 mg/kg qui correspond à la dose équivalente humaine de 64,5 mg/kg<sup>103</sup>.

En 2016, une étude est parue sur le potentiel tératogène du méthylphénidate chez la souris<sup>104</sup>. Cette étude souffre de certaines limites : une seule dose a été testée, la voie d'administration (sous-cutanée) est différente de la voie d'administration clinique, l'exposition n'a pas été mesurée. Elle montre que le méthylphénidate induit des polydactylies ainsi qu'une ossification incomplète de l'os supraoccipital et une dilatation des ventricules cérébraux sans causer d'altération comportementale post-natale. Ces effets ont été observés à la dose non maternotoxique de 5 mg/kg correspondant à une dose équivalente humaine de 0,4 mg/kg. »

#### 8.4.1.2 Mésusage et risque d'abus et dépendance du méthylphénidate

« L'OICS<sup>105</sup> (Organe international de contrôle des stupéfiants) constate dans son rapport 2014 qu'un nombre croissant d'adolescents et de jeunes adultes abusent de médicaments soumis à prescription contenant du méthylphénidate.

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'usage détourné de méthylphénidate varie, selon les études, de 3 à 22%. Par ailleurs, une étude réalisée en Suisse auprès de 6 275 étudiants rapporte que le méthylphénidate est le médicament le plus souvent utilisé dans un cadre de dopage intellectuel<sup>106</sup>. Dans les notifications spontanées rapportées au réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), les motifs de consommation sont rarement renseignés, cependant c'est l'effet stimulant du méthylphénidate qui est le plus recherché. Des cas de sevrage/substitution de la cocaïne sont aussi rapportés, et plus rarement, une utilisation dans un contexte de « dopage intellectuel ». Outre les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable.

Compte-tenu de ces risques, un suivi renforcé d'addictovigilance a été mis en place en France. La dernière enquête<sup>107</sup> réalisée sur la période 2014-2015 montre une augmentation du nombre de cas d'abus déclarés au réseau des CEIP et aux laboratoires depuis 2000, avec un accroissement de 30% en 2015 par rapport à 2014 (50 cas vs 38). Sur la période d'étude, les 50 cas rapportés concernent majoritairement des hommes (80%), âgés de 35,3 ans en moyenne [13-66 ans]. La spécialité la plus mentionnée est la Ritaline®. Lorsqu'il est renseigné, le mode d'obtention est majoritairement la prescription médicale, puis le « deal ». Les prises sont souvent quotidiennes à des doses supérieures à 60 mg par jour. La durée de consommation peut atteindre 10 ans. Une polyconsommation comprenant d'autres substances médicamenteuses (méthadone, buprénorphine, morphine, benzodiazépines, etc.) ou non (cocaïne, cannabis, etc.) est fréquente. Parmi les antécédents des usagers, des troubles liés à l'usage de substances (cocaïne, amphétamine, etc.) sont rapportés dans plus de la moitié des cas (54,5%) et des troubles psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, etc.) dans 12,5% des cas. Contrairement aux précédentes enquêtes, parmi les cas renseignés, la voie d'administration prépondérante est la voie intraveineuse. Rapportée dans 60% des cas, elle est deux fois plus fréquente que la voie orale. Ce pourcentage est à rapprocher de celui observé dans l'enquête OPPIDUM 2015 (Observation des Produits Psychotropes illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux) qui s'élève à 56%. Les données de l'enquête OSIAP 2015 (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) montrent également depuis plusieurs années, une tendance générale à la hausse du nombre d'ordonnances suspectes (vol, falsification).

<sup>103</sup> Beckman DA et al., Developmental toxicity assessment of d,l-methylphenidate and d-methylphenidate in rats and rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008

<sup>104</sup> Araujo Costa et al., Investigation of possible teratogenic effects in the offspring of mice exposed to methylphenidate during pregnancy, Reproductive Biomedicine Online 32, 170-177, 2016

<sup>105</sup> Organe international de contrôle des stupéfiants. Rapport 2014, Dossier de presse [https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/Press\\_Kit\\_2014\\_F.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/Press_Kit_2014_F.pdf)

<sup>106</sup> Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. PLoS One. 2013 Nov 13;8(11):e77967

<sup>107</sup> Compte-rendu du comité technique des CEIP du 26 mai 2016, ANSM <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-desCentres-d-evaluation-et-d-information-sur-la-pharmacodependance-CEIP>

Pour ces 3 enquêtes, les signalements proviennent majoritairement du Sud de la France et de l'Île-de-France. Cependant, on observe une augmentation dans d'autres régions comme celles de Bordeaux, Caen et Clermont-Ferrand.

Une étude réalisée dans la région PACA-Corse à partir des bases de données de remboursement des sujets affiliés au régime général stricto-sensu de la région PACA-Corse (soit environ 4 millions d'assurés) montre que, dans cette région, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate est passé de 1 053 en 2005 à 2 802 en 2011 dans cette région. Une sous-étude réalisée dans des centres de soins des addictions de cette région montre que les patients ayant un comportement déviant (n=64) étaient principalement des hommes adultes traités par un médicament de substitution aux opiacés. La moitié d'entre eux avait une consommation quotidienne de méthylphénidate par voie intraveineuse et rapportaient des effets amphetaminelike<sup>108</sup> ».

#### 8.4.2 Données de tolérance actualisées par l'ANSM

L'ANSM a été sollicitée afin de disposer des données actualisées de tolérance du méthylphénidate. Leurs conclusions sont présentées ci-dessous :

« Concernant les données de sécurité, le profil de sécurité du méthylphénidate reste conforme à celui présenté dans le rapport de l'ANSM rendu public en 2017.

L'ANSM poursuit le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. La revue des données de sécurité effectuée par le Comité Technique de Pharmacovigilance en octobre 2018 n'a pas mis en évidence de nouveaux risques. En 2020, l'évaluation européenne annuelle des rapports périodiques de pharmacovigilance pour les produits contenant du méthylphénidate a confirmé que le rapport bénéfice/risque restait inchangé dans les indications approuvées. Par ailleurs, il n'a pas été observé de nouveau problème de sécurité relatif au mésusage du méthylphénidate qui est un sujet suivi dans cette évaluation.

En Europe, une étude de suivi de la sécurité à long terme de l'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte est en cours suite à l'autorisation de mise sur le marché du méthylphénidate dans cette population dans un certain nombre de pays européens. Le rapport final de cette étude est attendu pour fin 2022. »

#### 8.4.3 Données de tolérance issues de la littérature

Une méta-analyse supplémentaire portant sur un nombre important d'études et de patients a été identifiée. Il s'agit de la méta-analyse de la Cochrane Collaboration 2018<sup>109</sup> qui avait également pour objectif d'évaluer la tolérance du méthylphénidate dans le traitement du TDAH de l'enfant et de l'adolescent dans les études cliniques non randomisées identifiées à la date d'analyse de janvier 2016.

Les critères de jugement principaux évalués ont été : les événements indésirables graves (EIG), l'arrêt de traitement par méthylphénidate pour cause d'EIG et l'arrêt du traitement par méthylphénidate pour cause d'EI de sévérité non connue.

Au total, 260 études ont été analysées : 7 études de cohorte comparatives (6 comparants 968 patients exposés au méthylphénidate à 166 contrôles et 1 évaluant 1 224 patients exposés ou non au méthylphénidate pendant des périodes de délai différentes), 4 études cas-témoins (53 192 exposés au méthylphénidate et 19 906 contrôles), 177 études de cohorte non comparatives (2 207 751 patients), 2 études transversales (96 patients) et 70 séries de cas (206 patients). L'âge des patients a été compris entre 3 et 20 ans. Le risque de biais dans les études comparatives a été qualifié de modéré à critique, avec la majorité des études à risque critique. Le niveau de preuve a été qualifié de très faible.

La durée moyenne des études a été de 4,6 mois à 7,9 mois (intervalle : 1 jour à 41 mois).

<sup>108</sup> Frauger E. et al. Patterns of methylphenidate Use and Assessment of its abuse among the general population and individuals with drug dependence. *Eur Addict Res* 2016;22/119-126

<sup>109</sup> Storebø OJ1, Pedersen N, Ramstad E et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5:CD012069. doi: 10.1002/14651858.CD012069.pub2

Au cours des études comparatives, le méthylphénidate a augmenté le risque d'EIG (RR 1,36, IC<sub>95%</sub> [1,17 ; 1,57] ; 2 études, 72 005 patients) ; tout trouble psychotique (RR 1,36, IC<sub>95%</sub> [1,17 ; 1,57] ; 1 étude, 71 771 patients) ; et arythmie (RR 1,61, IC<sub>95%</sub> [1,48 ; 1,74] ; 1 étude, 1224 patients) par rapport à aucune intervention.

Au cours des études de cohorte non comparatives, le pourcentage de patients sous méthylphénidate ayant subi un EIG était de 1,20% (IC<sub>95%</sub> [0,70% ; 2,00%] ; 50 études, 162 422 patients). Le pourcentage d'arrêt du méthylphénidate pour cause d'EIG était de 1,20% (IC<sub>95%</sub> [0,60% ; 2,30] ; 7 études, 1173 participants) et pour cause de tout EIG de gravité inconnue était de 7,30% (IC<sub>95%</sub> [5,30% ; 10,0%] ; 22 études, 3708 participants).

**Au total, cette méta-analyse de très faible niveau de preuve n'ayant porté que sur des études cliniques non randomisées et à des durées de traitement limitées (durées moyennes < 8 mois) n'a pas permis d'identifier de nouvelles données de tolérance du méthylphénidate à long terme.**

#### 8.4.4 Données issues des PSUR et Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les laboratoires ont transmis les PSUR et PGR suivants :

- CONCERTA LP (méthylphénidate) : PSUR couvrant la période du 11 octobre 2012 au 31 octobre 2013 et PGR v.8.1 du 22 novembre 2019
- MEDIKINET (méthylphénidate) : PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2017 au 31 octobre 2018 et PGR v. 5.6 du 29 août 2019
- QUASYM LP (méthylphénidate) : PBRER couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2018 au 31 octobre 2019 et PGR v. 6.0 du 9 octobre 2019
- RITALINE/RITALINE LP (méthylphénidate) : 4 PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2015 au 31 octobre 2019 et PGR v. 8.2 du 2 mai 2019

Les risques importants et informations manquantes du méthylphénidate actualisés dans le PGR le plus récent (CONCERTA LP - v.8.1 du 22 novembre 2019) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets cardiovasculaires graves</li> <li>- Psychoses maniaques</li> <li>- Tics moteurs ou verbaux</li> <li>- Dépression</li> <li>- Agressivité</li> <li>- Abus et Dépendance</li> <li>- Syndrome de sevrage</li> <li>- Diminution de la prise de poids</li> <li>- Baisse du niveau de croissance</li> <li>- Convulsions*</li> <li>- Troubles cérébro-vasculaires</li> </ul> |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque suicidaire</li> <li>- Maturation sexuelle retardée</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets à long terme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### 8.4.5 Modifications de RCP depuis les précédentes évaluations par la Commission

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant principalement les rubriques suivantes :

- CONCERTA LP (méthylphénidate) : modifications en date du 09/06/2016, 01/08/2016, 01/12/2017, 12/02/2018, 06/08/2018, 13/11/2018 et 27/11/2019 :
  - « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de la mise en garde concernant le priapisme, ajout de précisions sur l'agressivité/comportements hostile et anxiété/agitation/tension psychique, ajout d'une interaction avec les médicaments sérotoninergiques ;

- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : Ajout d'une interaction avec les médicaments sérotoninergiques ;
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » : mise à jour de la rubrique allaitement et des risques après exposition *in utero* ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout d'EI hépatiques (augmentation de l'ALAT considérés comme fréquents, insuffisance hépatique aigue et augmentation de la PAL et de la bilirubine sanguine considérés comme très rares), ajout du priapisme/érection augmentée/érection prolongée (fréquence indéterminée), ajout du trismus et de l'incontinence (fréquence indéterminée) ;
- MEDIKINET (méthylphénidate) : modifications en date du 15/10/2019 et du 29/01/2020 :
  - « 4.2. Posologie » : ajout de la possibilité de poursuivre le traitement avec MEDIKINET (méthylphénidate) à l'âge adulte chez les adolescents pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement. Il est précisé cependant que l'initiation d'un traitement par MEDIKINET (méthylphénidate) chez les adultes n'est pas appropriée.
  - « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate non établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou la poursuite systématique au-delà de 18 ans.
  - « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : Ajout des résultats d'une étude de cohorte portant sur des femmes exposées pendant la grossesse
  - « 4.8. Effets indésirables » : ajout du bruxisme (considéré comme fréquent), modification de l'hyperhidrose (de rare à fréquent), ajout d'EI en fréquence indéterminée (trismus, incontinence)
  - « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données d'efficacité clinique et de tolérance du MEDIKINET chez l'adulte ainsi que les données dose/effet associées selon le sexe (cf. ci-dessous). Les mentions sont les suivantes « Suite à son approbation dans le traitement du TDAH chez l'enfant, MEDIKINET a été étudié chez des patients adultes dans deux essais cliniques randomisés en double aveugle avec un placebo comme contrôle. 363 patients ont été inclus dans l'essai EMMA (1) dans lequel, la durée de traitement était de 24 semaines. Dans l'essai QUMEA (2), 162 patients ont été inclus et la durée de traitement était de 20 semaines. Après 8 semaines de traitement en double aveugle, tous les patients ont été traités en ouvert pendant plus de 12 semaines par MEDIKINET. Le principal paramètre d'évaluation dans les deux études était la diminution du score WRI (Wender-Reimherr Interview = WRAADS). La mesure de ce score a été réalisée soit lors de la 24ème semaine (essai 1) ou lors de la 8ème semaine (essai 2). Chaque semaine, la posologie journalière était adaptée à chaque patient en commençant par 10 mg par jour selon l'efficacité et la tolérance (étude 1) ou par 0,5 mg/kg de poids corporel (étude 2). La dose de 60 mg par jour (étude 1) ou de 1 mg/kg de poids corporel (étude 2) ne devait pas être dépassée. A la fin de la première étude, la dose moyenne de méthylphénidate était plus faible, 0,55 mg/kg de poids corporel (dose quotidienne : min. 10 mg et max. 60 mg), comparée à la deuxième étude où la moyenne était de 0,9 mg/kg de poids corporel (dose quotidienne : min. 20 mg et max. 120 mg). Un effet plus important pour l'ensemble de la population d'étude a été calculé lorsque l'on administrait une dose moyenne plus élevée (0,9 mg/kg de poids corporel) comme dans l'étude QUMEA. Ces études cliniques n'ont fourni que des données limitées avec des doses quotidiennes supérieures à 80 mg, puisque seulement deux patients étaient traités par 120 mg/j »
- QUASYM LP (méthylphénidate) : modifications en date du 17/12/2018 :
  - « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde concernant le priapisme
  - « 4.8. Effets indésirables » : ajout de la logorrhée (EI très rare) ajout d'EI de fréquence indéterminée (priapisme, érection augmentée et érection prolongée\*, dysérection),
- RITALINE/RITALINE LP (méthylphénidate) : modifications en date du 08/03/2017, 15/11/2017 et 25/10/2019 :
  - « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde concernant le priapisme
  - « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : extension des associations déconseillées aux oxazolidinones (à la place du linézolide seul)



- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : Ajout des résultats d'une étude de cohorte portant sur des femmes exposées pendant la grossesse
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout du bruxisme (considéré comme fréquent), modification de l'hyperhidrose (considéré comme fréquent notamment chez l'adulte), ajout d'EI en fréquence indéterminée (trismus, incontinence, priapisme, érection augmentée et érection prolongée)
- « 4.9 Surdosage » : ajout de la rhabdomyolyse comme symptôme

## 08.5 Données d'utilisation du méthylphénidate en France

Les données d'utilisation du méthylphénidate présentées sont celles rapportées par l'ANSM (rapport de 2017 et données actualisées) complétées par une extraction du SNDS réalisée par la HAS.

### 8.5.1 Données issues du rapport de l'ANSM de 2017 « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » portant à la fois sur l'indication de TDAH et l'indication de narcolepsie

L'ANSM a étudié les caractéristiques de patients nouvellement traités par méthylphénidate sur la période 2008-2014 à partir des données de l'assurance maladie (données du système national interrégime de l'assurance maladie, SNIIRAM) portant sur l'ensemble des bénéficiaires affiliés au régime général strict (hors sections locales mutualistes, *i.e.* régime des étudiants et fonctionnaires)<sup>110</sup>. Les données mentionnées dans le rapport sont les suivantes :

- **Prévalence d'utilisation du méthylphénidate (au moins une délivrance au cours de l'année)** : « Le nombre total d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate a augmenté d'environ 4 000 patients par an (de 40 876 en 2012 à 44 175 en 2013 et 48 895 en 2014), soit une augmentation de l'ordre de 20% entre 2012 et 2014. Près de trois quarts des utilisateurs sont de sexe masculin (37 486 garçons/hommes vs 11 409 filles/femmes en 2014). [...] Les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents de 12 à 17 ans constituent les deux groupes majoritaires d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate. En 2014, ils représentaient au total 39 057 utilisateurs (19 613 enfants de 6 à 11 ans et 19 444 adolescents de 12 à 17 ans), soit 80% de l'ensemble des utilisateurs prévalents. L'utilisation prévalente de méthylphénidate a augmenté dans ces deux groupes entre 2012 et 2014 : +17,3% parmi les 6-11 ans et +21,5% parmi les 12-17 ans. L'utilisation prévalente chez les sujets de plus de 18 ans est restée limitée entre 2012 et 2014. En 2014, ils comptaient au total un peu moins de 10 000 utilisateurs prévalents : 4 032 jeunes de 18 à 29 ans et 5 472 adultes de plus de 30 ans.
- **Initiations de traitement par méthylphénidate (au moins une délivrance au cours de l'année mais aucune délivrance l'année précédente)** : « le nombre de sujets ayant initié un traitement par méthylphénidate a augmenté d'environ 1 500 patients par an (de 14 398 en 2012 à 15 382 en 2013 et 17 361 en 2014), soit une augmentation de 21% entre 2012 et 2014. Près de trois quarts des nouveaux utilisateurs sont de sexe masculin (12 482 garçons/hommes vs 4 879 filles/femmes en 2014). L'évolution du nombre d'utilisateurs incidents entre 2012 et 2014 est similaire dans les deux sexes (garçons/hommes : +19,5% vs filles/femmes : +20,1%). Les enfants de 6 à 11 ans constituent le groupe majoritaire d'utilisateurs incidents de méthylphénidate. En 2014, ils représentaient au total 8 151 nouveaux utilisateurs, soit près de la moitié (47%) de l'ensemble des initiateurs de traitement. L'utilisation incidente de méthylphénidate a augmenté de 22% dans cette tranche d'âge entre 2012 et 2014. Le nombre de nouveaux utilisateurs est resté plus faible parmi les adolescents de 12 à 17 ans (4 443 en 2014) et les adultes de plus de 30 ans (3 133 en 2014), et il est resté limité chez les jeunes adultes de 18 à 29 ans (1 341 en 2014). »
- **Durée de traitement après l'initiation** : « Parmi l'ensemble des initiateurs de traitement entre 2008 et 2014, la durée médiane de traitement a été de 1,6 an. Le traitement un an après l'initiation du méthylphénidate est toujours en cours pour 57,5% des sujets. Cette proportion ne

<sup>110</sup> A noter que les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie représentent environ 75% (49 millions) de la population française et que de ce fait, la généralisation de ces résultats à l'ensemble de la population française doit donc rester prudente notamment pour la tranche d'âge 18-29 ans compte-tenu de l'exclusion des régimes étudiants.



diffère pas selon le sexe et diminue avec l'âge : elle est de 66,3% des initiateurs de moins de 18 ans, de 39,3% des initiateurs de 18-29 ans et 27,6% des initiateurs adultes.

Parmi l'ensemble des initiateurs, 23% n'ont bénéficié que d'une seule délivrance de méthylphénidate au total. Cette situation est particulièrement fréquente parmi les adultes : 49% n'ont eu qu'une seule délivrance de méthylphénidate (contre 15% des enfants). »

- **Caractéristiques des prescripteurs et des prescriptions de méthylphénidate chez les initiateurs** : « les caractéristiques des professionnels prescripteurs, des co-prescriptions et des comorbidités psychiatriques ont été identifiées à partir des séjours hospitaliers dans l'année précédant l'initiation du traitement ou de la présence d'une affection longue durée (ALD) active au moment de l'initiation du méthylphénidate. Les primo-prescriptions de méthylphénidate sont effectuées pour environ 2/3 (n=11 719 prescriptions en 2014) d'entre elles par des médecins hospitaliers et 1/3 (n=5 341 prescriptions en 2014) par des médecins libéraux. L'évolution de la répartition ville/hôpital est stable entre 2012 et 2014.  
Parmi les primo-prescriptions de méthylphénidate effectuées par des médecins libéraux, près de la moitié (n=2508 prescriptions en 2014) est effectuée par des spécialistes et l'autre moitié (n=2833 prescriptions en 2014) est effectuée par les médecins généralistes<sup>111</sup>. Les primoprescriptions de méthylphénidate par des médecins généralistes représentent environ 15% de l'ensemble des primo-prescriptions (hospitalières et libérales) chaque année. La part des primo-prescriptions de méthylphénidate initiées par des pédiatres et des psychiatres a eu tendance à diminuer entre 2012 et 2014 au profit d'une légère augmentation de la part des neurologues. »
- **Co-médications de psychotropes lors de l'initiation du méthylphénidate** : « chaque année, parmi les sujets initiant un traitement par méthylphénidate environ 8% consomment d'autres médicaments psychotropes. Les antipsychotiques et les antidépresseurs sont les classes thérapeutiques les plus associées à une primo-prescription de méthylphénidate (environ 2 à 4%, respectivement). La rispéridone est le médicament antipsychotique le plus fréquemment prescrit en association avec le méthylphénidate (environ 15% des co-prescriptions d'antipsychotique). Le modafinil, indiqué en première intention dans le traitement de la narcolepsie, est retrouvé dans 7% des co-prescriptions. »
- **Comorbidités psychiatriques lors de l'initiation d'un traitement de méthylphénidate en 2014** : « parmi les enfants de moins de 18 ans ayant initié un traitement par méthylphénidate en 2014, plus de 13% avaient des troubles du développement psychologique (garçons : 13,5%, filles : 13,4%) lors de l'initiation de méthylphénidate et près de 10% des troubles du comportement et émotionnels. Parmi les adultes, 6,6% des hommes et 9,5% des femmes avaient des troubles de l'humeur. » La narcolepsie a représenté 0,4% des antécédents chez l'adulte (n=20/4474 patients) et 0,16% (n=21/12887) des antécédents chez les moins de 18 ans en 2014 (selon les données du PMSI seul).
- **Utilisation hors AMM dans le TDAH chez l'adulte et effets indésirables associés** : « En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels le traitement continue de montrer un bénéfice évident, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent en évidence des initiations de traitement chez des adultes atteints de TDAH. [...] Cette utilisation hors AMM peut présenter un risque pour le patient adulte compte tenu du profil de sécurité du méthylphénidate, notamment concernant les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires. L'adulte est en effet plus à risque de présenter un effet indésirable cardiovasculaire ou cérébrovasculaire que l'enfant compte tenu du risque de base plus élevé dans cette population, en raison de comorbidités et de l'utilisation plus fréquente de traitements associés. De ce fait, on observe qu'une part importante des effets indésirables rapportés concerne l'adulte [...] ».

<sup>111</sup> La répartition des primo-prescriptions pour l'année 2014 a été de 47 % pour les médecins généralistes puis concernant les spécialistes : 21,3% de psychiatres, 13,7 % de pédiatres, 13,1 % de neurologues et 4,9 % d'autres spécialistes.

### 8.5.2 Données d'utilisation actualisées par l'ANSM

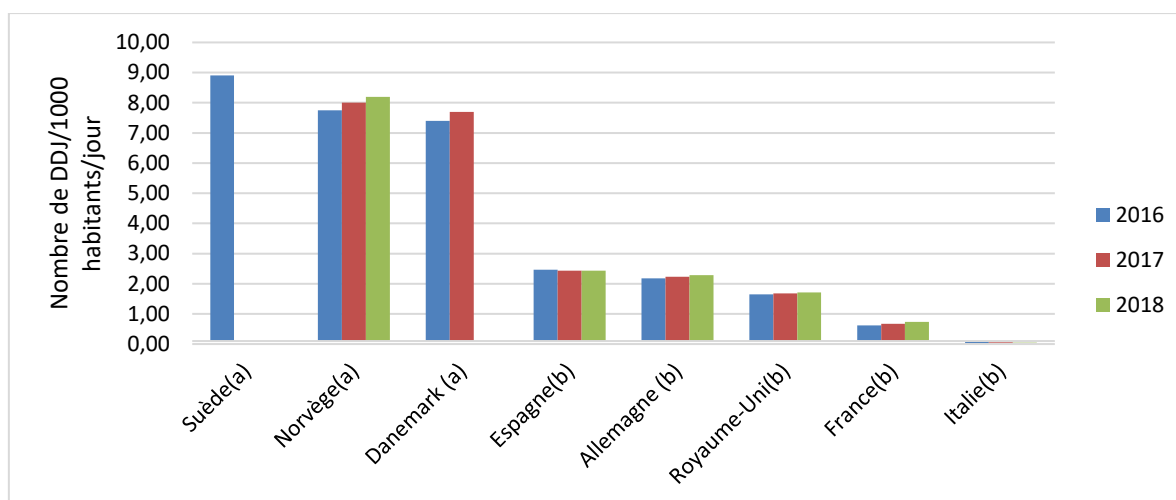
L'ANSM a été sollicitée afin de disposer des données actualisées d'utilisation du méthylphénidate depuis le rapport de 2017. Leurs conclusions sont présentées ci-dessous :

« L'ANSM poursuit le suivi des données d'utilisation du méthylphénidate au niveau national à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) portant sur le remboursement (Open Medic). Dernièrement, ces données ont été mises à jour pour la période 2014-2018. [...]

Sur la période 2014-2018, les données de remboursement mettent en évidence une poursuite de l'augmentation de l'utilisation du méthylphénidate en France au même rythme que précédemment, soit de l'ordre de 10% par an, pour atteindre 87 079 patients traités en 2018 contre 62 057 en 2014 (Source : Open Medic).

Sur cette période, la répartition par tranche d'âge est la suivante : 83% âgés de moins de 20 ans, 16% âgés de 20 à 59 ans et 1% âgés de 60 ans ou plus. Le sex ratio des patients traités (76% de sexe masculin et 24% de sexe féminin) correspond au sexe ratio de la maladie. Ces répartitions par sexe et par tranches d'âges restent stables entre 2014 et 2018.

Néanmoins, entre 2016 et 2018, l'utilisation de ce médicament en France, comme on peut le voir sur l'histogramme ci-dessous, est faible en comparaison à celle d'autres pays européens tels que la Suède, la Norvège, le Danemark, l'Espagne, l'Allemagne et le Royaume-Uni (consommation exprimée en nombre de Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour) (Source : IQVIA MIDAS).



Comparaison de la consommation de méthylphénidate en France et dans 7 pays européens

En extrapolant les estimations de la prévalence du TDAH, comprise entre 2% et 5% des enfants d'âge scolaire, à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans, le nombre d'enfants souffrant de TDAH en France métropolitaine en 2019 serait compris entre environ 191 000 et 480 000. Le nombre de patients traités en France, autour de 90 000, reste donc limité au regard de la prévalence estimée de la maladie.

Concernant la population adulte pour laquelle un nombre restreint d'initiation a été identifié, étant donné que le méthylphénidate bénéficie depuis 2014 d'une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte dans certains pays européens, notamment la Suède, l'Irlande, le Danemark, le Royaume-Uni, l'Espagne et les Pays-Bas, et que la persistance du TDAH chez les plus de 17 ans est maintenant bien reconnue par la communauté scientifique, nous envisageons une extension d'indication à l'adulte afin d'encadrer cette utilisation qui peut se justifier. Le laboratoire NOVARTIS a déposé dernièrement une demande d'extension d'AMM dans cet objectif.

Ainsi, malgré une augmentation modérée et régulière de l'utilisation du méthylphénidate observée depuis le début des années 2000, celle-ci reste globalement faible en France, tant en comparaison aux autres pays européens, qu'au regard du nombre d'enfants atteints.

Par ailleurs, l'ANSM a été sollicitée régulièrement et plus récemment le 28 juin 2019 par l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), soutenue par des praticiens hospitaliers et associations de professionnels de santé et de patients, dans le but de demander une révision des règles de primo-prescription à l'hôpital entraînant un retard et une inégalité d'accès au soin. »

### 8.5.3 Données de remboursement issues du SNDS selon les spécialités

Une extraction du SNDS a également été réalisée par la HAS afin de disposer des données de remboursement en ville des spécialités à base de méthylphénidate sur la période 2016-2019.

Le nombre de patients uniques ayant eu au moins une délivrance d'une spécialité à base de méthylphénidate a augmenté entre 2016 et 2019 (de 74 725 patients à 95 214 patients).

Les données de remboursement selon les spécialités concernées par la réévaluation et leurs dosages respectifs sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Nombre de patients ayant eu au moins une délivrance d'une spécialité à base de méthylphénidate**

| Spécialité                                                                                  | Année        |       |              |       |              |       |              |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
|                                                                                             | 2019         |       | 2018         |       | 2017         |       | 2016         |       |
| CONCERTA LP 18MG CPR 28                                                                     |              | 11512 |              | 12187 |              | 11446 |              | 11249 |
| CONCERTA LP 36MG CPR 28                                                                     | <b>22317</b> | 11519 | <b>22451</b> | 12142 | <b>21303</b> | 11128 | <b>20087</b> | 10852 |
| CONCERTA LP 54 MG CPR 28                                                                    |              | 6657  |              | 6698  |              | 6113  |              | 5615  |
| MEDIKINET 10 MG GELULE 28                                                                   |              | 9758  |              | 7336  |              | 4089  |              | 1458  |
| MEDIKINET 20 MG GELULE 28                                                                   |              | 8424  |              | 6167  |              | 3288  |              | 1150  |
| MEDIKINET 30 MG GELULE 28                                                                   | <b>19120</b> | 4199  | <b>14933</b> | 3320  | <b>8370</b>  | 1726  | <b>3297</b>  | 684   |
| MEDIKINET 40 MG GELULE 28                                                                   |              | 1982  |              | 1734  |              | 819   |              | 342   |
| MEDIKINET 5 MG GELULE 28                                                                    |              | 9505  |              | 7040  |              | 4592  |              | 1869  |
| METHYLPHENIDATE MYLAN<br>PHARMA LP 18 MG 28 CPR                                             | <b>4374</b>  | 2001  | <b>1972</b>  | 812   | <b>0</b>     |       | <b>0</b>     |       |
| METHYLPHENIDATE MYLAN<br>PHARMA LP 36 MG 28 CPR                                             |              | 2114  |              | 936   |              |       |              |       |
| METHYLPHENIDATE MYLAN<br>PHARMA LP 54 MG 28 CPR                                             |              | 1457  |              | 645   |              |       |              |       |
| QUASYM LP 10 MG GELULE 28                                                                   |              | 14659 |              | 14934 |              | 14190 |              | 13787 |
| QUASYM LP 20 MG GELULE 28                                                                   | <b>33708</b> | 20543 | <b>34817</b> | 21151 | <b>32007</b> | 19809 | <b>30287</b> | 18471 |
| QUASYM LP 30 MG GELULE 28                                                                   |              | 14784 |              | 15055 |              | 13191 |              | 12151 |
| RITALINE 10MG CPR 30                                                                        |              | 21790 |              | 21460 |              | 20015 |              | 19759 |
| RITALINE LP 10 MG GELULE 28                                                                 |              | 8547  |              | 7908  |              | 7792  |              | 7487  |
| RITALINE LP 20MG GELULE 28                                                                  | <b>37468</b> | 11323 | <b>36242</b> | 12359 | <b>35888</b> | 11627 | <b>34912</b> | 11651 |
| RITALINE LP 30MG GELULE 28                                                                  |              | 7707  |              | 7989  |              | 8045  |              | 7941  |
| RITALINE LP 40MG GELULE 28                                                                  |              | 4355  |              | 4533  |              | 4583  |              | 4646  |
| <b>Total nombre de patients<br/>uniques sous méthylphénidate<br/>(y compris génériques)</b> | <b>95214</b> |       | <b>87662</b> |       | <b>81294</b> |       | <b>74725</b> |       |

Sources : données exhaustives des remboursements en ville sur la période 01/01/2016-31/12/2019

Concernant la répartition des prescripteurs sur l'année 2019, celle-ci a été homogène pour l'ensemble des 5 spécialités à base de méthylphénidate avec principalement une prescription par des médecins généralistes dans la moitié des cas (56%), des psychiatres/pédopsychiatres (18%), des pédiatres (12 %), des neurologues/neuropsychiatres (5%) puis d'autres spécialités (9%).

## 08.6 Résumé & discussion

La réévaluation du SMR et de la population cible de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate fait 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 toujours observé malgré les actions de pharmacovigilance déjà entreprises avec des prescriptions inappropriées des spécialités à base de méthylphénidate en constante augmentation ces dernières années et atteignant désormais plus de 30% des prescriptions ».

Les spécialités à base de méthylphénidate concernées par cette réévaluation sont les suivantes :

- 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.

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 (méthylphénidate) 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.

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphétaminique et est inscrit sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Les spécialités à base de méthylphénidate sont soumises à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie avec un renouvellement qui peut être effectué par tout médecin dans les périodes intermédiaires. 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.

La délivrance du méthylphénidate par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Le méthylphénidate fait d'autre part partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 pour lesquels la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au médecin d'inscrire le nom du pharmacien en charge de la délivrance sur l'ordonnance.

### ► Rappel des données déjà évaluées

Les spécialités à base de méthylphénidate ont déjà fait l'objet d'une réévaluation en 2012 dans l'indication de TDAH uniquement suite à une saisine ministérielle.

Pour rappel, les données analysées dans l'indication de TDAH étaient issues d'une méta-analyse du NICE de 2009 et l'étude « Multimodal Treatment for ADHD » (MTA) randomisée menée aux Etats-Unis chez 579 enfants atteints de TDAH.

La méta-analyse du NICE comparant le méthylphénidate au placebo a rapporté des résultats en faveur d'une efficacité du méthylphénidate sur les symptômes du TDAH, troubles du comportement et l'amélioration clinique globale chez les enfants d'âge scolaire. Ces résultats ont été observés dans un contexte où les durées de suivi des études étaient généralement très courtes (3 semaines à 3 mois) et où une grande hétérogénéité des échelles évaluées a été observée, permettant difficilement de retenir des conclusions en termes de quantité d'effet du méthylphénidate par rapport au placebo. L'étude MTA a montré à 14 mois une efficacité supérieure du méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, à celles des prestations habituelles de soins et à une thérapie comportementale seule, en termes de symptômes du TDAH. Le traitement associant méthylphénidate à la prise en charge comportementale a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes

d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture).

Concernant l'indication de narcolepsie, celle-ci a été évaluée par la Commission en 2000 dans le cadre de l'extension d'indication de la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé sécable (méthylphénidate). L'efficacité du méthylphénidate a été évaluée au cours de 5 études<sup>49,50,51, 52,53,54,55</sup>, en ouvert dont une seule comparative, réalisées chez un faible nombre de patients (au total 210 patients). Le méthylphénidate a permis :

- d'améliorer les symptômes sur le sommeil diurne ou la somnolence (81 à 90 % de répondeurs avec une amélioration d'au moins 50% des symptômes sur un total de 191 patients)<sup>49,50,51</sup>
- de diminuer la sévérité ou la fréquence des attaques de cataplexie dans environ la moitié des cas (40 à 61%)<sup>49,50,51</sup> ; à noter que ces résultats ont porté sur de très faibles effectifs de patients (n=60 patients atteints de cataplexie au total pour les 3 études concernées)
- de prolonger le délai d'endormissement au test électrophysiologique du maintien volontaire de l'éveil (MWT) avec une augmentation moyenne de 3,6 à 5,2 minutes chez des patients narcoleptiques ayant 10,5±6 à 12,8±7 minutes à l'inclusion<sup>52,53,54,55</sup> ; à noter que ces résultats ont porté sur de très faibles effectifs de patients (n=19 patients sous méthylphénidate pour les 2 études concernées)

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans cette indication de narcolepsie au cours des renouvellements d'inscriptions ultérieurs de RITALINE 10 mg, comprimé sécable.

## ■ Nouvelles données

### Efficacité

Dans le cadre de cette réévaluation, les nouvelles données d'efficacité fournies ont uniquement porté sur l'indication de TDAH chez l'enfant et l'adolescent correspondant à l'indication principale actuelle en France.

Les nouvelles données sont issues de 3 méta-analyses de 2015, 2017 et 2018<sup>56,71,72</sup> dont les résultats sont de faible niveau de preuve ; l'une de ces méta-analyses a été précédemment évaluée par la Commission lors des renouvellements d'inscription respectifs des spécialités QUASYM du 16 mars 2016 et RITALINE/RITALINE LP du 12 décembre 2018).

**Ces résultats ont été cohérents avec l'efficacité déjà établie depuis plusieurs années du méthylphénidate, par rapport au placebo, sur l'amélioration des symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, inattention et impulsivité) chez les enfants et adolescents d'âge scolaire à court terme, ces résultats ayant principalement porté sur des études de durées de suivi courtes (< 6 mois).** Il n'existe aucune donnée probante sur l'amélioration de la réussite scolaire avec le méthylphénidate.

A noter qu'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés de 2014<sup>86</sup> issue de l'extraction bibliographique a suggéré une efficacité du méthylphénidate versus placebo sur les fonctions cognitives, néanmoins cette méta-analyse n'a pas été retenue compte-tenu du fait que la majorité des études incluses (n=32/36) ont porté sur une dose unique de méthylphénidate.

**Les données d'efficacité du méthylphénidate à long terme sont toujours manquantes.**

Le RCP des spécialités à base de méthylphénidate précise par ailleurs que compte tenu de l'absence d'évaluation systématique de l'efficacité et de la tolérance du méthylphénidate au-delà de 12 mois au cours des études cliniques comparatives, il conviendra de ré-évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au-delà de cette période.

**Au total, ces nouvelles données ne modifient pas les précédentes conclusions de 2012 de la Commission sur le profil d'efficacité du méthylphénidate dans l'indication de TDAH.**

Aucune donnée sur la qualité de vie des patients ou des aidants n'a été fournie.

### Tolérance

Les nouvelles données de tolérance et d'utilisation sont issues du rapport « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi » publié en avril 2017 et compilant les données relatives au méthylphénidate dans le cadre de son suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance national. Ces données ont de plus été actualisées par l'ANSM.



Les nouvelles données collectées à court ou long terme n'ont globalement pas identifié de nouveau risque. Le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu avec comme effets indésirables les plus fréquents : la nervosité, l'insomnie et les céphalées.

Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière tout au long de la prescription du méthylphénidate sont principalement neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et chez l'enfant des effets sur la croissance staturo-pondérale.

## Utilisation

Des signaux de mésusage, d'usage détourné et d'abus déjà identifiés avec le méthylphénidate ont été à nouveau rapportés avec principalement un effet stimulant recherché (50 cas d'abus en 2015 rapportés dans le cadre du suivi d'addictovigilance contre 38 en 2014).

L'ANSM a précisé dans son rapport de 2013 que les mesures de surveillance et de minimisation des risques mises en place depuis plusieurs années au niveau national et européen ont permis de limiter les dérives d'utilisation et de confirmer la balance bénéfice/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation définies par les AMM.

Un usage hors-AMM déjà observé en 2013 continue néanmoins à être observé concernant les conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate avec un pourcentage de primo-prescriptions en secteur libéral de 30% (n=5 341/17 361 initiations de traitement en 2014) là où celle-ci doit être réalisée en service hospitalier.

A noter également que malgré le fait qu'une majorité des initiations de traitement soit réalisées dans l'indication de l'AMM relative au TDAH avec environ 73 % des prescriptions dans la population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans (n=12 594/17 361 en 2014), un quart des initiations de traitement (25%, n=4474/17631 en 2014) ont été réalisées chez les adultes (indications de TDAH ou narcolepsie) avec une seule délivrance dans la moitié des cas. Il est souligné que les prescriptions chez l'adulte peuvent favoriser le risque d'effets indésirables graves en raison de comorbidités et de co-prescriptions associées. Les recommandations nationales de la HAS 2015<sup>6</sup> précisent qu'il peut être approprié de poursuivre un traitement par méthylphénidate à l'âge adulte chez les adolescents dont les symptômes persistent au-delà de 18 ans et qui ont montré un bénéfice évident du traitement. A ce jour, seules les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) et CONCERTA LP ont validé cet usage possible en poursuite de traitement chez l'adulte avec une réévaluation régulière de celui-ci et en précisant que la sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement.

**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.**

## Discussion

### Indication du TDAH

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, inattention et 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, confirmant l'efficacité du méthylphénidate sur l'amélioration des symptômes du TDAH à court terme,
- des données toujours manquantes sur l'efficacité du méthylphénidate à long terme,
- de l'absence de nouvelle donnée de qualité de vie du méthylphénidate,
- du profil de tolérance du méthylphénidate à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et d'effets sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant toujours incertain.

l'impact du méthylphénidate sur la morbidité ou la qualité de vie n'est pas susceptible d'être modifié dans l'indication du TDAH en cas d'échec des mesures correctives.



Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact du méthylphénidate sur l'organisation des soins.

S'agissant des données d'utilisation, la Commission souhaite distinguer 2 situations :

- 1) les situations de mésusage c'est-à-dire d'usage non conforme aux données cliniques et aux indications du RCP ainsi que les usages détournés

La Commission souligne les usages hors-AMM du méthylphénidate observé en termes :

- d'initiations de traitement chez l'adulte avec une part non négligeable (25%, n=4474/17631 en 2014) de prescriptions débutées chez l'adulte (en indications de TDAH ou narcolepsie avec une seule délivrance enregistrée dans la moitié des cas) ; ces instaurations peuvent favoriser le risque d'effets indésirables graves en raison de comorbidités et de co-prescriptions associées et par ailleurs, s'inscrivent dans un contexte où la tolérance et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies à ce jour chez l'adulte atteint de TDAH ; la Commission note qu'une extension d'indication en initiation de traitement chez l'adulte présentant un TDAH est en cours d'évaluation pour les spécialités RITALINE/RITALINE LP (méthylphénidate).
- de durée de traitement avec une durée médiane rapportée de 1,6 ans en 2014 dans un contexte où l'AMM mentionne une réévaluation nécessaire de la poursuite du traitement au-delà de 12 mois compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées au-delà de cette période.

Par ailleurs, il existe une littérature riche sur les usages détournés du méthylphénidate principalement à visée stimulante.

- 2) les situations de non-conformité aux modalités de primo-prescriptions.

Ainsi la Commission note le pourcentage non négligeable (30 %) de primo-prescriptions en secteur libéral, dont la moitié en médecine générale, là où les conditions validées par l'AMM autorisent la primo-prescription uniquement en secteur hospitalier. Ce constat a été largement discuté et contextualisé par les experts de la maladie auditionnés ainsi que les contributions des associations de patients et usagers. Il a ainsi été remonté une inégalité territoriale d'accès aux spécialistes hospitaliers des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent, en termes d'effectifs, avec pour conséquence des allongements des délais de consultation et des possibles retards à la prise en charge.

Même si la prise en charge initiale des patients repose, conformément aux recommandations de la HAS, sur le médecin de premier recours qui a pour mission d'engager une démarche diagnostique, d'initier une prise en charge et d'orienter si nécessaire l'enfant vers un spécialiste du trouble (ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH [pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neuropédiatre, neurologue]), l'accès aux spécialistes est ensuite un enjeu majeur. En effet tout retard à la pose formelle de diagnostic de TDAH et/ou à la prise en charge adaptée peut conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant.

Au regard de ces éléments de contexte et afin de maintenir l'encadrement de ces prescriptions à un respect strict de l'indication de l'AMM (diagnostic de TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement, établi selon les critères du DSM ou les recommandations en vigueur de l'ICD et devant se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant), **la Commission sollicite aussi une révision des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate afin d'élargir l'accès à la primo-prescription de méthylphénidate aux spécialistes concernés en secteur libéral mais également dans les établissements médico-sociaux (CMPP, IME, ITEP, SESSAD...)**

La Commission rappelle la mise à disposition des recommandations de 2014 de la HAS<sup>36</sup> relatives à la conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un TDAH et souligne l'importance à la fois de la coordination ville-hôpital et de la coordination entre le spécialiste, le médecin de premier recours (assurant la liaison entre les intervenants) et les autres professionnels prenant en charge les comorbidités (psychologue, orthophoniste, psychomotricien...) afin de maintenir le parcours de soin et le suivi de ces patients dans le cadre de ce trouble chronique

#### **Indication de la narcolepsie (RITALINE 10 mg, comprimé)**

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie. L'impact sur la morbidité et la qualité de vie n'est pas susceptible d'être modifié.

En conséquence :

- dans l'indication de prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules, le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin existant dans la prise en charge du TDAH, dans le cadre d'une prise en charge globalisée et en complément des mesures correctives.
- dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin existant.

## 08.7 Programme d'études

### 8.7.1 Etudes mises en place dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du méthylphénidate

Des mesures additionnelles ont été mises en place dans le cadre du suivi de pharmacovigilance : avec un suivi des résultats des études observationnelles européennes ADDUCE (*Attention Deficit Hyperactivity Drugs Use Chronic Effects*) dont l'objectif est d'étudier les effets à long terme du méthylphénidate sur la croissance, le système cardiovasculaire, le système nerveux, l'état psychique et sur le développement des organes reproducteurs.

Les mesures additionnelles suivantes de pharmacovigilance ont été en revanche supprimées du PGR suite aux recommandations du PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de juin 2019 :

- le suivi dans le cadre de l'étude MTA (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD), pour obtenir à long terme des informations sur les effets sur la croissance, les effets sur la taille finale et les retards de la maturation sexuelle. (Suivi à 2 ans, à long terme, ouvert, initié par l'investigateur chez les adolescents atteints de TDAH aux États-Unis avec extension dans d'autres pays européens).  
L'arrêt du suivi de cette étude fait suite à l'avis du PRAC qui a reconnu qu'il n'y avait eu aucune mise à jour récente sur l'étude et a convenu que les préoccupations de tolérance concernées (taux réduit de croissance, retard à la maturation sexuelle) continueraient à être surveillés via l'étude ADDUCE.
- questionnaires spécifiques envoyés aux professionnels de santé pour les événements suivants : mort subite, troubles cérébrovasculaires, comportement suicidaire.

Pour rappel, un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'initiation et à la prescription du méthylphénidate hydrochloride et au suivi des patients <http://www.méthylphénidate-guide.eu> a été également mis en place suite à la réévaluation de l'EMA de 2009.

### 8.7.2 Extensions d'indications prévues de l'AMM

Le laboratoire Novartis Pharma a précisé que les spécialités RITALINE/RITALINE LP ont fait l'objet d'une demande d'extension d'indication d'AMM dans le TDAH chez l'adulte en février 2020.

Les autres laboratoires n'ont pas précisé d'extensions d'indications AMM éventuelles.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 09.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en cas d'échec des mesures correctives seules<sup>14,36,112</sup>

**La prise en charge du TDAH doit être globale et coordonnée.** Elle comprend deux cadres thérapeutiques : la prise en charge des symptômes du TDAH et celle des comorbidités (rééducations spécifiques, intervention auprès de l'école, etc.). Outre la prise en charge médicamenteuse qui n'intervient qu'en deuxième ligne, cette prise en charge multimodale associe plusieurs types de thérapeutiques en fonction du patient, notamment des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapiques.

En 2014, la HAS a publié des recommandations nationales de bonne pratique<sup>36</sup> sur la conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Cette recommandation a pour objectif d'aider les médecins assurant les soins de premier recours et face à un enfant ou un adolescent présentant des signes évocateurs d'un TDAH :

- à mener leur mission de repérage du trouble ;
- à conduire une démarche diagnostique initiale et d'orientation dans le système de soins ;
- à participer au suivi en collaboration avec un médecin spécialiste du trouble, ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH dans un objectif d'aide au diagnostic précoce et à l'orientation vers une prise en charge adaptée.

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

En effet, les nouvelles données fournies ne remettent pas en question la démonstration d'efficacité du méthylphénidate sur les symptômes du TDAH par rapport au placebo. Il est néanmoins rappelé que l'efficacité du méthylphénidate a été montrée sur les symptômes principaux d'hyperactivité, inattention et impulsivité, mais qu'aucune efficacité n'a été démontrée sur l'amélioration des performances intellectuelles, mésusage identifié lors du suivi de pharmacovigilance de ces spécialités.

Les nouvelles données de tolérance ne remettent pas en cause le profil de tolérance du méthylphénidate bien connu à court terme (pour les plus fréquents : une nervosité, des insomnies et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux, des effets cardiovasculaires). Des interrogations demeurent sur les événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques à long terme. Il existe également un risque potentiel de retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant.

La Commission a également pris en compte le bilan du mésusage actualisé du méthylphénidate avec des prescriptions instaurées chez l'adulte (25 % des prescriptions en indications de TDAH ou narcolepsie avec une seule délivrance enregistrée dans la moitié des cas), une durée médiane de traitement supérieure à 1 an et des cas d'abus à visée principalement stimulante toujours rapportés.

**Au total, un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate peut être instauré en deuxième intention 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.**

Tel que développé infra, la Commission insiste :

- sur les conditions de prescription du méthylphénidate qui sont également rapportées par le RCP des spécialités concernées et qui doivent impérativement être respectées ;

<sup>112</sup> NICE. Attention hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2018

- sur l'intégration du patient au sein d'un parcours de soins pour une meilleure coordination des acteurs en vue d'une prise en charge globalisée indispensable à une prise en charge de qualité

#### ► Concernant les conditions de prescription du méthylphénidate

**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.**

Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur 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.

Le 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.

**Le méthylphénidate ne sera prescrit qu'en cas d'échec des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules.**

**Un bilan pré-thérapeutique complet doit être réalisé au regard du profil de tolérance du méthylphénidate ; celui-ci comprend :**

- une évaluation de l'état cardiovasculaire du patient (incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque),
- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué,
- une mesure précise du poids et de la taille du patient avant le début du traitement.

**En termes de posologie et d'adaptation posologique, le traitement par méthylphénidate devra être débuté à la dose la plus faible possible** puis augmenter de façon progressive par palier toutes les semaines. Pour rappel, la posologie journalière maximale de méthylphénidate est de 60 mg/jour. La fréquence de renouvellement du traitement a lieu tous les 28 jours sur une ordonnance sécurisée, ce qui conditionne le suivi. **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 :**

- **l'intégration dans une prise en charge globalisée avec la poursuite des mesures correctives** concomitamment au traitement pharmacologique ; une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire.
- **la nécessité d'un suivi régulier des patients sous traitement afin de :**
  - réévaluer l'efficacité de celui-ci et l'opportunité de l'interrompre ou de l'arrêter ; **le traitement devra être interrompu en cas d'absence d'amélioration à l'issue d'un mois de traitement avec ajustement de la dose ;**
  - d'identifier d'éventuels effets indésirables (notamment cardiaques, en termes de taille, poids et appétit et troubles psychiatriques éventuels), notamment à chaque adaptation posologique puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite,
  - de s'assurer d'une bonne observance,
  - de surveiller l'apparition d'éventuels mésusages.

**S'agissant de la durée de traitement,** l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate au-delà de 12 mois n'a pas été évaluée de façon systématique ; il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'utilisation de traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation périodique de l'utilité à long terme du traitement devra être effectuée en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence

de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires).

**La Commission rappelle de plus 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) ; cette poursuite de traitement n'est pas systématique et devra être réalisée sous respect d'une réévaluation régulière du traitement chez l'adulte.

#### ► **Concernant la prise en charge coordonnée et globalisée des patients**

**Au regard des recommandations 2014 de la HAS sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH<sup>36</sup> et des retours d'experts et des associations de patients et d'usagers, la Commission souligne :**

- **le rôle essentiel du médecin de premier recours** qui, face à un enfant présentant des signes évocateurs de TDAH, entraînant des difficultés dans sa vie familiale, sociale ou scolaire, a pour mission d'engager une démarche diagnostique et d'initier une prise en charge. Le médecin de premier recours devra réaliser un bilan initial comportant un entretien clinique avec l'enfant et les parents et un examen clinique complet de l'enfant avec pour objectif d'explorer la symptomatologie présentée par l'enfant, éliminer un diagnostic différentiel et rechercher des comorbidités associées<sup>36</sup>.
- après le bilan initial ayant conduit à évoquer un diagnostic de TDAH, **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])<sup>36</sup> sera choisie **en tenant compte de l'organisation des soins dans la région où le médecin de premier recours exerce et du réseau dont il dispose<sup>36</sup>**.  
En parallèle et dans l'attente du diagnostic, le médecin de premier recours aura pour rôle d'informer et d'accompagner l'enfant et la famille, de débiter la prise en charge des comorbidités déjà identifiées et de mettre en place des mesures d'accompagnement scolaires si nécessaire<sup>113</sup>,
- **la nécessité d'un diagnostic du TDAH et d'une prise en charge adaptée précoces** : en effet, si la prise en charge initiale des patients repose sur le médecin de premier recours, le retard à la pose de diagnostic de TDAH et/ou à la prise en charge adaptée par le spécialiste peut conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant <sup>36</sup>.  
Cet aspect est particulièrement souligné dans un contexte où des retards à l'accès aux médecins hospitaliers spécialistes du trouble, dus à des inégalités territoriales, ont été rapportés à la fois par les experts et 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**. Au cours des visites de suivi, il est recommandé de considérer, lors de l'examen clinique et par un entretien avec l'enfant et sa famille, les différents domaines concernés par le TDAH : médical, psychosocial, scolaire, éducatif et psychologique. Le suivi régulier de l'enfant et de sa famille sera réalisé indépendamment de la prise en charge médicamenteuse ou non, avec un suivi rapproché en particulier en début de prise en charge. La fréquence du suivi par le médecin de premier recours est à adapter en fonction du suivi mis en place par le spécialiste afin que ces consultations soient complémentaires. 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. En l'absence de traitement médicamenteux, la fréquence du suivi est à adapter en fonction de la sévérité des symptômes et des comorbidités associées, idéalement tous les 3 à 6 mois<sup>36</sup>.
- **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**

<sup>113</sup> HAS. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Décembre 2014.



**charge les comorbidités (psychologue, orthophoniste, psychomotricien...)** et un partage des informations pour optimiser le suivi des patients. En parallèle, le médecin de recours assure également une communication régulière avec les professionnels de l'Education nationale.

**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**

La Commission rappelle, qu'à ce jour, conformément au RCP, 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 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.

Par ailleurs, il est rappelé que le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale compte-tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif. Aussi, la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien.

**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).**

## **09.2 Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans<sup>40,41,42</sup>**

Le traitement médicamenteux de la narcolepsie est essentiellement symptomatique et doit permettre de diminuer :

- la somnolence diurne et les accès de sommeil irrépessibles : le modafinil (MODIODAL) est considéré comme le traitement de première intention et doit être accompagné de l'instauration de règles d'hygiène de vie (siestes programmées, perte de poids notamment). Le méthylphénidate (ayant l'AMM) et éventuellement les dérivés d'amphétamine (dexamfétamine disponible en ATU nominative) sont préconisés en cas d'inefficacité ou d'intolérance au modafinil.
- les attaques de cataplexie : suivant la fréquence des crises, plusieurs attitudes sont envisagées : une abstention thérapeutique (si les patients sont peu symptomatiques et avec des cataplexies peu gênantes, en général partielles) ou un traitement médicamenteux. Bien que ne disposant pas d'une AMM et malgré une efficacité peu étudiée, les antidépresseurs sont largement utilisés afin de limiter les attaques de cataplexie. L'oxybate de sodium est le seul traitement qui dispose d'une AMM spécifique pour la cataplexie, mais son profil de tolérance et ses risques importants de détournement d'usage et de pharmacodépendance en font un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.



A noter que le pitolisant (spécialité WAKIX) indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été également évalué en 2016 par la Commission avec une place dans la stratégie thérapeutique non définie par rapport aux alternatives disponibles compte-tenu notamment de la non-infériorité non démontrée versus modafinil sur l'hypersomnie diurne et de l'absence de données en cas d'échec ou d'intolérance aux alternatives ou versus comparateur actif sur la cataplexie.

La spécialité SUNOSI, à base de solriamfetol, a par ailleurs obtenu une AMM le 16 janvier 2020 dans l'indication d'amélioration de l'éveil et de réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie). Dans son avis du 24 juin 2020<sup>4343</sup>, la Commission a considéré que SUNOSI (solriamfetol) constituait une option thérapeutique pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) uniquement en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles compte-tenu de son efficacité démontrée versus placebo avec une quantité d'effet jugée cliniquement pertinente à court terme, de l'absence de données versus comparateur actif alors que ces comparaisons étaient réalisables et du profil de tolérance à court et moyen terme, marqué notamment par le risque cardiovasculaire et psychiatrique. Dans les autres situations cliniques de l'AMM, la Commission a considéré que SUNOSI (solriamfetol) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

**En l'absence de nouvelle donnée, la place du méthylphénidate dans l'indication de la narcolepsie n'est pas modifiée.**

**Le méthylphénidate reste un traitement de deuxième ligne dans 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 rappelle l'importance de respecter les conditions de prescription selon le RCP. Un bilan pré-thérapeutique cardiovasculaire est notamment recommandé chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux d'ordre cardiovasculaires. De même, une surveillance systématique mensuelle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sous méthylphénidate doit être réalisée.

Il est à noter qu'un récent consensus français de 2017<sup>42</sup> ainsi que l'avis d'expert, rapportent des usages des formes LP dans la pratique avec un meilleur profil de tolérance, de moindres effets rebonds de fin de dose et une potentielle meilleure observance.

**Malgré l'absence d'études cliniques systématiques réalisées avec ces formes LP dans l'indication de la narcolepsie, la Commission souligne l'importance de la mise à disposition de ces formes dans l'indication de narcolepsie et sollicite un alignement de l'AMM de RITALINE LI (méthylphénidate) aux autres formes de méthylphénidate LP.**

## 09.3 Population cible

La population cible du méthylphénidate correspond :

- pour les spécialités CONCERTA LP, MEDIKINET, QUASYM LP, RITALINE LP : aux patients de 6 ans et plus traités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.
- pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé : aux patients de 6 ans et plus traités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes et aux des adultes et enfants de plus de 6 ans traités pour narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil.

En l'absence de donnée épidémiologique française et robuste, compte tenu de l'ancienneté de l'utilisation du méthylphénidate dans ses indications, et bien qu'un mésusage (en particulier chez l'adulte) et des situations de non-conformité aux modalités de primo-prescriptions en secteur libéral ait été identifié, la population cible peut être approchée par la population rejointe à partir des données de remboursement.

Les données de remboursement en ville issues de l'extraction du SNDS réalisée par la HAS sur la période 2016-2019, rapportent 95 214 patients ayant eu au moins une délivrance d'une spécialité à base de méthylphénidate.

**Au total, la population cible du méthylphénidate identifiée est de l'ordre de 96 000 patients. Une surestimation de cette population ne peut être exclue au regard du mésusage observé (prescriptions chez l'adulte dans le TDAH et initiations de traitement en libéral).**

## Annexe 1. Saisine ministérielle du 16 septembre 2019

**Ministère des solidarités et de la santé  
Ministère de l'action et des comptes publics**

DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE  
Sous-direction du financement du système de soins  
Bureau des produits de santé – 1C

Paris, le 16 09 19

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE  
Sous-direction politique des produits de santé et  
de la qualité des pratiques et des soins  
Bureau du médicament – PP2

DEMESP - SEM  
Courrier arrivé le :

RECEVE  
19 SEP 2019

19 SEP. 2019

N°: 130153

Transmis le : PGBK/CBR/KLF

Monsieur le Président,

Le méthylphénidate fait l'objet de nombreux mésusages. Les prescriptions inappropriées de spécialités à base de méthylphénidate sont en constante augmentation ces dernières années et atteignent désormais plus de 30% des prescriptions. Les conséquences sanitaires des prescriptions inadaptées de méthylphénidate peuvent être graves et motivent la présente saisine. Des mesures s'avèrent nécessaires afin d'améliorer la pertinence de ces prescriptions et la prise en charge des patients.

Au regard du mésusage important observé pour ces spécialités, les actions déjà entreprises par l'ANSM, qui visent notamment à renforcer les dispositifs de pharmacovigilance, ne suffisent plus.

Nous souhaitons ainsi conditionner la prise en charge des spécialités à base de méthylphénidate à un accord préalable par l'assurance maladie pour un impact réel sur ces prescriptions.

Notamment à cette fin, nous souhaiterions disposer d'un avis de réévaluation (avis complet) de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate (cf. Annexe), en application des dispositions de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, afin d'accompagner cette réévaluation nous souhaiterions également la publication d'une fiche « Bon usage des médicaments » relative à ces spécialités. Cette fiche, présentant les indications validées et les situations de prescriptions injustifiées, concourra à améliorer l'acceptabilité de la mesure proposée par les prescripteurs.

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre cet avis dans un délai de 6 mois à compter de la réception de la présente saisine.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, nos respectueuses salutations.

La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins

Céline PERRUCHON

Monsieur le Professeur Christian Thuillez  
Président de la Commission de la transparence  
Haute Autorité de la santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

Le sous-directeur du financement  
du système de soins

Nicolas LABRUNE

**Annexe : Les spécialités à base de méthylphénidate commercialisées en France**

| Code CIP      | Laboratoire            | Libellé de la présentation                   |
|---------------|------------------------|----------------------------------------------|
| 3400936155411 | JANSSEN                | CONCERTA LP 18MG CPR 28                      |
| 3400936155589 | JANSSEN                | CONCERTA LP 36MG CPR 28                      |
| 3400936155640 | JANSSEN                | CONCERTA LP 54 MG CPR 28                     |
| 3400949478545 | H.A.C. PHARMA          | MEDIKINET 5 MG GELULE 28                     |
| 3400949481385 | H.A.C. PHARMA          | MEDIKINET 10 MG GELULE 28                    |
| 3400949481507 | H.A.C. PHARMA          | MEDIKINET 20 MG GELULE 28                    |
| 3400949481736 | H.A.C. PHARMA          | MEDIKINET 30 MG GELULE 28                    |
| 3400949482108 | H.A.C. PHARMA          | MEDIKINET 40 MG GELULE 28                    |
| 3400928001306 | MYLAN S.A.S.           | METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA LP 18 MG 28 CPR |
| 3400928001535 | MYLAN S.A.S.           | METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA LP 36 MG 28 CPR |
| 3400928001825 | MYLAN S.A.S.           | METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA LP 54 MG 28 CPR |
| 3400949726165 | SHIRE FRANCE S.A.      | QUASYM LP 10 MG GELULE 28                    |
| 3400949726226 | SHIRE FRANCE S.A.      | QUASYM LP 20 MG GELULE 28                    |
| 3400949726745 | SHIRE FRANCE S.A.      | QUASYM LP 30 MG GELULE 28                    |
| 3400933929404 | NOVARTIS PHARMA S.A.S. | RITALINE 10MG CPR 30                         |
| 3400941686535 | NOVARTIS PHARMA S.A.S. | RITALINE LP 10 MG GELULE 28                  |
| 3400936534933 | NOVARTIS PHARMA S.A.S. | RITALINE LP 20MG GELULE 28                   |
| 3400936535015 | NOVARTIS PHARMA S.A.S. | RITALINE LP 30MG GELULE 28                   |
| 3400936535183 | NOVARTIS PHARMA S.A.S. | RITALINE LP 40MG GELULE 28                   |



**Ministère des solidarités et de la santé  
Ministère de l'action et des comptes publics**

**DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE**  
Sous-direction du financement du système de soins  
Bureau des produits de santé – 1C

Paris, le 10/06/2020

**DIRECTION GENERALE DE LA SANTE**  
Sous-direction politique des produits de santé et  
de la qualité des pratiques et des soins  
Bureau du médicament – PP2

**Objet : Précision - Saisine de la commission de la transparence (CT) pour disposer d'un avis de réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate**

Monsieur le Président,

Ce courrier vient préciser le périmètre de la saisine de la commission de la transparence (CT) pour disposer d'un avis de réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate.

En effet, afin de pouvoir mettre en place des mesures pour limiter le mésusage de ces produits, nous souhaiterions disposer dans votre avis de réévaluation d'éléments concernant le service médical rendu, l'impact sur la santé publique, la place dans la stratégie thérapeutique, la population cible et les recommandations concernant l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate (cf. Annexe).

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, nos respectueuses salutations.

La sous-direction du financement  
des produits de santé du système de soins  
Bureau des produits de santé – 1C  
Cécile MONASSE

Le sous-directeur du financement  
du système de soins  
Nicolas LABRUNE

**Annexe 3. Tableau des résultats de la méta-analyse des études comparant méthylphénidate au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant chez l'enfant d'âge scolaire (NICE,2009)**

|                                                       | Methylphenidate versus placebo                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                | Methylphenidate versus wait-list                                   |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Mixed comorbidity                                                                                                                                                                 | Specific comorbidity (developmental reading disorder)                                                                                                                                                                                          | Mixed comorbidity                                                  |
| Total no. of trials (total no. of participants)       | 12 (1582)                                                                                                                                                                         | 1 (58)                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (20)                                                             |
| Study ID                                              | BUTTER1983 CONNERS1980 FINDLING2006 GITTELMANKLEIN1976A GREENHILL2002 GREENHILL2006 IALONGO1994 KOLLINS2006 KURLAN2002 LERER1977 PLISZKA2000 WILENS2006                           | KUPIETZ1988                                                                                                                                                                                                                                    | BROWN1985                                                          |
| Diagnosis                                             | ADD with hyperkinesis, ADHD, hyperkinetic disorder, hyperkinetic reaction of childhood, MBD (common coexisting conditions: oppositional defiant disorder and/or conduct disorder) | ADD with hyperactivity and developmental reading disorder                                                                                                                                                                                      | ADHD symptoms                                                      |
| Baseline severity (mean range)                        | CRS range: 35.48 to 42.05                                                                                                                                                         | CPRS: 20.55 (4.69)                                                                                                                                                                                                                             | CTRS (Abbrev) : 18.55 (4.30)                                       |
| Dose                                                  | Low: ≤0.4 mg/kg/day; Medium: > 0.4 > 0.8 mg/kg/day; High: ≤0.8 mg/kg/day                                                                                                          | Low: 0.3 mg/kg; Medium: 0.5 mg/kg; High: 0.7 mg/kg                                                                                                                                                                                             | 0.3 mg/kg/day                                                      |
| Treatment length (mean range)                         | 7–112 days                                                                                                                                                                        | 196 days                                                                                                                                                                                                                                       | 84 days                                                            |
| <b>Benefits</b>                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                    |
| ADHD core symptoms (mean at endpoint) (teacher-rated) | Various measures:<br>Low dose: SMD -0.40 (-0.95 to 0.15)<br>Quality: High K : 2, N : 78<br>High dose: SMD -0.84 (-1.06 to -0.62)<br>Quality: High K : 5, N : 806                  | CTRS (hyperactivity):<br>Low dose: SMD -1.61 (-2.69 to -0.53)<br>Quality: High K : 1, N : 58<br>Medium dose: SMD -1.35 (-2.29 to -0.40)<br>Quality: High K : 1, N : 58<br>High dose: SMD -2.37 (-3.54 to -1.20)<br>Quality: High K : 1, N : 58 | CTRS: SMD -1.11 (-2.07 to -0.15)<br>Quality: High K : 1, N : 20    |
| ADHD core symptoms (mean change) (teacher-rated)      | CATQ:<br>Medium dose: SMD -1.69 (-2.24 to -1.14)<br>Quality: High K : 1, N : 136                                                                                                  | –                                                                                                                                                                                                                                              | –                                                                  |
| ADHD core symptoms (mean at endpoint) (parent-rated)  | CPRS:<br>Low dose: SMD 0.66 (-0.06 to 1.37)<br>Quality: high K : 1, N : 48<br>High dose: SMD -0.79 (-1.14 to -0.45)                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                              | CPRS: SMD -1.29 (-2.27 to -0.3)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 20 |



|                                                            |                                                                                                                                                                      |   |   |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
|                                                            | Quality: High K - 4, N : 747                                                                                                                                         |   |   |
| ADHD core symptoms (mean change) (parent-rated)            | Various measures:<br>Medium dose: SMD -1.34 (-3.26 to 0.58) Quality:<br>High K - 2, N : 186                                                                          | — | — |
| ADHD core symptoms (mean at endpoint) (investigator-rated) | —                                                                                                                                                                    | — | — |
| ADHD core symptoms (mean at endpoint) (self-report)        | —                                                                                                                                                                    | — | — |
| Conduct problems (mean at endpoint) (teacher-rated)        | Various measures:<br>Low dose: SMD -0.43 (-1.13 to 0.27)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 48<br>High dose: SMD -0.58 (-0.84 to -0.31)<br>Quality: High K : 4, N : 485 | — | — |
| Conduct problems (mean change) (teacher-rated)             | IOWA (oppositional/defiant):<br>Medium dose: SMD -1.21 (-1.72 to -0.71)<br>Quality: High K : 1, N : 136                                                              | — | — |
| Conduct problems (mean at endpoint) (parent-rated)         | Various measures:<br>High dose: SMD -0.73 (-1.06 to -0.41)<br>Quality: High K : 2, N : 378                                                                           | — | — |
| Clinical improvement (clinician-rated)                     | Various measures:<br>Medium dose: RR 3.08 (1.40 to 6.78)<br>Quality: High K : 2, N : 186<br>High dose: RR 1.81 (1.46 to 2.24)<br>Quality: High K : 5, N : 823        | — | — |
| Clinical improvement (parent and teacher)                  | —                                                                                                                                                                    | — | — |
| <b>Harms</b>                                               |                                                                                                                                                                      |   |   |
| Insomnia                                                   | High dose: NNTH 12 (7 to 33)<br>Quality: High K : 3, N : 318                                                                                                         | — | — |
| Anorexia                                                   | High dose: NNTH 16 (11 to 50)<br>Quality: High K : 4, N : 634                                                                                                        | — | — |
| Increased crying                                           | High dose: NNTH 3 (NNTH 1 to ∞ to NNTB 50)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 1                                                                                         | — | — |
| Increased irritability                                     | High dose: NNTH 14 (NNTH 4 to ∞ to NNTB 16)<br>Quality: Moderate K : 2, N : 119                                                                                      | — | — |
| Moodiness                                                  | High dose: NNTH 16 (NNTH 8 to ∞ to NNTB 100)<br>Quality: High K : 2, N : 141                                                                                         | — | — |
| Thirst                                                     | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                       | — | — |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                           |   |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---|
| Itching                                   | High dose: NNTH 10 (NNTH 4 to $\infty$ to NNTB 20)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| Diarrhoea                                 | High dose: NNTH 50 (NNTH 20 to $\infty$ to NNTB 100)<br>Quality: High K : 3, N : 318                                                                                                                                           | —                                                                         | — |
| Palpitations                              | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to $\infty$ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| Stuttering                                | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to $\infty$ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| Negativism                                | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to $\infty$ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| Reddened eyes                             | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to $\infty$ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| Incoherent speech                         | High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to $\infty$ to NNTB 13)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 41                                                                                                                                          | —                                                                         | — |
| 7% decrease in bodyweight                 | High dose: NNTH 9 (5 to 50)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 100                                                                                                                                                                | —                                                                         | — |
| Decreased appetite                        | High dose: NNTH 9 (5 to 50)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 59                                                                                                                                                                 | —                                                                         | — |
| Leaving study early due to adverse events | Low dose: not estimable<br>Quality: High K : 1, N : 30<br>Medium dose: NNTB 100 (NNTB 25 to $\infty$ to NNTH 50)<br>Quality: High K : 2, N : 186<br>High dose: $\infty$ ( $\infty$ to NNTH 33)<br>Quality: High K : 2, N : 424 | —                                                                         | — |
| Leaving study early due to any reason     | Low dose: NNTB 25 (NNTB 4 to $\infty$ to NNTH 6)<br>Quality: High K : 2, N : 78<br>Medium dose: NNTB 8 (4 to 50)<br>Quality: High K : 2, N : 186<br>High dose: NNTB 11 (6 to 25)<br>Quality: High K : 5, N : 767               | NNTB 14 (NNTH 9 to $\infty$ to NNTB 4)<br>Quality: Moderate K : 1, N : 58 | — |

## Annexe 4 – Méthodologie de la recherche documentaire

### SOURCES D'INFORMATIONS

#### Bases de données bibliographiques :

- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Les recherches ont porté sur les publications en langue anglaise, espagnole, italienne et française.

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de l'interrogation dans les bases de données Embase et Medline.

En complément de ces recherches, la Cochrane Library a été interrogée.

Le nombre total de références obtenues est 544.

**Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline**

| Type d'étude / sujet | Termes utilisés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Période           |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                      | <b>Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez les enfants et adolescents : Méta analyses, revues systématiques et recommandations</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2012 – 04/05/2020 |
| Etape 1              | (MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR MJEMB.EXACT("child")) OR MESH.EXACT("Child") OR MJEMB.EXACT("adolescent") OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |
| ET                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |
| Etape 2              | (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("methylphenidate") OR TI(Medikinet) OR TI(Quasym) OR TI(Concerta) OR TI(Ritalin) OR TI(Ritaline) OR TI(Methylphenidate))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |
| ET                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |
| Etape 3              | (MJMESH.EXACT("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity") OR MJEMB.EXACT("attention deficit disorder") OR TI(attention PRE/0 deficit?) OR TI(ADHD))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |
| ET                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |
| Etape 4              | ((TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline))) (TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) |                   |

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez les enfants et adolescents : Essais contrôlés randomisés ou non randomisés**

2012 – 04/05/2020

Etape 1 (MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR MJEMB.EXACT("adolescent") OR MJEMB.EXACT("child"))

ET

Etape 2 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("methylphenidate") OR TI(Medikinet) OR TI(Quasym) OR TI(Concerta) OR TI(Ritalin) OR TI(Ritaline) OR TI(Methylphenidate))

ET

Etape 3 (MJMESH.EXACT("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity") OR MJEMB.EXACT("attention deficit disorder") OR TI(attention PRE/0 deficit?) OR TI(ADHD))

ET

Etape 4 (TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial))

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez les enfants et adolescents : Etudes observationnelles (études cohortes, cas témoins)**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR MJEMB.EXACT("adolescent") OR MJEMB.EXACT("child"))

ET

Etape 2 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("methylphenidate") OR TI(Medikinet) OR TI(Quasym) OR TI(Concerta) OR TI(Ritalin) OR TI(Ritaline) OR TI(Methylphenidate))

ET

Etape 3 (MJMESH.EXACT("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity") OR MJEMB.EXACT("attention deficit disorder") OR TI(attention PRE/0 deficit?) OR TI(ADHD))

ET

Etape 4 TI(case PRE/0 control PRE/0 stud\*) OR TI(cohort\*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud\*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud\*) OR TI(prospective PRE/0 stud\*) OR TI(retrospective PRE/0 stud\*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT(EXPLODE(case-control study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study"))

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez les enfants et adolescents : Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR MJEMB.EXACT("adolescent") OR MJEMB.EXACT("child"))

ET

Etape 2 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("methylphenidate") OR TI(Medikinet) OR TI(Quasym) OR TI(Concerta) OR TI(Ritalin) OR TI(Ritaline) OR TI(Methylphenidate))

ET

Etape 3 (MJMESH.EXACT("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity") OR MJEMB.EXACT("attention deficit disorder") OR TI(attention PRE/0 deficit?) OR TI(ADHD))

ET

Etape 4 *TI(clinical PRE/0 trial\*) OR TI(comparative PRE/0 stud\*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)*

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication de narcolepsie avec ou sans catalepsie chez les adultes, adolescents et enfants : Méta analyses, revues systématiques et recommandations**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("Methylphenidate") OR TI,AB(Medikinet) OR TI,AB(Quasym) OR TI,AB(Concerta) OR TI,AB(Ritalin) OR TI,AB(Ritaline)) OR TI,AB(Methylphenidate)

ET

Etape 2 (MJEMB.EXACT("narcolepsy") OR MJMESH.EXACT("Narcolepsy") OR TI,AB(Narcolepsy))

ET

Etape 3 ((TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 literature PRE/0 review[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 overview[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 review[\*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)) OR (TI(consensus) OR TI(guidance[\*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[\*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[\*1]) OR TI(statement[\*1]) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences, NIH as topic) OR MESH.EXACT(guidelines as topic) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)))

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication de narcolepsie avec ou sans catalepsie chez les adultes, adolescents et enfants : Essais contrôlés randomisés ou non randomisés**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("Methylphenidate") OR TI,AB(Medikinet) OR TI,AB(Quasym) OR TI,AB(Concerta) OR TI,AB(Ritalin) OR TI,AB(Ritaline)) OR TI,AB(Methylphenidate)

ET

Etape 2 (MJEMB.EXACT("narcolepsy") OR MJMESH.EXACT("Narcolepsy") OR TI,AB(Narcolepsy))

ET

Etape 3 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial))

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication de narcolepsie avec ou sans catalepsie chez les adultes, adolescents et enfants : Etudes observationnelles (études cohortes, cas témoins)**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("Methylphenidate") OR TI,AB(Medikinet) OR TI,AB(Quasym) OR TI,AB(Concerta) OR TI,AB(Ritalin) OR TI,AB(Ritaline)) OR TI,AB(Methylphenidate)

ET

Etape 2 (MJEMB.EXACT("narcolepsy") OR MJMESH.EXACT("Narcolepsy") OR TI,AB(Narcolepsy))

ET

Etape 3 TI(case PRE/0 control PRE/0 stud\*) OR TI(cohort\*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud\*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud\*) OR TI(prospective PRE/0 stud\*) OR TI(retrospective PRE/0 stud\*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT(EXPLODE(case-control study)) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study")

**Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate pour l'indication de narcolepsie avec ou sans catalepsie chez les adultes, adolescents et enfants : Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés**

2012 – 10/04/2020

Etape 1 (MJMESH.EXACT("Methylphenidate") OR MJEMB.EXACT("Methylphenidate") OR TI,AB(Medikinet) OR TI,AB(Quasym) OR TI,AB(Concerta) OR TI,AB(Ritalin) OR TI,AB(Ritaline)) OR TI,AB(Methylphenidate)

ET

Etape 2 (MJEMB.EXACT("narcolepsy") OR MJMESH.EXACT("Narcolepsy") OR TI,AB(Narcolepsy))

ET

Etape 3 TI(clinical PRE/0 trial\*) OR TI(comparative PRE/0 stud\*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)



Une veille sur le sujet a été menée jusqu'à fin mai 2020.

## Annexe 5. Résultats de la recherche bibliographique dans l'indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

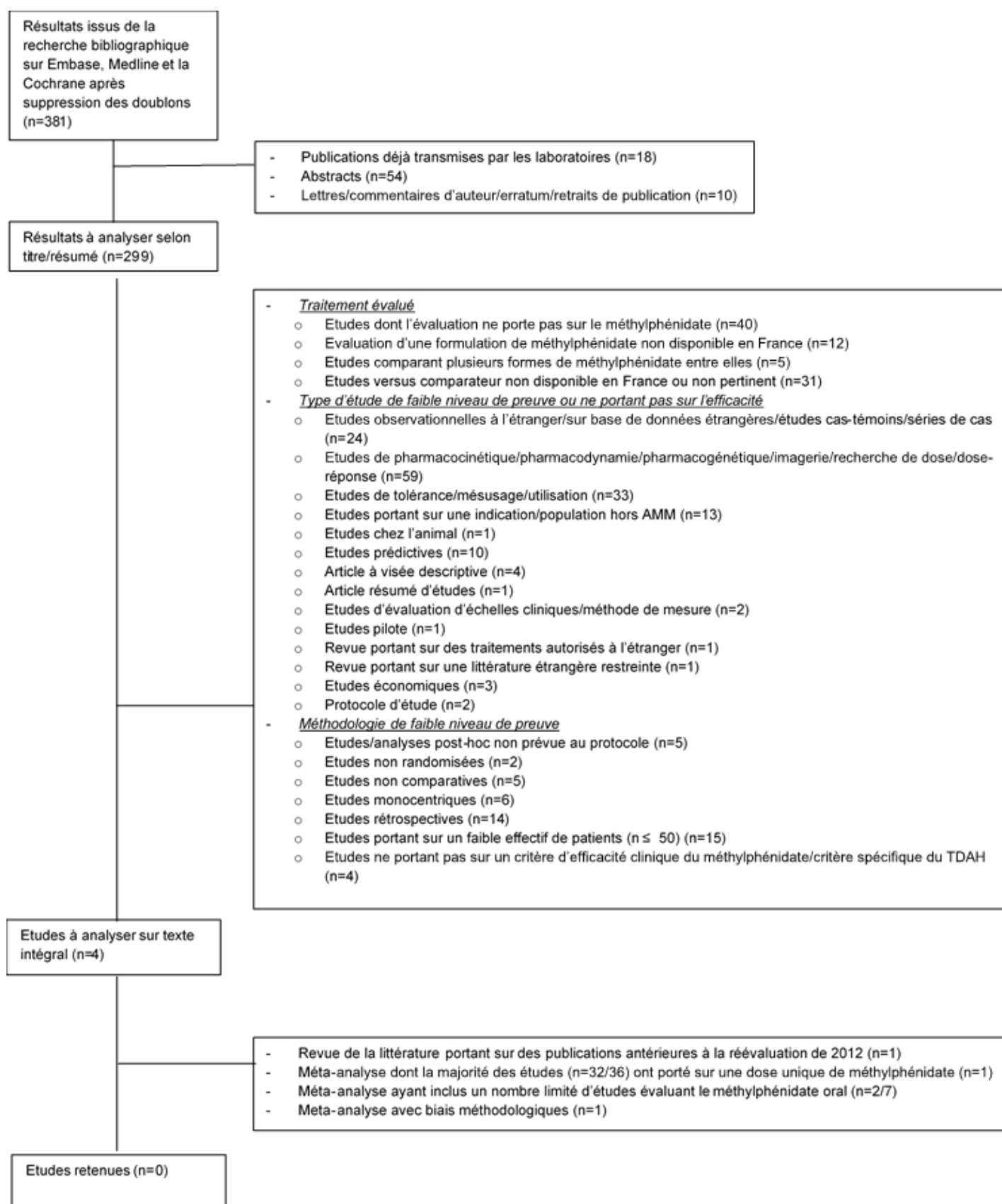


Figure 1. Diagramme de flux de sélection des études issues de la recherche bibliographique dans l'indication de TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

## Annexe 6. Résultats de la recherche bibliographique dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

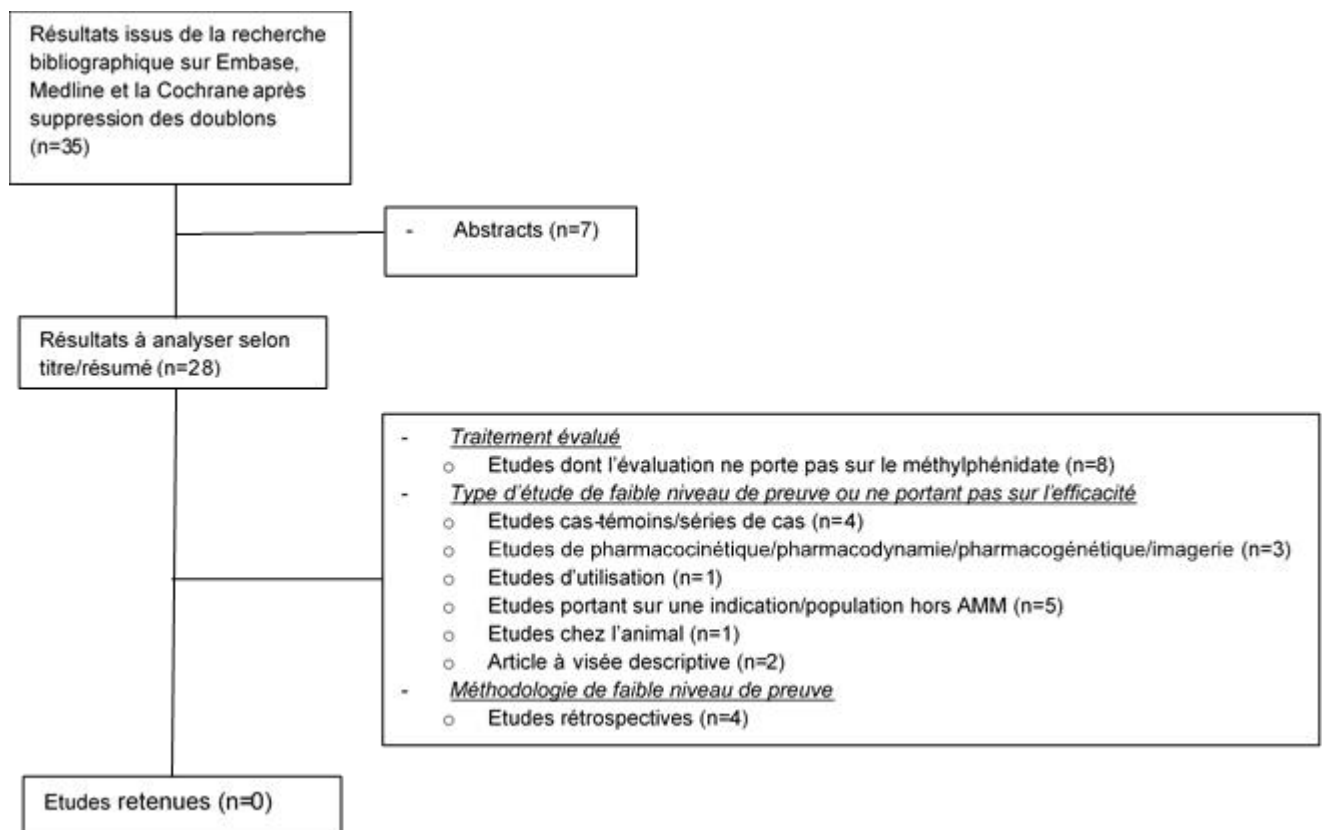


Figure 2. Diagramme de flux de sélection des études issues de la recherche bibliographique dans l'indication de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas d'inefficacité du modafinil