

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

méthylphénidate

**MEDIKINET 5 mg, 10 mg,  
20 mg, 30 mg et 40 mg,****gélule à libération modifiée****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

- TDAH
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte, au même titre que les autres spécialités à base de méthylphénidate (RITALINE LP et ses génériques et CONCERTA).

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Un consensus d'experts européen sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été récemment actualisé (2019). La prise en charge proposée doit être multimodale et multidisciplinaire et repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses avec des approches éducatives, familiales, rééducatives et psychothérapiques (psychoéducation, thérapies cognitivo-comportementales, etc.). Ces mesures peuvent être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes. La présence de comorbidités sera à considérer dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte.

### **Place de MEDIKINET (méthylphénidate) dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte :**

Un traitement pharmacologique par MEDIKINET LP (méthylphénidate) peut être instauré en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et coordonnée entre les différents intervenants dans le traitement du TDAH, **avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique.**

**Le principe d'une prescription limitée dans le temps devra être systématiquement abordé lors de l'instauration du traitement.**

**Le traitement doit être instauré, selon l'AMM :**

- **après un bilan pré-thérapeutique complet, au regard du profil de tolérance du méthylphénidate, avec une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient**, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. **Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires.** La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque renouvellement à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois,
- **sous la surveillance d'un spécialiste du TDAH chez l'adulte,**
- **à la dose la plus faible possible puis ajusté de façon progressive** par pallier toutes les semaines.

**Un suivi régulier des patients sous méthylphénidate est nécessaire** afin de réévaluer l'efficacité du traitement, d'identifier d'éventuels effets indésirables, notamment cardiovasculaires et cérébrovasculaires, de s'assurer de l'observance et de l'absence d'éventuels mésusage ou abus,

**Au-delà de 12 mois de traitement, les données d'efficacité et de tolérance sont limitées**, impliquant une réévaluation systématique de la poursuite du traitement au-delà de cette période, en mettant en place des périodes sans méthylphénidate pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient.

**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'instauration et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.**

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	MEDIKINET est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) <b>chez l'adulte</b> , lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.
<b>SMR</b>	IMPORTANT
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'une supériorité <i>versus</i> placebo dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo sur le score symptomatique WRI-WRAADDS (critère de jugement principal) évalué par le clinicien avec une différence moyenne de 5,6 points à 24 semaines et de 6,8 points à 8 semaines, correspondant à une quantité d'effet modeste,</li> <li>– de la démonstration d'une supériorité <i>versus</i> placebo dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo, tous deux en association à une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique individuelle, sur le score symptomatique TDAH CAARS : O-L (critère de jugement principal) évalué par le clinicien à 13 semaines avec une différence moyenne de -1,7 points, correspondant à une quantité d'effet modeste,</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,</li> <li>– du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires,</li> </ul> <p>la Commission considère que MEDIKINET (méthylphénidate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que les autres spécialités à base de méthylphénidate (RITALINE LP et ses génériques et CONCERTA), dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) <b>chez l'adulte</b>, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</p>
<b>ISP</b>	MEDIKINET (méthylphénidate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Un traitement pharmacologique par MEDIKINET (méthylphénidate) peut être instauré en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.</p> <p>Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et coordonnée entre les différents intervenants dans le</p>

traitement du TDAH, avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique.

### **Conditions de prescription et de délivrance**

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'adulte. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique.

Chez l'adulte, le diagnostic doit comprendre un entretien structuré avec le patient afin de bien définir les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement sur la base des dossiers des patients (dossiers médicaux, bulletins scolaires...) couplés à l'utilisation d'outils appropriés (par exemple échelle WURS, questionnaires à destination de l'entourage). Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes.

Un examen initial rigoureux doit être mené avant toute prescription afin d'éliminer les diagnostics différentiels et de rechercher les comorbidités associées, fréquentes dans le TDAH. Ceux-ci feront l'objet d'une prise en charge spécifique préalable.

La décision de prescrire un psychostimulant chez l'adulte doit reposer sur une évaluation approfondie et le diagnostic bien établi avec un impact fonctionnel modéré ou sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) affectant plusieurs aspects de la vie du patient. La prise en charge est multidisciplinaire.

Un bilan pré-thérapeutique complet doit être réalisé au regard du profil de tolérance du méthylphénidate avec :

- une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois,
- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux d'arythmie maligne, de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance

Concernant la posologie, le traitement par MEDIKINET (méthylphénidate) chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 10 mg. La posologie de MEDIKINET (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose de 10 mg. Le schéma posologique utilisé devra

permettre d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne minimale efficace la plus faible. La posologie journalière maximale ne devra pas dépasser 80 mg.

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 60 ans, sa sécurité et son efficacité n'ayant pas été établies dans cette classe d'âge. Chez la femme enceinte, l'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que le retard d'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

La prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique :

- la nécessité d'une évaluation périodique afin d'évaluer l'efficacité du traitement et l'état du patient, ainsi que l'opportunité d'une interruption temporaire ou permanente du traitement. En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté,
- d'identifier d'éventuels effets indésirables (notamment les troubles cardiaques, vasculaires cérébraux, neuropsychiatriques, retentissement pondéral, perte d'appétit), à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite,
- de s'assurer d'une bonne observance,
- de surveiller le risque de mésusage et d'usage détourné (notamment dans le cadre d'un dopage intellectuel ou d'addictions), compte-tenu des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez l'adulte, ainsi que du risque abusif pouvant entraîner une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable,
- de s'associer à une prise en charge globale et coordonnée du patient.

S'agissant de la durée de traitement, l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées de façon systématique ; il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée, la balance bénéfique/risque à long terme du méthylphénidate n'ayant pas été évaluée de façon systématique. En cas d'utilisation du traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation régulière 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 pour évaluer l'état du patient.

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.

La spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) est soumise à une prescription initiale annuelle réservée à tout médecin spécialiste en neurologie, en

pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital. Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription.

La délivrance du méthylphénidate par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription initiale datant de moins d'un an. La prescription doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. 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, compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif.

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'instauration et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.

<b>Population cible</b>	La population cible de MEDIKINET (méthylphénidate) peut être estimée au minimum à 22 563 adultes par an. A noter que les primo-prescriptions chez l'adulte ont concerné 9 694 patients par an.
-------------------------	--

<b>Recommandations</b>	<p>→ <b>Conditionnements</b></p> <p>Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, les conditionnements de MEDIKINET, gélule en boîte de 28 gélules (méthylphénidate) en plaquettes sont adaptés.</p> <p>→ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH</b></p> <p>Dans le contexte de cette extension d'indication chez l'adulte, la Commission rappelle l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques du méthylphénidate (notamment la prescription limitée à 28 jours) compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– des données évaluées lors de la réévaluation en 2020 sur le mésusage en France avec des durées médianes de traitement au-delà de 1 an, ainsi que des usages détournés connus et décrits depuis de nombreuses années du méthylphénidate, rapportés majoritairement chez des adultes,</li><li>– 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,</li><li>– des données de tolérance avec des risques neuropsychiatriques, cérébro- et cardiovasculaires du méthylphénidate.</li></ul>
------------------------	--

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>8</b>
<b>2. Indication</b>	<b>10</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>10</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>12</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>15</b>
5.1 Médicaments	15
5.2 Comparateurs non médicamenteux	17
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>18</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>18</b>
7.1 Efficacité	19
7.2 Qualité de vie	26
7.3 Tolérance	26
7.4 Résumé & discussion	30
7.5 Programme d'études	32
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>33</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>36</b>
9.1 Service Médical Rendu	36
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	37
9.3 Population cible	38
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>39</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>40</b>
<b>12. Annexe : tableau des modifications du RCP de MEDIKINET depuis la précédente évaluation par la Commission</b>	<b>41</b>

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication des spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération modifiée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) **chez l'adulte**, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

## Rappel des précédentes principales évaluations de MEDIKINET (méthylphénidate) et objet de la présente extension d'indication évaluée

Pour rappel, les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) disposent depuis le 18 juillet 2011 d'une AMM dans l'indication suivante : « dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique 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 ». Dans son avis de primo-inscription du 3 octobre 2012<sup>1</sup>, la Commission a octroyé aux spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) **un service médical rendu (SMR) important** dans l'indication de l'AMM **et a considéré qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée.

**Le RCP des spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) a été modifié le 15 octobre 2019** pour inclure des précisions chez l'adulte **en mentionnant qu'il pouvait 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. La Commission a pris en compte ces modifications de RCP** lors de sa réévaluation commune de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate en 2020 (cf. *infra* « Rappel de la réévaluation par la Commission des spécialités à base de méthylphénidate ») **et a considéré que le SMR restait important dans l'indication de l'AMM.**

Les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) ont finalement obtenu le 13 septembre 2022 une extension d'AMM dans la prise en charge du TDAH chez l'adulte. **L'extension d'indication faisant l'objet de la présente évaluation concerne donc l'instauration de traitement chez l'adulte** dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

## Rappel du contexte historique du méthylphénidate en France<sup>2</sup>

La spécialité RITALINE (méthylphénidate) 10 mg, comprimé à libération immédiate a été commercialisée pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1959 et a obtenu une AMM dans l'indication de TDAH chez l'enfant et une 1<sup>ère</sup> inscription au remboursement en 1995. L'extension d'AMM dans le traitement de la narcolepsie et son remboursement ont été obtenus en 1999.

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 le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a montré l'existence d'un usage détourné principalement chez les sujets traités et leurs proches, ainsi que des sujets ayant un profil de développement potentiel d'addictions. Cette enquête a également mis en évidence une prescription

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 3 octobre 2012. Site HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1334805/fr/medikinet-methylphenidate-chlorhydrate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1334805/fr/medikinet-methylphenidate-chlorhydrate-de) [accédé le 14/02/2023]

<sup>2</sup> HAS. Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate du 24/06/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport\\_reevaluation\\_methylphenidate\\_avisdef\\_cteval485.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf)

hors AMM et un non-respect des conditions de prescription et de délivrance. Les propositions d'ajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate dans le RCP et l'uniformisation des RCP de toutes les spécialités à base de méthylphénidate ont reçu un avis favorable de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en novembre 2006.

En 2003, des nouvelles formes pharmaceutiques à libération prolongée à base de méthylphénidate ont obtenu l'AMM dans l'indication de TDAH chez l'enfant.

En 2006, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

De 2007 à 2009, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réévalué le profil de sécurité des médicaments à base de méthylphénidate, avec en conclusion un rapport bénéfice/risque qui reste favorable dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de 6 ans. Néanmoins, une nécessité d'obtenir des données de tolérance à long terme a été soulignée. 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.

En 2011, un état des lieux des données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance par la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et par la commission nationale de pharmacovigilance a été réalisé. Le manque de données sur les effets à long terme du méthylphénidate a été confirmé et une mise à jour de l'enquête CEIP/ANSM de 2006 a montré une progression du nombre de cas de détournement du méthylphénidate pour diminuer la sensation de fatigue, améliorer les capacités attentionnelles ou en substitution de la cocaïne pour voie intranasale ou intraveineuse.

Le 3 octobre 2012, les spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, QUASYM LP, RITALINE LP, gélule et RITALINE 10 mg, comprimé) ont été réévaluées par la Commission de la Transparence dans l'indication spécifique de TDAH chez l'enfant. En parallèle, la spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) a été inscrite au remboursement. La Commission avait 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'avérait insuffisante** ».

En 2013, le premier rapport de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate a été publié et ces nouvelles données n'ont pas identifié de nouveau risque. Un document d'information à destination des patients et de leur entourage a également été publié.

En 2017, le deuxième rapport de l'ANSM a été publié et les nouvelles données n'ont pas identifié de nouveau risque.

### **Rappel de la réévaluation par la Commission des spécialités à base de méthylphénidate (avis du 24 juin 2020<sup>2</sup>).**

L'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate ont été réévaluées par la Commission suite à une saisine de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) et de la Direction Générale de la Santé (DGS) au regard du mésusage important. La Commission a considéré que le SMR des spécialités à base de méthylphénidate restait important dans le TDAH de l'enfant et la narcolepsie et a rappelé les critères de bon usage.

## 2. Indication

### « Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

**MEDIKINET est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.**

Le traitement doit être instauré et supervisé par un spécialiste du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre pour adultes.

[...]

#### *Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'adulte*

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Les adultes souffrant de TDAH présentent des symptômes caractérisés par de l'agitation, de l'impatience et de l'inattention. Les symptômes comme l'hyperactivité ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. Les symptômes liés à l'inattention sont plus prononcés et impactent plus fortement les adultes souffrant de TDAH. **Chez l'adulte, le diagnostic doit comprendre un entretien structuré avec le patient afin de bien définir les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement par les dossiers des patients (dossiers médicaux, bulletins scolaires...) couplés à l'utilisation d'outils appropriés (par exemple échelle WURS, questionnaires à destination de l'entourage). Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes. La décision de prescrire un psychostimulant chez l'adulte doit reposer sur une évaluation approfondie et le diagnostic bien établi avec un impact fonctionnel modéré ou sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) affectant plusieurs aspects de la vie du patient. »**

## 3. Posologie

### « Posologie

Le traitement doit être instauré et supervisé par un spécialiste du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre pour adultes.

#### *Dépistage avant traitement*

Si la pratique l'exige, chez l'adulte débutant avec MEDIKINET, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise en route du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indication cardiovasculaire. Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

### *Surveillance continue*

La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4 du RCP).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- Chez l'adulte, le poids doit être mesuré régulièrement.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

### **Adaptation posologique**

#### *Aspects généraux*

- Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale.
- L'effet se produit dans l'heure qui suit l'ingestion si la dose est suffisamment élevée.
- Les enfants ne doivent pas prendre MEDIKINET trop tard le matin car cela peut provoquer des troubles du sommeil.
- Pour les posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament et d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles. [...]

#### *Adultes [...]*

#### **Adultes commençant un traitement avec MEDIKINET**

**Tout traitement par le méthylphénidate nécessite une adaptation posologique individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance, car la réponse individuelle peut varier considérablement. L'initiation d'un traitement chez les adultes qui ne recevaient pas MEDIKINET nécessite donc une adaptation posologique prudente. L'adaptation posologique doit être démarrée à la dose la plus faible possible.**

**La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour, et peut être augmentée si nécessaire par paliers hebdomadaires de 10 mg dans la dose quotidienne selon la tolérance et le degré d'efficacité observé. La dose quotidienne totale doit être administrée en deux prises, le matin et le midi.**

**L'objectif de l'adaptation posologique individuelle devrait être de trouver la dose quotidienne la plus faible permettant d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes.**

**Par rapport aux enfants et aux adolescents, les patients adultes peuvent nécessiter une dose quotidienne plus élevée, en fonction du poids corporel du patient.**

**La dose quotidienne maximale est basée sur le poids corporel du patient et ne doit pas dépasser 1 mg/kg de poids corporel. Quel que soit le poids corporel, une dose quotidienne maximale de 80 mg de chlorhydrate de méthylphénidate ne doit pas être dépassée car une expérience limitée avec des doses quotidiennes supérieures à 80 mg est disponible dans les études cliniques.**

[...]

### *Diminution de posologie ou arrêt du traitement*

En l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement posologique approprié sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie doit être réduite ou le traitement doit être arrêté.

### *Sujets âgés*

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 60 ans. [...]

### *Insuffisants hépatiques*

Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants hépatiques. Des précautions doivent être prises chez ces patients.

### *Insuffisants rénaux*

Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants rénaux. Des précautions doivent être prises chez ces patients. »

## **4. Besoin médical**

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental fréquent, affectant 2 à 4% des adultes<sup>3</sup>. On estime que 65% des TDAH découverts dans l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte<sup>4</sup>. Un premier diagnostic à l'âge adulte peut éventuellement survenir. Dans ce cas, un TDAH était présent dès l'enfance, mais non identifié ou bien compensé.

Le TDAH chez l'adulte s'associe très souvent à des comorbidités. On estime que 50% à 85% des adultes ont au moins une comorbidité associée et 33% en ont deux ou plus<sup>4,5</sup>. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont les troubles anxieux, les troubles dépressifs, les troubles de l'humeur, les troubles de la personnalité, les troubles addictifs, comportementaux et liés à l'usage de substances et les troubles du sommeil. Le retentissement fonctionnel du TDAH peut être important, par les conséquences académiques, professionnelles, sociales, familiales, ou liées aux comorbidités.

Les manifestations cliniques du TDAH de l'adulte reposent, comme celles de l'enfant, sur une triade symptomatique associant, à des degrés variables, des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Les symptômes comme l'hyperactivité ont une expression cognitive plus importante que dans l'enfance et ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. Les symptômes liés à l'inattention sont plus prononcés et impactent plus fortement les adultes souffrant de TDAH. En lien avec un déficit d'inhibition, les symptômes liés à l'impulsivité se manifestent par une intolérance voire une aversion de l'attente ou par des passages à l'action rapides.

On distingue ainsi trois sous-types cliniques :

- le TDAH avec inattention prédominante qui se caractérise principalement par des difficultés à rester attentif, des problèmes d'organisation et une tendance à l'oubli,

<sup>3</sup> Weibel S., Menard O., Ionita A., et al. Considérations pratiques pour l'évaluation et la prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte. *Encephale*. 2019;46(1):30-40.

<sup>4</sup> Adler L.A., Goodman D.W., Kollins S.H., et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1364-73.

<sup>5</sup> Fayyad J., Kessler R.C.. The epidemiology and societal burden of ADHD. In L. A. Adler L.A., Spencer T.J., Wilens L.E., Attention-deficit hyperactivity disorder in adults and children (pp. 24–41). Cambridge University Press. 2015.

- 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 hyperactivité/impulsivité).

Au-delà de la triade symptomatique, d'autres dimensions cliniques sont présentes chez les adultes souffrant de TDAH : les troubles dysexécutifs, qui se traduisent par des problématiques d'organisation (défaut d'anticipation, de planification, de hiérarchisation des tâches et de gestion du temps), et la dysrégulation émotionnelle, caractérisée par une hyperréactivité et une labilité émotionnelle, une irritabilité et une propension aux colères. La présence marquée de cette dimension peut rendre complexe le diagnostic différentiel, en particulier avec les troubles de l'humeur et de la personnalité.

Le diagnostic de TDAH à l'âge adulte repose sur une démarche clinique, basée sur une anamnèse et une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

Les critères diagnostiques communément utilisés sont ceux du DSM-V (ou ceux de l'ICD) et portent sur<sup>6</sup> :

- L'inattention et l'hyperactivité/impulsivité définies par 5 symptômes sur les 9 proposés, persistants depuis au moins 6 mois,
- Les symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité o doivent être présents avant l'âge de 12 ans,
  - doivent être présents dans 2 environnements différents ou plus (maison, école, cadre professionnel, amis ou relations, autres activités),
  - altèrent significativement le fonctionnement social, académique ou professionnel, et la qualité de vie,
  - ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).

Les critères obtenus définissent le sous-type de TDAH. Le degré de sévérité est également spécifié :

- léger : le seuil minimal de symptômes est présent, les symptômes interfèrent de façon mineure avec le fonctionnement,
- modéré : un nombre modéré de symptômes sont présents, les symptômes interfèrent de façon modérée avec le fonctionnement,
- sévère : presque tous les symptômes sont présents, les symptômes interfèrent de façon marquée et sévère avec le fonctionnement.

L'évaluation clinique comporte 3 étapes<sup>3</sup>. Premièrement, un interrogatoire rétrospectif des symptômes de TDAH dans l'enfance, avant l'âge de 12 ans, idéalement en présence d'un membre de l'entourage et en s'appuyant sur les bulletins scolaires. Ensuite, la présence de symptômes du TDAH au cours des 6 derniers mois est recherchée pour porter le diagnostic positif du TDAH et sa présentation clinique. Une attention est portée sur l'appréciation de la sévérité des symptômes cardinaux et associés, et du degré du retentissement fonctionnel. Enfin, une évaluation des pathologies médicales et psychiatriques associées au TDAH, en vue d'évaluer les diagnostics différentiels possibles et d'établir un plan de prise en charge globale.

<sup>6</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016.

Un consensus d'experts européen<sup>7</sup> (2019) sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été récemment actualisé. La prise en charge proposée doit être multimodale et multidisciplinaire et repose en première intention sur des mesures correctives non médicamenteuses pouvant être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate. La présence de comorbidités sera à considérer dans la prise en charge globale de l'adulte.

Chez l'adulte, trois spécialités disposent d'une AMM dans la prise en charge globale du TDAH chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes : les spécialités RITALINE LP (et ses génériques METHYLPHENIDATE ARROW LP), CONCERTA LP et MEDIKINET. Ces spécialités disposent d'une AMM à la fois en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte ainsi qu'en poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement.

L'extension d'indication de la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) en instauration et en poursuite de traitement du TDAH chez l'adulte a été évaluée par la Commission le 17 novembre 2021<sup>8</sup>. La Commission a octroyé à cette spécialité un SMR important et a considéré que RITALINE LP (méthylphénidate) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM.

Au total, à ce jour, les trois spécialités sont prises en charge dans l'indication en poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence mais **seule la spécialité RITALINE LP (et ses génériques) est prise en charge dans l'indication en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte.**

A la date du présent avis, les spécialités STRATTERA (atomoxétine) disposent d'une autorisation d'accès compassionnel dans le TDAH de l'adulte. La Commission a évalué ces spécialités en 2011 dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents et a rendu un avis défavorable à leur inscription au remboursement dans cette indication (avis de la Commission du 19 janvier 2011<sup>9</sup>). Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans l'indication de traitement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Il persiste un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces, mieux tolérées et améliorant la qualité de vie des patients.**

---

<sup>7</sup> Kooji J.J.S., Bijlenga D., Salerno L., et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2018;56:14-34.

<sup>8</sup> Avis de la Commission du 17 novembre 2021. Site HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tdah](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tdah) [accédé le 24/02/2023]

<sup>9</sup> Avis de la Commission du 19 janvier 2011. Site HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1025881/fr/strattera-atomoxetine#:~:text=sociale%20et%20Collectivit%C3%A9s-.Avis%20d%C3%A9favorable%20%C3%A0%20la%20prise%20en%20charge%20dans%20le%20trouble.prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20globale.](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1025881/fr/strattera-atomoxetine#:~:text=sociale%20et%20Collectivit%C3%A9s-.Avis%20d%C3%A9favorable%20%C3%A0%20la%20prise%20en%20charge%20dans%20le%20trouble.prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20globale.) [accédé le 24/02/2023]

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de MEDIKINET (méthylphénidate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

### 5.1 Médicaments

Trois spécialités disposent d'une AMM dans la prise en charge globale du TDAH chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes : les spécialités RITALINE LP (et ses génériques METHYLPHENIDATE ARROW LP), CONCERTA LP et MEDIKINET (Cf. rubrique 4).

Le détail des évaluations par la Commission de ces spécialités est présenté dans l'avis ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
RITALINE LP (méthylphénidate) et génériques <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale	17/11/2021  (Ei en instauration chez l'adulte et en poursuite de traitement chez l'adolescent)	Important	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>de la démonstration d'une supériorité versus placebo en situation d'instauration de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>sur la variation du score total de l'échelle ADHD (amélioration symptomatique) après 9 semaines (1er co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 5,4 points (IC<sub>95%</sub> [2,9 ; 7,8 p&lt;0,0001) et 7,0 points (IC<sub>95%</sub> [4,6 ; 9,4], p&lt;0,0001), selon les doses de traitement, bien que le seuil de pertinence clinique soit incertain,</li> <li>sur la qualité de vie en termes de variation du score total de l'échelle SDS (amélioration fonctionnelle) à 9 semaines de traitement (2ème co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 1,87 points (IC<sub>95%</sub> [1,33 ; 4,39], p =0,0176 et 3,44 points (IC<sub>95%</sub> [1,91 ; 4,97], p&lt;0,0001), selon les doses de traitement par rapport au placebo, avec une quantité d'effet toutefois modeste,</li> </ul> </li> <li>de la démonstration d'une supériorité versus placebo sur le pourcentage d'échec en situation de poursuite du</li> </ul>	Oui

					<p>traitement pendant 6 mois versus le passage à un placebo (3ème co-critère de jugement principal) avec une différence moyenne de 28,3% en faveur du méthylphénidate (OR=0,3 ; IC<sub>95%</sub> [0,2 ; 0,4], p&lt;0,0001).</p> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,</li> <li>– du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires,</li> </ul> <p>la Commission considère que RITALINE LP (méthylphénidate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du TDAH chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.</p>	
CONCERTA LP (méthylphénidate) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	CONCERTA LP est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) <b>chez l'adulte</b> , lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.	<b>EI en instauration chez l'adulte</b>	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
		CONCERTA LP 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, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.	24/06/2020 (Réévaluation chez l'enfant et <b>en poursuite de traitement</b> )	Important	Sans objet	Oui

Selon le RCP : « possibilité de poursuivre le traitement 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. »

chez l'adolescent)

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités STRATTERA (atomoxetine) disposent d'une autorisation d'accès compassionnel dans le TDAH de l'adulte. La Commission a évalué ces spécialités en 2011 dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents et a rendu un avis défavorable à leur inscription au remboursement dans cette indication (avis de la Commission du 19 janvier 2011<sup>9</sup>). Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012. Elles ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge du TDAH chez l'adulte doit être multimodale et globale. Elle repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses comportant des mesures psychologiques, éducatives et sociales : psychoéducation, thérapies cognitivo-comportementales ou mesures adaptatives, qui peuvent être associées à un traitement médicamenteux si cela est nécessaire en seconde intention<sup>10</sup>.

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures correctives non médicamenteuses sont poursuivies.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de MEDIKINET (méthylphénidate) dans l'extension d'indication en instauration de traitement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes sont les spécialités RITALINE LP (et ses génériques METHYLPHENIDATE ARROW LP) et CONCERTA LP.**

**Au stade de la prescription, les mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales sont poursuivies et constituent un comparateur pertinent.**

<sup>10</sup> Kooji J.J.S., Bijlenga D., Salerno L., et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2018;56:14-34.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Sans objet.

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Non (demande de remboursement non déposée)	
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Non (demande d'AMM en initiation de traitement chez les adultes en cours)	

## 7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication de MEDIKINET (méthylphénidate) dans l'instauration de traitement du TDAH chez l'adulte repose principalement sur trois études allemandes réalisées avec les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) :

- deux études cliniques de phase III (EMMA<sup>11;12i</sup> et QUMEA<sup>13</sup>), contrôlées *versus* placebo, randomisées en double-aveugle, multicentriques, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée dans le traitement du TDAH chez des patients adultes, dont les symptômes étaient déjà présents pendant l'enfance
- l'étude clinique COMPAS<sup>14;15;16</sup> contrôlée, randomisée en double-aveugle, multicentrique, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des prises en charge non pharmacologiques (psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale *versus* prise en

<sup>11</sup> Rösler M, Fischer R, Ammer R et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 ; 259 : 120-9.

<sup>12</sup> Rösler M, Retz W, Fischer R et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2010 ; 11 : 709-18.

<sup>13</sup> Retz W, Rösler M, Ose C et al. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry*. 2012 ; 13 : 48-59.

<sup>14</sup> Philipson A, Jans T, Graf E et al. Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 ; 72 : 1199-210.

<sup>15</sup> Lam A P, Matthies S, Graf E et al. Long-term Effects of Multimodal Treatment on Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Follow-up Analysis of the COMPAS Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 ; 2(5):e194980.

<sup>16</sup> Kis B, Lücke C, Abdel-Hamid M et al. Safety Profile of Methylphenidate Under Long-Term Treatment in Adult ADHD Patients - Results of the COMPAS Study. *Pharmacopsychiatry*. 2020 ; 53 : 263-71.

charge clinique individuelle) en association au chlorhydrate de méthylphénidate ou placebo chez des patients adultes atteints de TDAH ; seules les publications de cette étude ont été fournies par le laboratoire.

Le laboratoire a également fourni les résultats issus d'une étude de cohorte multicentrique IDEA<sup>17</sup> menée en Allemagne chez des patients adultes nouvellement diagnostiqués TDAH ayant des symptômes déjà présents pendant l'enfance ; cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu de ses différentes limites : étude observationnelle non comparative, limites en termes de transposabilité (étude réalisée en Allemagne uniquement), durée limitée de 14 semaines...

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission chez l'enfant

Lors des réévaluations des spécialités à base de méthylphénidate du 03 octobre 2012<sup>18</sup> et du 24 juin 2020<sup>19</sup>, 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>20</sup>, de l'étude « *Multimodal Treatment for ADHD* » (MTA)<sup>21</sup> randomisée menée aux Etats-Unis chez 579 enfants atteints de TDAH, et de 3 méta-analyses dont une issue de la Cochrane Collaboration<sup>22</sup>, et deux d'essais comparatifs randomisés<sup>23,24</sup>.

### Méta-analyse du NICE, 2009

En 2009, le NICE a effectué une revue des données comparant l'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 a rendu l'interprétation des résultats difficile. L'efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale) a également été comparée. Sept études incluant 544 enfants âgés de 5 et 12 ans atteints de TDAH ont été prises en compte. La

<sup>17</sup> Retz W, Rösler M, Fischer R et al. Methylphenidate treatment of adult ADHD patients improves the degree of ADHD severity under routine conditions. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 ; 127 : 1427-34

<sup>18</sup> HAS. Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate du 03/10/2012. Disponible sur : [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)

<sup>19</sup> HAS. Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate du 24/06/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202009/rapport\\_reevaluation\\_methylphenidate\\_avisdef\\_cteval485.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202009/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf)

<sup>20</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.

<sup>21</sup> MTA cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention, deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56: 1073–1086.

<sup>22</sup> Storebø O.J., 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>23</sup> Cortese S., 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>24</sup> Catalá-López F., 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.

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 ; IC95% [-0,41 ; - 0,01]). »

### Etude MTA, 1999

L'étude « *Multimodal Treatment for ADHD* » est une étude randomisée menée au Etats-Unis et financée par l'Institut américain de santé mentale (National Institute of Mental Health - NIHM) et ayant évalué 579 enfants âgés 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.

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 soin 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). 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.

## Méta-analyses de 2015, 2017 et 2018

Les nouvelles données issues de ces 3 méta-analyses ont présenté des résultats de faible niveau de preuve. Les résultats observés 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. Aucune donnée sur la qualité de vie des patients ou des aidants n'a été fournie.

### 7.1.2 Nouvelles données d'efficacité chez l'adulte fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication

#### 7.1.2.1 Études EMMA (24 semaines)<sup>11,12</sup> et QUMEA (8 semaines)<sup>13</sup>

## Méthode

Il s'agit de deux études de phase III, contrôlées *versus* placebo, randomisées en double-aveugle multicentriques, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée dans le traitement du TDAH chez des patients adultes, dont les symptômes étaient déjà présents pendant l'enfance. Les études EMMA et QUMEA ont été réalisées en Allemagne respectivement entre 2004 et 2006 (28 centres inclus) et entre 2008 et 2009 (12 centres inclus).

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- un âge  $\geq 18$  ans,
- des patients hospitalisés ou ambulatoires pour l'étude EMMA (24 semaines) et des patients ambulatoires uniquement pour l'étude QUMEA (8 semaines)
- un diagnostic de TDAH selon les critères DSM-IV
- des symptômes du TDAH identifiés depuis l'enfance (WURS-k  $\geq 30$ )
- un score WRI-WRAADDS<sup>25</sup>  $> 28$  pour l'étude EMMA (24 semaines) et  $> 35$  pour l'étude QUMEA (8 semaines)
- un IMC  $\geq 20$
- pour l'étude QUMEA (8 semaines) seulement : un poids  $< 130$  kg

Ont été notamment non inclus les patients ayant des troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, épisode dépressif aigu, troubles anxieux aigus et autres troubles instables) et les patients ayant reçu des psychostimulants dans les deux semaines précédant l'étude.

Les schémas d'études ont été les suivants pour chacune des deux études :

- Etude EMMA : Les patients ont été randomisés (**ratio d'allocation 2 :1**) pour recevoir **durant une période de 24 semaines en double-aveugle** :
  - Groupe Chlorhydrate de méthylphénidate LP : Gélule de 10 mg, 1 à 3 gélules deux fois par jour selon un schéma de titration individuel
  - Groupe Placebo : Gélule de 10 mg 1 à 3 gélules deux fois par jour selon un schéma de titration individuel

<sup>25</sup> Le score WRI-WRAADDS évalue 7 domaines des symptômes du TDAH (inattention, impulsivité et hyperactivité, fort tempérament, labilité affective, sur-réactivité émotionnelle et désorganisation). Il se compose de 28 items évalués lors d'un entretien structuré par un clinicien. Chaque item est évalué sur une échelle de Lickert cotée de 0 (symptôme non présent), 1 (symptôme léger) et 2 (symptôme modéré à sévère) points. Le score total est coté de 0 à 56 points.

La phase de titration a duré 5 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu une dose flexible de 10 mg/j jusqu'à une dose maximale de 60 mg/j puis la dose d'entretien minimale était de 20 mg/j après la semaine 5 ;

→ Etude QUMEA : Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir **durant une période de 8 semaines en double-aveugle** :

- Groupe Chlorhydrate de méthylphénidate LP : gélule de 10 mg, 1 à 3 gélules deux fois par jour selon un schéma de titration individuel
- Groupe Placebo : gélule de 10 mg 1 à 3 gélules deux fois par jour selon un schéma de titration individuel

La phase de titration a duré 2 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu une dose flexible de 10 -30 mg/j jusqu'à une dose maximale d'environ 1 mg/kg de poids corporel (soit jusqu'à 120 mg/jour) ;

A l'issue de la phase en double-aveugle de 8 semaines, les patients pouvaient entrer dans une phase d'extension de 12 semaines en ouvert sous méthylphénidate.

**A noter que les doses maximales de méthylphénidate autorisées dans les deux études (60 mg/j pour l'étude EMMA (24 semaines) et 120 mg/j pour l'étude QUMEA (8 semaines)) étaient différentes de la dose maximale de 80 mg/j actuellement autorisée par le RCP de MEDIKINET (méthylphénidate).**

Les patients ont tous été intégrés dans un programme standardisé de prise en charge des maladies (avec éléments éducatifs et cognitifs) composé de sept séances.

Le critère de jugement principal de ces deux études a été **la variation du score total de l'échelle Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder<sup>25</sup>(WRAADDS = Wender-Reimherr Interview) évaluée à 24 semaines pour l'étude EMMA<sup>26</sup> et 8 semaines pour l'étude QUMEA.**

A noter concernant l'étude **EMMA (24 semaines)**, que le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé prenant en compte comme hypothèse une différence attendue de 10 points sur le score WRI-WRAADDS à 24 semaines entre les deux groupes, un écart-type de 14 points, un risque alpha bilatéral de 0,01 et une puissance de 50 %.

L'analyse principale a été réalisée dans une population ITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés pour lesquels au moins une valeur du score WRI-WRAADDS était évaluée. L'analyse a été réalisée selon un modèle linéaire mixte dans les deux études avec :

- **Pour l'étude EMMA (24 semaines)** : afin de compenser le risque que la variance soit dépendante de la moyenne, toutes les valeurs ont été transformées par rangs pour l'analyse du critère de jugement principal et les rangs moyens ont été calculés en cas d'égalité ; un modèle linéaire mixte hiérarchique a été utilisé avec les facteurs/covariables : groupe à l'étude, centre (comme effet aléatoire) et score WRI-WRAADDS à l'inclusion
- **Pour l'étude QUMEA (8 semaines)** : un modèle linéaire à effets mixtes avec comme effet fixe le traitement, la covariable WRAADDS à l'inclusion et le centre comme effet aléatoire.

Les données manquantes ont été imputées à l'aide de la procédure LOCF pour les deux études. Des analyses de sensibilité parmi lesquelles une imputation des données manquantes de type « *best-case* » et « *worst-case* » ont été planifiées au protocole pour ces deux études également.

<sup>26</sup> Seule la valeur finale évaluée à 24 semaines a été incluse dans l'analyse statistique.

## Résultats

### → Effectifs

Au total :

- **Etude EMMA (24 semaines)** : 363 patients ont été randomisés dans l'étude dont 243 dans le groupe méthylphénidate LP et 120 dans le groupe placebo ; parmi ces patients, **359 (241 patients dans le groupe méthylphénidate LP et 118 patients dans le groupe placebo) ont été inclus dans la population d'analyse principale dite ITT<sup>27</sup>** (quatre patients ont été exclus de l'analyse car ne disposant pas du score WRI-WRAADDS à l'inclusion) ; le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément le traitement à l'étude a été moins élevé dans le groupe méthylphénidate que dans le groupe placebo (24 % *versus* 43 %) avec comme principales raisons : le manque d'efficacité (10 % *versus* 25 % respectivement), la tolérance (13 % *versus* 8 %) et la perte de vue (5 % *versus* 9 %)
- **Etude QUMEA (8 semaines)** : 162 patients ont été randomisés dans l'étude dont **84 dans le groupe méthylphénidate LP et 78 dans le groupe placebo inclus dans la population d'analyse principale ITT** ; le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément le traitement à l'étude a été de 5 % (n=4/ 84) dans le groupe méthylphénidate LP et 4 % (n=3/78) dans le groupe placebo avec comme principale raison : la tolérance (n=3 patients dans le groupe méthylphénidate LP et n=1 patient dans le groupe placebo).

### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

**Etude EMMA (24 semaines)** : Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes dans la population ITT. L'âge moyen à l'inclusion était de 35,2 ( $\pm$  10,1) ans dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 33,8 ( $\pm$  10,6) ans dans le groupe placebo et la moitié des patients (50 %) étaient de sexe masculin dans les deux groupes. L'âge moyen d'apparition du TDAH était de 5,7 ( $\pm$  2) ans dans les deux groupes. Le score moyen WRI-WRAADDS à l'inclusion était de 44,8 ( $\pm$  7,2) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,5 ( $\pm$  6,8) dans le groupe placebo. Le score moyen ADHD-DC<sup>28</sup> était de 7,7 ( $\pm$  1,0) pour la composante inattention et de 7,1 ( $\pm$  1,0) pour la composante hyperactivité/impulsivité dans les deux groupes.

Parmi les comorbidités associées, la dépression sévère a représenté respectivement 12 % (n=29/241) des patients du groupe méthylphénidate LP et 13 % (15/118) des patients du groupe placebo et la dépression a représenté respectivement 8 % (n=20/241) et 9 % (11/118) des patients.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement stimulant antérieur a été de 38 % dans les deux groupes.

**Etude QUMEA (8 semaines)** : Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été globalement comparables entre les deux groupes dans la population ITT. L'âge moyen à l'inclusion était de 36,6 ( $\pm$  10,4) ans dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 38,2 ( $\pm$  9,9) ans dans le groupe placebo. A noter que la majorité des patients (61 %) étaient de sexe féminin dans le groupe méthylphénidate LP tandis qu'elles ne représentaient que 44 % des patients dans le groupe placebo. L'âge moyen de diagnostic de TDAH était avant 2,3 ( $\pm$  4,0) ans dans le groupe méthylphénidate LP et avant 3,1 ( $\pm$  5,2) ans dans le groupe placebo. Le score moyen WRI-WRAADDS à l'inclusion était de 46,3 ( $\pm$  5,0) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,4 ( $\pm$  5,3) dans le groupe placebo. Le score moyen

<sup>27</sup> La population ITT correspondait à l'ensemble des patients randomisés pour lesquels au moins une valeur du score WRI-WRAADDS était évaluée.

<sup>28</sup> Le score ADHD-DC est conçu comme une mesure quantitative des symptômes du TDAH selon les éléments du DSM-IV sur une échelle de 0 à 2. La somme maximale des scores pour l'inattention et l'hyperactivité/impulsivité, respectivement, est de 18 points.

ADHD-<sup>DC28</sup> a été de 7,7 ( $\pm$  1,0) pour la composante inattention et de 7,1 ( $\pm$  1,0) pour la composante hyperactivité/impulsivité dans les deux groupes.

Parmi les comorbidités associées, la dépression sévère a représenté 19 % (n=16/84) des patients du groupe méthylphénidate LP et 19 % (15/78) des patients du groupe placebo et la dépression a représenté respectivement 5 % (n=4/84) et 4 % (3/78) des patients.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement stimulant antérieur par méthylphénidate a été de 30 % dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 37 % dans le groupe placebo.

### → Critères de jugement principal

La supériorité du méthylphénidate LP a été démontrée par rapport au placebo sur **la variation du score total WRI-WRAADDS** :

- **Etude EMMA à 24 semaines** : pour rappel, le score WRI-WRAADDS moyen à l'inclusion était de 44,8 ( $\pm$  7,2) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,5 ( $\pm$  6,8) dans le groupe placebo ; le score WRI-WRAADDS moyen ( $\pm$  ET) à 24 semaines a été de 25,9 ( $\pm$  13,3) points dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 31,5 ( $\pm$  15,3) points dans le groupe placebo **soit une différence moyenne de 5,6 points (sans précision de l'intervalle de confiance), ES = 0,39, p=0,0005 (analyse de covariance avec valeurs classées).**

**A noter que cette différence moyenne observée à 24 semaines entre le groupe méthylphénidate LP et placebo est inférieure à la différence de 10 points planifiée à priori au protocole. Cette différence a par ailleurs été observée dans un contexte où la puissance de l'étude était de 50 %, pouvant induire une potentielle surestimation du traitement.** Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre.

- **Etude QUMEA à 8 semaines** : pour rappel, le score WRI-WRAADDS moyen à l'inclusion était de 46,3 ( $\pm$  5,0) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,4 ( $\pm$  5,3) dans le groupe placebo ; le score WRI-WRAADDS moyen ( $\pm$  ET) à 8 semaines a été de 32,5 ( $\pm$  13,3) points dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 39,2 ( $\pm$  11,6) points dans le groupe placebo **soit une différence moyenne de 6,8 points [IC95% : 3,2 ; 10,4], ES = 0,54, p=0,0003.**

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre.

#### 7.1.2.2 Étude COMPAS<sup>14,15,16</sup>

### Méthode

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée en double-aveugle, multicentrique, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des prises en charge non pharmacologiques (psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale *versus* prise en charge clinique individuelle) en association au chlorhydrate de méthylphénidate ou placebo chez des patients adultes atteints de TDAH. L'étude a été réalisée dans 7 centres allemands.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- un âge de 18 à 60 ans inclus,
- un diagnostic de TDAH selon les critères DSM-IV
- Évolution chronique des symptômes du TDAH de l'enfance à l'âge adulte et un score WURS-version courte  $\geq$  30.

Ont été notamment non inclus les patients ayant des troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, épisode dépressif aigu, troubles anxieux aigus et autres troubles instables) et les patients ayant reçu des psychostimulants ou psychothérapie spécifique du TDAH dans les 6 mois précédant l'étude.

Les patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1 :1 :1 :1, stratifié par bloc de 4 selon le centre pour recevoir durant une période de 52 semaines soit une psychothérapie cognitivo-comportementale de groupe, soit une prise en charge clinique individuelle avec la proposition de conseils en séances individuelles en plus de doses quotidiennes de placebo ou de chlorhydrate de méthylphénidate. Les doses de traitement reçu ont été comprises entre 10 mg/j et 60 mg/j (avec une période de titration incluse).

Les traitements ont été reçus en double-aveugle (pour le patient et le médecin) tandis que la psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale et la prise en charge clinique individuelle ont été assignées en ouvert.

**Le critère de jugement principal évalué a été la variation des symptômes du TDAH, évaluée par une diminution du score Connors Adult ADHD Rating Scale (ADHD index du CAARS : O-L)<sup>29</sup> entre le début et la fin des 12 premières semaines de traitement (soit à 13 semaines).**

L'analyse principale a été réalisée dans la population FAS. Les données manquantes ont été imputées selon une imputation multiple par la dernière moyenne reportée prospective dans une analyse du modèle linéaire de covariance, en utilisant le temps, les traitements, le centre et les mesures de base comme covariables fixes. Des moyennes ajustées par traitement ont été calculées à partir de cette analyse.

## Résultats

Au total, 433 patients ont été randomisés dont 107 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + méthylphénidate, 109 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + placebo, 110 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + méthylphénidate et 107 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + placebo. Parmi ces patients, **419 patients ont été inclus dans la population FAS d'analyse principale (i.e. présentant une évaluation à l'inclusion) soit 103 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + méthylphénidate, 106 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + placebo, 107 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + méthylphénidate et 103 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + placebo.**

Les caractéristiques démographiques et les antécédents des patients étaient comparables entre les 4 groupes de traitement dans la population FAS. L'âge moyen était de 35 ( $\pm$  10 ans) et 44 à 58 % des patients étaient des hommes.

Après évaluation rétrospective, 51 % à 63 % des patients selon le groupe avaient un sous-type combiné de TDAH dans l'enfance. Le score moyen des symptômes du TDAH CAARS O-L était de 20,6 points à l'inclusion et le score WURS-k moyen était de 41 points. Deux tiers des patients (66 %) avaient des troubles somatiques actuels et/ou antérieur (principalement troubles affectifs et anxiété) et 15 à 21 % des patients avaient au moins un critère diagnostic d'un trouble de la personnalité.

Un peu plus de deux tiers des patients (65 à 70 % selon le groupe) avaient été traités en ambulatoire et 17 % à 22 % en tant que patients hospitalisés avant d'entrer dans l'étude. Un tiers des patients (30 à 36 %) n'avaient jamais eu de traitement psychiatrique ou psychothérapeutique en ambulatoire.

Un peu moins de la moitié des patients (43 % à 52 % selon le groupe) avaient reçu un traitement psychopharmacologique avant l'entrée dans l'étude dont 16 % à 25 % ayant préalablement reçu un psychostimulant (méthylphénidate, amphétamine ou autre).

<sup>29</sup> Le score Connors Adult ADHD Rating Scale (CAARS : O-L) a été évalué par un observateur en aveugle et a évalué les symptômes du TDAH sur les composantes inattention/troubles de la mémoire, hyperactivité/agitation, impulsivité/labilité émotionnelle, difficultés d'estime de soi. Il est composé de 66 items et est coté de 0 à 36 points.

**La supériorité du méthylphénidate a été démontrée par rapport au placebo, tous deux en association à une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique individuelle, sur la réduction du score des symptômes du TDAH CAARS : O-L à 13 semaines avec un score moyen ajusté de 16,2 (ES = -0,81 ; n=210 patients) versus 17,9 (ES = -0,50 ; n=209 patients) soit une différence de -1,7 points ; IC97,5% [-3,0 ; -0,4] ; p = 0,003).**

Les résultats à l'issue des 52 semaines ont été de même ordre que ceux observés à 13 semaines. Des résultats jusqu'à 1,5 ans post-intervention ont également été publiés<sup>15</sup>, mais leur portée a été notamment limitée par le pourcentage important d'arrêt de traitement à l'étude (40 %). Ces résultats ne seront par conséquent pas décrits dans le présent avis.

## 7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études précitées dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission chez l'enfant (avis CT du 24 juin 2020)

« Les nouvelles données de tolérance de la réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate du 24 juin 2020 ont été 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.** »

### 7.3.2 Nouvelles données de tolérance chez l'adulte fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication

#### 7.3.2.1 Données issues des études cliniques

##### Étude EMMA (24 semaines en double-aveugle)

Pour rappel, 363 patients ont été randomisés dans l'étude dont 243 dans le groupe méthylphénidate LP et 120 dans le groupe placebo (population de tolérance). Les doses quotidiennes moyennes à la semaine 24 étaient de 41,2 ( $\pm$  18,2) mg dans le groupe méthylphénidate LP et de 40,8 ( $\pm$  19,6) mg dans le groupe placebo. La durée moyenne d'exposition au traitement a été plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe méthylphénidate LP compte-tenu du pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude plus important dans le groupe placebo (43 % versus 24 %) : 121 ( $\pm$  66) jours versus 147 ( $\pm$  51) jours.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 74 % dans le groupe méthylphénidate LP versus 57 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : réduction de l'appétit (38 % dans le groupe méthylphénidate LP versus 13 % dans le groupe placebo), somnolence (30 % versus 47 %), sécheresse buccale (30 % versus 16 %),

troubles du sommeil (25 % *versus* 16 %), soif excessive (24 % *versus* 12 %), réduction de la durée du sommeil (15 % *versus* 26 %), palpitations (23 % *versus* 9 %), troubles des menstruations (11 % *versus* 0 %), inconfort gastrique (10 % *versus* 16 %) et baisse de la libido (11 % *versus* 3 %).

### Étude QUMEA (8 semaines en double-aveugle)

Pour rappel, 162 patients ont été randomisés dans l'étude dont 84 dans le groupe méthylphénidate LP et 78 dans le groupe placebo (population de tolérance). Les doses quotidiennes moyennes à la semaine 8 étaient de 66 ( $\pm$  20 mg) dans le groupe méthylphénidate LP et de 78 ( $\pm$  17) mg dans le groupe placebo. **La quasi-totalité des patients du groupe méthylphénidate (98 % ; n=82/84) ont reçu une dose quotidienne comprise entre 10 et 80 mg/j correspondant à la dose maximale autorisée par le RCP de MEDIKINET (méthylphénidate).** La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 56 ( $\pm$  7) jours dans les deux groupes de traitement.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) durant la période en double-aveugle de 8 semaines a été de 65 % dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 41 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : une réduction de l'appétit (48 % *versus* 10 %), une sécheresse buccale (38 % *versus* 14 %), une soif excessive (32 % *versus* 9 %), les céphalées (30 % *versus* 17 %), les palpitations (25 % *versus* 6 %), les vertiges (23 % *versus* 9 %), les douleurs dorsales (10 % *versus* 24 %), un appétit excessif (4 % *versus* 19 %) et la somnolence (8% *versus* 19 %).

### Étude COMPAS

Les résultats de tolérance de l'étude COMPAS jusqu'à 52 semaines ont fait l'objet d'une publication<sup>16</sup>.

Au total, 433 patients ont été randomisés dont 107 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + méthylphénidate, 109 dans le groupe psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale + placebo, 110 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + méthylphénidate et 107 dans le groupe prise en charge clinique individuelle + placebo. Les effectifs totaux de patients ayant reçu au moins une dose de méthylphénidate ou de placebo étaient respectivement de 205 et 209 patients.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI a été de 96 % dans le groupe méthylphénidate et 88 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI rapportés : la rhinopharyngite (44 % *versus* 37 %), les céphalées (32 % *versus* 26 %), la diminution de l'appétit (22 % *versus* 4 %), l'état dépressif (19 % *versus* 13 %), la sécheresse buccale (15 % *versus* 5 %), les palpitations (13 % *versus* 3 %), une infection gastro-intestinale (11 % *versus* 5 %), une agitation (11 % *versus* 3 %), la nervosité (10 % *versus* 3 %), une hyperhidrose, une tachycardie et une diminution de poids (chacun d'eux 6 % *versus* 2 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a été de 7 % dans le groupe méthylphénidate (principalement psychiatriques dont pour 4 patients : tension et dépression, idée suicidaire, agression, somnambulisme) et 4 % dans le groupe placebo (principalement blessure/intoxication/complication des procédures dont pour 4 patients : accident de voiture, épicondylite, chute). Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

#### 7.3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni le résumé des risques du PGR de MEDIKINET (méthylphénidate LP) (version 5.8 du 28 février 2021). Depuis la précédente réévaluation par la Commission chez l'enfant en 2020, le risque important identifié de toxicité néonatale a été ajouté au PGR (cf. en gras 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> <li>- <b>Toxicité néonatale</b></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>

\*population pédiatrique uniquement

### 7.3.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2019 au 31 octobre 2021. Au cours de cette période, les RCP ont été mis à jour intégrant les changements recommandés dans les rapports d'évaluation du PRAC sur l'augmentation du risque de malformations cardiaques après une exposition au cours du premier trimestre, la fréquence de l'hyperhidrose chez l'adulte, la fréquence du bruxisme, de l'incontinence, du trismus et de la dysphémie. Deux nouveaux signaux (kératocône, nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale aiguë) liés au méthylphénidate ont été identifiés puis clos pendant cette période.

### 7.3.2.4 Données issues du RCP

Depuis la précédente réévaluation par la Commission chez l'enfant en 2020, les principales modifications suivantes ont été implémentées dans le RCP de MEDIKINET LP (méthylphénidate) en dates du 20 octobre 2020, 4 janvier 2021 et 18 juillet 2022 (cf. tableau face-face en annexe) :

- Rubrique « 4.2. Posologie et mode d'administration » : Ajout de précision concernant l'adaptation posologique et les insuffisants hépatiques et rénaux.
- Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précision sur l'intolérance au lactose et ajout de mises en garde concernant les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques devant être systématiquement recherchés avant de débuter un traitement par méthylphénidate.
- Rubrique « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout du risque d'augmentation de la fréquence cardiaque peropératoire en cas d'utilisation d'anesthésiques halogénés.
- Rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de mentions sur la fertilité
- Rubrique « 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » : ajout des hallucinations, ou d'autres effets sur le SNC, comme symptômes pouvant être provoqués par le méthylphénidate.
- Rubrique « 4.8. Effets indésirables » :
  - Ajout de la dysphémie (fréquence indéterminée).

- **Ajout d'une catégorie d'EI « Sur la base de la fréquence calculée dans les études sur le TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été signalé dans les études pédiatriques) »** dont les EI suivants font partie : **trismus, bruxisme**.
- Ajout de la « gastroentérite » en EI peu fréquent (infections et infestations).
- **Ajout de « crise de panique, stress, tension » en EI fréquent (affections psychiatriques) dans la catégorie des EI observés dans les EC menées chez des adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et adolescents.**
- Précision sur l'EI « bruxisme » sur le fait que la fréquence est calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte.
- **Ajout de « dyspepsie, mal de dents » en EI fréquent (affections GI) dans la catégorie des EI observés dans les EC menées chez des adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et adolescents.**
- **Ajout de « raideur musculaire » en EI peu fréquent (affections musculosquelettiques et systémiques) dans la catégorie des EI observés dans les EC menées chez des adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et adolescents.**
- Précision sur l'EI « trismus » sur le fait que la fréquence soit calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte.
- **Ajout de « soif » en EI peu fréquent (troubles généraux et anomalies au site d'administration) dans la catégorie des EI observés dans les EC menées chez des adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et adolescents.**
- Rubrique « 4.9. Surdosage » : Ajout de la rhabdomyolyse comme symptôme pouvant être entraîné par une intoxication aiguë.
- Rubrique « Conditions de prescription et délivrance » : Suppression de la mention de prescription initiale hospitalière permettant ainsi la prescription initiale annuelle réservée à tout médecin spécialiste en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital.

### 7.3.3 Autres informations : Données de tolérance actualisées par l'ANSM

L'ANSM a été interrogée sur les données de tolérance actualisées du méthylphénidate dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Concernant les données de sécurité chez l'adulte : *« Un suivi cardiovasculaire strict a été demandé dans le RCP dans le cadre de l'extension d'indication chez l'adulte, compte tenu du profil de tolérance du méthylphénidate. L'avis d'un cardiologue est nécessaire avant l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. De plus, avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.*

*Le dernier PSUR (Periodic Safety Update Report) couvrant la période du 01/11/2019 au 31/10/2021 a été présenté au PRAC de juin 2022. L'évaluation du PSUR lors de la procédure de PSUSA (PSUR Single Assessment) n'a pas révélé de nouvelles données de sécurité spécifiques à l'adulte.*

*A noter cependant que l'effet d'épistaxis » a été ajouté en section 4.8 – Effets indésirables des RCP des spécialités à base de méthylphénidate. La période du PSUR étant passée de 2 à 3 ans lors de la dernière procédure de PSUSA, le prochain PSUR est attendu pour janvier 2025.*

Une PASS (Post-Authorisation Safety Study) visant à évaluer le profil de sécurité cardiovasculaire et psychiatrique au long cours du méthylphénidate chez les patients adultes atteints de TDAH est en cours depuis 2021. Elle est menée par le titulaire MEDICE (spécialité MEDIKINET) et s'intéresse aux données des pays suivants : Danemark, Norvège et Suède. Un premier rapport intermédiaire a été soumis par MEDICE en juin 2022 sur les données provenant de Suède, ne révélant pour le moment pas de nouvelles informations de sécurité chez l'adulte. Le rapport final est attendu pour le second semestre 2024.

Par ailleurs, l'enquête nationale de pharmacovigilance sur le méthylphénidate se poursuit.

Le dernier rapport couvre la période du 01/01/2018 au 31/12/2020. Il a notamment été souligné dans ce rapport que deux cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avaient été rapportés en France sur la période, en plus d'un cas rapporté fin octobre 2021 (hors période). Au total, six cas sont répertoriés dans la BNPV. Ce risque avait été évalué et réfuté en 2017 par un comité scientifique spécial temporaire. A ce jour, le lien entre HTAP et méthylphénidate n'a pas été établi. Lors du dernier PSUSA, une demande de revue cumulative des cas d'hypertension pulmonaire a été faite à tous les titulaires pour le prochain PSUR, sur demande de l'ANSM.

Le prochain rapport d'enquête, attendu en 2023, permettra de suivre au niveau national l'impact de l'extension d'indication chez l'adulte (notifiée en avril 2021 pour RITALINE LP et en juin 2021 pour CONCERTA LP). »

## 7.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de MEDIKINET (méthylphénidate) repose sur trois études allemandes réalisées avec les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) :

- deux études cliniques de phase III (EMMA<sup>11,12</sup> et QUMEA<sup>13</sup>), contrôlées *versus* placebo, randomisées en double-aveugle, multicentriques, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du méthylphénidate à libération prolongée dans le traitement du TDAH chez des patients adultes, dont les symptômes étaient déjà présents pendant l'enfance
- l'étude clinique COMPAS<sup>14,15,16</sup> contrôlée, randomisée en double-aveugle, multicentrique, ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des prises en charge non pharmacologiques (psychothérapie de groupe cognitivo-comportementale *versus* prise en charge clinique individuelle) en association au chlorhydrate de méthylphénidate ou placebo chez des patients adultes atteints de TDAH

### → Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité du méthylphénidate LP a été démontrée par rapport au placebo sur **la variation du score total WRI-WRAADDs** au cours des deux études de phase III :

- **Etude EMMA à 24 semaines** (n=359 patients) : pour rappel, le score WRI-WRAADDs moyen à l'inclusion était de 44,8 (± 7,2) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,5 (± 6,8) dans le groupe placebo ; le score WRI-WRAADDs moyen (± ET) à 24 semaines a été de 25,9 (± 13,3) points dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 31,5 (± 15,3) points dans le groupe placebo **soit une différence moyenne de 5,6 points (sans précision de l'intervalle de confiance), ES = 0,39, p=0,0005 (analyse de covariance avec valeurs classées).**

**A noter que cette différence moyenne observée à 24 semaines entre le groupe méthylphénidate LP et placebo est inférieure à la différence de 10 points planifiée a priori au protocole. Cette différence a par ailleurs été observée dans un contexte où la puissance de l'étude était de 50 %, pouvant induire une potentielle surestimation du traitement.**

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre.

- **Etude QUMEA à 8 semaines** (n=162 patients) : pour rappel, le score WRI-WRAADDS moyen à l'inclusion était de 46,3 ( $\pm$  5,0) dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 45,4 ( $\pm$  5,3) dans le groupe placebo ; le score WRI-WRAADDS moyen ( $\pm$  ET) à 8 semaines a été de 32,5 ( $\pm$  13,3) points dans le groupe méthylphénidate LP *versus* 39,2 ( $\pm$  11,6) points dans le groupe placebo **soit une différence moyenne de 6,8 points [IC95% : 3,2 ; 10,4], ES = 0,54, p=0,0003.**

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre.

Concernant l'étude COMPAS (n= 419 patients), la supériorité du méthylphénidate a été également démontrée par rapport au placebo, tous deux en association à une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique individuelle, **sur la réduction du score des symptômes du TDAH CAARS : O-L à 13 semaines** avec un score moyen ajusté de 16,2 (ES = -0,81 ; n=210 patients) *versus* 17,9 (ES = -0,50 ; n=209 patients) **soit une différence de -1,7 points ; IC97,5% [-3,0 ; -0,4] ; p = 0,003).**

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études précitées dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez l'enfant à court terme, en termes d'efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo sur l'amélioration des symptômes du TDAH et de l'évolution générale de la maladie, ces résultats ayant principalement porté sur des études de durées de suivi courtes (< 6 mois).

Des données d'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez l'adulte sont à déplorer ; l'utilisation prolongée (> 12 mois) du méthylphénidate n'ayant pas été évaluée.

## → Tolérance

**Le profil de tolérance rapporté chez l'adulte a été cohérent avec celui déjà connu chez l'enfant de 6 ans et plus et l'adolescent.**

Les EI les plus fréquemment retrouvés au cours des études ont été : perte d'appétit, céphalées, insomnie, nausées.

Des troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations et hypertension) ainsi que des troubles psychiques (anxiété, agressivité et stress post-traumatique) ont été également rapportés.

**Les EI ayant été ajoutés dans le RCP depuis la précédente évaluation par la Commission et ayant été rapportés avec une fréquence plus importante chez l'adulte que chez les enfants et adolescents ont été : le trismus et le bruxisme (uniquement identifiés chez l'adulte), crise de panique, stress, tension, dyspepsie, mal de dents ((classés comme EI fréquents), raideur musculaire et soif (classés comme EI peu fréquents).**

Les risques importants suivants concernant l'adulte ont été identifiés dans le PGR de MEDIKINET (méthylphénidate, version 5.8 du 28 février 2021) : événements cardiovasculaires graves, psychose/manie, tics verbaux et moteurs, dépression, agressivité, abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse, syndrome de sevrage, convulsions, troubles cérébrovasculaires et toxicité néonatale.

## → Discussion

L'efficacité de MEDIKINET (méthylphénidate) a été démontrée dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo à court terme ( $\leq$  24 semaines) sur les scores symptomatiques évalués par le clinicien à l'aide d'échelles de mesure. La quantité d'effet par rapport

au placebo a toutefois été modeste sur les différents scores concernés (différence moyenne de 5,6 points à 24 semaines et de 6,8 points à 8 semaines sur le score WRI-WRAADDs (côté sur 56 points).

L'efficacité de MEDIKINET (méthylphénidate) a été également démontrée dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo, tous deux en association à une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique individuelle avec une quantité d'effet modeste à court terme (13 semaines) sur le score symptomatique TDAH CAARS : O-L évalué par le clinicien avec une différence de -1,7 points (sur 36 points).

Les données de tolérance à court ou long terme n'ont globalement pas identifié de nouveau risque. Le profil de tolérance observé a été similaire entre les études et n'a pas mis en évidence 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, les céphalées et la tachycardie. Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière tout au long de la prescription du méthylphénidate sont principalement neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ces effets à long terme étant à ce jour mal connus.

La portée des résultats est cependant limitée par les points suivants :

- la quantité d'effet modeste rapportée dans l'étude EMMA versus placebo à 24 semaines (différence de 5,6 points sur 56 points) dans un contexte où une différence de 10 points était planifiée a priori au protocole et où la puissance de l'étude était de 50 %, pouvant induire une potentielle surestimation de l'effet réel du traitement,
- la transposabilité des échelles d'évaluation des symptômes du TDAH chez l'adulte utilisées dans les études allemandes réalisées avec MEDIKINET (méthylphénidate) par rapport aux échelles couramment utilisées en France,
- les taux importants d'arrêt prématuré d'étude (30 % dans l'étude EMMA et plus d'un tiers dans l'étude COMPAS) pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel traitement,
- les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'utilisation du méthylphénidate à long terme sont manquantes, le rapport bénéfice/risque à long terme n'ayant pas été évalué de manière systématique. Compte tenu de l'absence d'évaluation systématique de l'efficacité et de la tolérance du méthylphénidate au-delà de 12 mois, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au-delà de cette période,
- l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MEDIKINET (méthylphénidate) sur la morbidité et la qualité de vie.

En conséquence, MEDIKINET (méthylphénidate) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

A noter que l'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré bien que la prescription de méthylphénidate s'inscrive dans une prise en charge multidisciplinaire et globale.

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le titulaire d'AMM est tenu de mener une étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle. L'objectif de cette étude de sécurité post-autorisation est de générer des données de sécurité à long terme sur les EI cardiovasculaires et psychiatriques dans la population adulte atteinte de TDAH.

L'étude « PASS MPH in adults » est une étude de cohorte observationnelle utilisant les registres nationaux du Danemark, de la Norvège et de la Suède. L'objectif principal est de comparer le taux

d'incidence des premiers événements cardiovasculaires (hospitalisation pour infarctus du myocarde, cardiomyopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, hospitalisation pour accident vasculaire cérébral, arythmie ventriculaire, mort cardiaque subite ou toutes les autres causes de décès cardiovasculaire d'intérêt) chez des adultes nouvellement diagnostiqués avec TDAH sous exposition ou non à du méthylphénidate.

Le rapport final de l'étude est attendu au deuxième trimestre 2024.

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

### Prise en charge

**Chez l'enfant et l'adolescent**, la prise en charge actuelle du TDAH (période au cours de laquelle le TDAH est le plus souvent diagnostiqué) 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.). Cette prise en charge multimodale repose en première intention sur des mesures correctives notamment des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques. La prescription de méthylphénidate n'est établie qu'en seconde 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.

**Concernant l'adulte**, un consensus d'experts européen sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été récemment actualisé (2019). La prise en charge proposée doit être multimodale et multidisciplinaire et repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses avec des approches éducatives, familiales, rééducatives et psychothérapeutiques (psychoéducation, thérapies cognitivo-comportementales, etc.). Ces mesures peuvent être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes. La présence de comorbidités sera à considérer dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte.

Trois spécialités à base de méthylphénidate disposent à ce jour d'une AMM en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte ainsi qu'en poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence : il s'agit des spécialités RITALINE LP (et ses génériques METHYLPHENIDATE ARROW LP), CONCERTA LP et MEDIKINET (méthylphénidate), avec une nécessité de réévaluation régulière. A ce jour, les trois spécialités sont prises en charge dans l'indication en poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence, tandis que **seule la spécialité RITALINE LP (et ses génériques) est prise en charge dans l'indication en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte (évaluée par la Commission le 17 novembre 2021<sup>8</sup>)**.

Les spécialités STRATTERA (atomoxetine) disposent d'une autorisation d'accès compassionnel dans le TDAH de l'adulte. La Commission a évalué ces spécialités en 2011 dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents et a rendu un avis défavorable à leur inscription au remboursement dans cette indication (avis de la Commission du 19 janvier 2011<sup>9</sup>). Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012.

## Place de MEDIKINET dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte :

**Un traitement pharmacologique par MEDIKINET (méthylphénidate) peut être instauré en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.**

Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et coordonnée entre les différents intervenants dans le traitement du TDAH, avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique.

### *Conditions de prescription et de délivrance*

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'adulte. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique.

Chez l'adulte, le diagnostic doit comprendre un entretien structuré avec le patient afin de bien définir les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement sur la base des dossiers des patients (dossiers médicaux, bulletins scolaires...) couplés à l'utilisation d'outils appropriés (par exemple échelle WURS, questionnaires à destination de l'entourage). Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes.

Un examen initial rigoureux doit être mené avant toute prescription afin d'éliminer les diagnostics différentiels et de rechercher les comorbidités associées, fréquentes dans le TDAH. Ceux-ci feront l'objet d'une prise en charge spécifique préalable.

La décision de prescrire un psychostimulant chez l'adulte doit reposer sur une évaluation approfondie et le diagnostic bien établi avec un impact fonctionnel modéré ou sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) affectant plusieurs aspects de la vie du patient. La prise en charge est multidisciplinaire.

Un bilan pré-thérapeutique complet doit être réalisé au regard du profil de tolérance du méthylphénidate avec :

- une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois,
- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux d'arythmie maligne, de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance

Concernant la posologie, le traitement par MEDIKINET (méthylphénidate) chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 10 mg. La posologie de MEDIKINET (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose de 10 mg. Le schéma posologique utilisé devra permettre d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne minimale efficace la plus faible. La posologie journalière maximale ne devra pas dépasser 80 mg.

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 60 ans, sa sécurité et son efficacité n'ayant pas été établies dans cette classe d'âge. Chez la femme enceinte, l'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que le retard d'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

La prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique :

- la nécessité d'une évaluation périodique afin d'évaluer l'efficacité du traitement et l'état du patient, ainsi que l'opportunité d'une interruption temporaire ou permanente du traitement. En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté,
- d'identifier d'éventuels effets indésirables (notamment les troubles cardiaques, vasculaires cérébraux, neuropsychiatriques, retentissement pondéral, perte d'appétit), à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite,
- de s'assurer d'une bonne observance,
- de surveiller le risque de mésusage et d'usage détourné (notamment dans le cadre d'un dopage intellectuel ou d'addictions), compte-tenu des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez l'adulte, ainsi que du risque abusif pouvant entraîner une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable,
- de s'associer à une prise en charge globale et coordonnée du patient.

S'agissant de la durée de traitement, l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées de façon systématique ; il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée, la balance bénéfique/risque à long terme du méthylphénidate n'ayant pas été évaluée de façon systématique. En cas d'utilisation du traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation régulière 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 pour évaluer l'état du patient.

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.

La spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) est soumise à une prescription initiale annuelle réservée à tout médecin spécialiste en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital. Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription.

La délivrance du méthylphénidate par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription initiale datant de moins d'un an. La prescription doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. Le méthylphénidate fait d'autre part partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er 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, compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif.

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'instauration et à la prescription

du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 9. Conclusions de la Commission

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 9.1 Service Médical Rendu

- Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut altérer de nombreuses composantes de la vie des patients et de leur entourage (sociale, familiale, professionnelle ou académique), par ses symptômes mais aussi ses conséquences indirectes et ses comorbidités associées.
- La spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) en association avec des mesures correctives constitue un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, à visée symptomatique du TDAH chez l'adulte.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré à court terme et encore mal établi à long terme.
- La prise en charge du TDAH chez l'adulte repose en première intention sur des mesures correctives non médicamenteuses. Lorsque celles-ci s'avèrent insuffisantes, il existe des alternatives médicamenteuses indiquées en instauration de traitement chez l'adulte atteint de TDAH et en poursuite de traitement instauré durant l'enfance ou l'adolescence si les symptômes persistent à l'âge adulte.
- Le méthylphénidate est indiqué en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes, dans le cadre d'une prise en charge globale et coordonnée.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- du fait que le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin médical dans cette maladie,
- de l'absence de réponse supplémentaire de MEDIKINET (méthylphénidate) au besoin identifié avec :
  - une absence d'impact supplémentaire sur la morbidité au regard d'une efficacité démontrée sur les symptômes du TDAH chez l'adulte *versus* placebo, ainsi que d'un profil de tolérance identifié à court terme et mal connu à long terme, dans un contexte où il persiste des incertitudes sur la prescription du traitement en échec ou non des mesures correctives

- une absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients,
- une absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient bien que la prescription de méthylphénidate s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globale associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales.
  - un statut de stupéfiant avec une prescription limitée à 28 jours,
  - une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, en ville ou à l'hôpital,
  - un renouvellement non restreint,
  - une prise en charge par l'Assurance Maladie subordonnée à l'obligation faite au médecin de mentionner le nom du pharmacien qui assurera la délivrance, avec nécessité de présenter la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale datant de moins d'un an,

MEDIKINET (méthylphénidate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MEDIKINET est important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.**

**Taux de remboursement proposé : 65 %**

## **9.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte-tenu :**

- de la démonstration d'une supériorité versus placebo dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo sur le score symptomatique WRI-WRAADD (critère de jugement principal) évalué par le clinicien avec une différence moyenne de 5,6 points à 24 semaines et de 6,8 points à 8 semaines, correspondant à une quantité d'effet modeste,
- de la démonstration d'une supériorité versus placebo dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo, tous deux en association à une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique individuelle, sur le score symptomatique TDAH CAARS : O-L (critère de jugement principal) évalué par le clinicien à 13 semaines avec une différence moyenne de -1,7 points, correspondant à une quantité d'effet modeste,

**mais au regard :**

- de l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,

- du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires,

la Commission considère que **MEDIKINET (méthylphénidate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que les autres spécialités à base de méthylphénidate (RITALINE LP et ses génériques et CONCERTA), dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.**

### 9.3 Population cible

La population-cible de **MEDIKINET (méthylphénidate)** correspond à tous les patients adultes atteints de TDAH pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence (conformément au RCP) et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.

En l'absence de données épidémiologiques françaises et robustes permettant de déterminer cette population, compte tenu de l'ancienneté de l'utilisation du méthylphénidate dans ses indications, la population cible est approchée par la population rejointe incidente, à savoir le nombre de patients adultes de plus de 18 ans traités par méthylphénidate en 2020, en instauration ou en poursuite de traitement, faisant l'hypothèse du mésusage connu avec le méthylphénidate.

En 2020, selon les données du SNDS, environ 22 563 patients adultes âgés de plus de 18 ans ont reçu une prescription de méthylphénidate, parmi lesquels 9 694 ont reçu une primo-prescription<sup>30</sup>..

Tableau 1. Données de remboursement du SNDS du méthylphénidate

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Tous utilisateurs (n)</b>						
<b>18-29 ans</b>	5 715	6 377	7 217	8 082	9 017	10 114
<b>30-49 ans</b>	5 592	6 187	6 867	7 506	8 313	9 313
<b>50 ans et plus</b>	2 229	2 135	2 338	2 473	2 760	3 136
<b>Total</b>	<b>13 536</b>	<b>14 699</b>	<b>16 422</b>	<b>18 061</b>	<b>20 090</b>	<b>22 563</b>
<b>Nouveaux utilisateurs (n)</b>						
<b>18-29 ans</b>	1 936	2 016	2 330	2 468	2 779	3 302
<b>30-49 ans</b>	3 252	3 507	3 854	4 072	4 448	4 966
<b>50 ans et plus</b>	1 051	1 007	1 113	1 095	1 245	1 426
<b>Total</b>	<b>6239</b>	<b>6 530</b>	<b>7 297</b>	<b>7 635</b>	<b>8 472</b>	<b>9 694</b>

**Ainsi, la population cible de **MEDIKINET (méthylphénidate)** peut être estimée au minimum à 22 563 patients adultes par an, en raison d'un probable sous diagnostic des patients adultes**

<sup>30</sup> Avis RITALINE (extension d'indication) de la Commission du 17 novembre 2021. Site HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tDAH](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tDAH) [accédé le 24/02/2023]

pour lesquels un traitement de ce trouble est nécessaire. A noter que les primo-prescriptions chez l'adulte ont concerné 9 694 patients par an.

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, les conditionnements de MEDIKINET, gélule en boîte de 28 gélules (méthylphénidate) en plaquettes sont adaptés.

### → Demandes particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH

Dans le contexte de cette extension d'indication chez l'adulte, la Commission rappelle l'importance de maintenir des gardes fous et des modalités de prescription spécifiques du méthylphénidate (notamment la prescription limitée à 28 jours) compte tenu :

- des données évaluées lors de la réévaluation en 2020 sur le mésusage en France avec des durées médianes de traitement au-delà de 1 an, ainsi que des usages détournés connus et décrits depuis de nombreuses années du méthylphénidate, rapportés majoritairement chez l'adulte,
- 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.

# 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 21 décembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 22 février 2023
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<p><b>MEDIKINET 5 mg, gélule à libération modifiée</b> – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 494 785 4 5)</p> <p><b>MEDIKINET 10 mg, gélule à libération modifiée</b> – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 494 813 8 5)</p> <p><b>MEDIKINET 20 mg, gélule à libération modifiée</b> – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 494 815 0 7)</p> <p><b>MEDIKINET 30 mg, gélule à libération modifiée</b> – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 494 817 3 6)</p> <p><b>MEDIKINET 40 mg, gélule à libération modifiée</b> – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 494 821 0 8)</p>
<b>Demandeur</b>	H.A.C. PHARMA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure décentralisée) : 18/07/2011 Date des principaux rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 05/08/2021 (modification des conditions de prescription et de délivrance)</li> <li>– 13/09/2022 (extension d'indication à l'adulte faisant l'objet du présent avis)</li> </ul> L'AMM est associée à un PGR européen.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Stupéfiants Prescription limitée à 28 jours. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie. Renouvellement non restreint
<b>Code ATC</b>	N06BA04

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## 12. Annexe : tableau des modifications du RCP de MEDIKINET depuis la précédente évaluation par la Commission

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)</p> <p>MEDIKINET est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique 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.</p> <p>Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'enfant</p> <p>[...]</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)</p> <p>MEDIKINET est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus <b>et chez l'adulte</b>, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</p> <p>Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'enfant</p> <p>[...]</p> <p><b>Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'adulte</b></p> <p><b>Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.</b></p> <p><b>L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Les adultes souffrant de TDAH présentent des symptômes caractérisés par de l'agitation, de l'impatience et de l'inattention. Les symptômes comme l'hyperactivité ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. Les symptômes liés à l'inattention sont plus prononcés et impactent plus fortement les adultes souffrant de TDAH. Chez l'adulte, le diagnostic doit comprendre un entretien structuré avec le patient afin de bien définir les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement par les dossiers des patients (dossiers médicaux, bulletins scolaires...) couplés à l'utilisation d'outils appropriés (par exemple échelle WURS, questionnaires à destination de l'entourage). Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes. La décision de prescrire un psychostimulant chez l'adulte doit reposer sur une évaluation approfondie et le diagnostic bien établi avec un impact fonctionnel modéré ou sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) affectant plusieurs aspects de la vie du patient.</b></p>
4.2. Posologie et mode d'administration	4.2. Posologie et mode d'administration

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p><b>Posologie</b></p> <p>Le traitement doit être instauré sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.</p> <p><b>Dépistage avant traitement</b></p> <p>Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b>Surveillance continue</b></p> <p>La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ;</li> <li>• La taille, le poids et l'appétit doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;</li> <li>• L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.</li> </ul> <p>Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.</p> <p><b>Adaptation posologique</b></p>	<p><b>Posologie</b></p> <p>Le traitement doit être instauré <b>et supervisé</b> par un spécialiste <b>du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre pour adultes.</b></p> <p><b>Dépistage avant traitement</b></p> <p><b>Si la pratique l'exige, chez l'adulte débutant avec MEDIKINET, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise en route du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indication cardiovasculaire.</b> Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b>Surveillance continue</b></p> <p>La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ;</li> <li>• La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;</li> <li>• <b>Chez l'adulte, le poids doit être mesuré régulièrement.</b></li> <li>• L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.</li> </ul> <p>Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.</p> <p><b>Adaptation posologique</b></p> <p><b>Aspects généraux</b></p>

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie au début du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate.

[...].

#### Adultes

~~Chez les adolescents pour lesquels les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de continuer le traitement avec MEDIKINET à la même dose quotidienne (mg/j) à l'âge adulte. L'ajustement ou non de la dose selon l'efficacité et la tolérance du patient au traitement doit être revu régulièrement. Cependant, l'initiation d'un traitement par MEDIKINET chez les adultes n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).~~

· Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale.

· L'effet se produit dans l'heure qui suit l'ingestion si la dose est suffisamment élevée.

· Les enfants ne doivent pas prendre MEDIKINET trop tard le matin car cela peut provoquer des troubles du sommeil.

· Pour les posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament et d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

#### Enfants

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie au début du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate. L'adaptation posologique doit être commencée à la dose la plus faible possible. L'effet se produit dans l'heure suivant l'ingestion si la dose est suffisamment élevée.

[...]

#### Adultes

##### Poursuite du traitement par le méthylphénidate

Les patients adultes qui ont montré un net bénéfice du traitement par MEDIKINET dans l'enfance et/ou l'adolescence peuvent poursuivre le traitement par MEDIKINET à l'âge adulte, initialement à la même dose quotidienne (mg/jour). La nécessité ou la possibilité d'un ajustement posologique en fonction de l'efficacité et de la tolérance doit être réexaminée régulièrement.

##### Adultes commençant un traitement avec MEDIKINET

Tout traitement par le méthylphénidate nécessite une adaptation posologique individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance, car la réponse individuelle peut varier considérablement. L'initiation d'un traitement chez les adultes qui ne recevaient pas MEDIKINET nécessite donc une adaptation posologique prudente. L'adaptation posologique doit être démarrée à la dose la plus faible possible.

La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour, et peut être augmentée si nécessaire par paliers hebdomadaires de 10 mg dans la dose quotidienne selon la tolérance et le degré d'efficacité observé. La dose quotidienne totale doit être administrée en deux prises, le matin et le midi.

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p>[...]</p>	<p>L'objectif de l'adaptation posologique individuelle devrait être de trouver la dose quotidienne la plus faible permettant d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes.</p> <p>Par rapport aux enfants et aux adolescents, les patients adultes peuvent nécessiter une dose quotidienne plus élevée, en fonction du poids corporel du patient.</p> <p>La dose quotidienne maximale est basée sur le poids corporel du patient et ne doit pas dépasser 1 mg/kg de poids corporel. Quel que soit le poids corporel, une dose quotidienne maximale de 80 mg de chlorhydrate de méthylphénidate ne doit pas être dépassée car une expérience limitée avec des doses quotidiennes supérieures à 80 mg est disponible dans les études cliniques.</p> <p>[...]</p> <p><b>Insuffisants hépatiques</b></p> <p>Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants hépatiques. Des précautions doivent être prises chez ces patients.</p> <p><b>Insuffisants rénaux</b></p> <p>Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants rénaux. Des précautions doivent être prises chez ces patients.[...]</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>État cardiovasculaire</p> <p>[...]</p> <p>L'état cardiovasculaire doit être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au minimum tous les 6 mois.</p> <p>L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains troubles cardiovasculaires préexistants sauf en cas d'obtention de l'avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p> <p>Troubles psychiatriques</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>État cardiovasculaire</p> <p>[...]</p> <p>L'état cardiovasculaire doit être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au minimum tous les 6 mois. <b>Le traitement par le méthylphénidate doit être interrompu chez les patients présentant de manière répétée de la tachycardie, de l'arythmie ou une augmentation de la pression artérielle systolique (&gt; 95e centile), et l'orientation vers un cardiologue doit être envisagée.</b></p> <p>L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains troubles cardiovasculaires préexistants sauf en cas d'obtention de l'avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p> <p>Troubles psychiatriques</p>

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p>Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants.</p> <p>En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.</p> <p>La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>[...]</p> <p>Croissance</p> <p>Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté en cas de traitement prolongé par méthylphénidate chez l'enfant.</p> <p>Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont actuellement inconnus et font l'objet d'études en cours.</p> <p>La croissance doit être surveillée au cours du traitement par méthylphénidate : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois en tenant à jour une courbe de croissance. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids ou de taille attendues.</p> <p>[...]</p> <p>Excipients : Intolérance au lactose</p> <p>Ce médicament contient du lactose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament</p>	<p>Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. <b>Les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques doivent être systématiquement recherchés avant de débiter un traitement par méthylphénidate (voir rubrique 4.2).</b></p> <p>En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.</p> <p>La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>[...]</p> <p>Croissance</p> <p>Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté en cas de traitement prolongé par méthylphénidate chez l'enfant. <b>Une perte de poids a été rapportée avec le traitement par le méthylphénidate chez l'adulte (voir rubrique 4.8).</b></p> <p>Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont actuellement inconnus et font l'objet d'études en cours.</p> <p>La croissance doit être surveillée au cours du traitement par méthylphénidate : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois en tenant à jour une courbe de croissance. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids ou de taille attendues. <b>Chez l'adulte, le poids doit être surveillé régulièrement.</b></p> <p>[...]</p> <p>Excipients</p> <p><b>Ce médicament contient du saccharose : les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares), ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité de prise, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.</b></p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p> <p>Interactions pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p> <p>Interactions pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p>

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p>Utilisation avec l'alcool</p> <p>L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.</p> <p>Utilisation d'anesthésiques halogénés</p> <p>Il existe un risque de poussée hypertensive brutale peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne doit pas être administré le jour de l'intervention. [...].</p>	<p>Utilisation avec l'alcool</p> <p>L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. <b>En cas de concentrations d'alcool très élevées, le profil cinétique peut évoluer vers une libération de type plus immédiate.</b> Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.</p> <p>Utilisation d'anesthésiques halogénés</p> <p>Il existe un risque de poussée hypertensive brutale <b>et d'augmentation de la fréquence cardiaque</b> peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne doit pas être administré le jour de l'intervention. [...]</p> <p><b>Utilisation en association avec d'autres médicaments</b></p> <p><b>MEDIKINET ne doit pas être pris avec des antagonistes des récepteurs H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou des anti-acides, qui sont utilisés pour réduire la sécrétion d'acide gastrique ou pour neutraliser une acidité excessive dans l'estomac, car ceci pourrait entraîner une libération plus rapide de la quantité totale de substance active.</b> [...]</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p><b>Fertilité</b></p> <p><b>Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité chez l'Homme. Chez l'animal, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé.</b></p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue.[...]</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Le méthylphénidate augmente l'attention. Pourtant, il peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie, une vision floue, <b>des hallucinations, ou d'autres effets sur le SNC (voir rubrique 4.8).</b>[...]</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>a liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) observés au cours des essais cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de MEDIKINET ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec MEDIKINET était différente de la fréquence observée avec d'autres</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) observés au cours des essais cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de MEDIKINET ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec MEDIKINET était différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des</p>

**AMM du 29/01/2020**

formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquent : rhinopharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : anémie#, leucopénie# , thrombopénie, purpura thrombopénique Fréquence indéterminée : pancytopenie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatives, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée

Troubles du métabolisme et de la nutrition\*

Fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant\* Affections psychiatriques\*

Très fréquent : insomnie, nervosité

Fréquent : anorexie, labilité émotionnelle, agressivité\*, agitation\*, anxiété\*, dépression\*, irritabilité, comportement anormal

Peu fréquent : troubles psychotiques\*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles\*, colère, idées suicidaires\*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur# , instabilité psychomotrice# , pleurs, tics\*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette\*, hypervigilance, troubles du sommeil#

Rare : manie\*, désorientation, trouble de la libido

Très rare : tentative de suicide (y compris suicide), état dépressif transitoire\*, pensées anormales, apathie# , comportements répétitifs, idées fixes

**AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)**

deux bases de données a été retenue. Ce tableau est basé sur les données des enfants, adolescents et adultes.

Estimation de la fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Système Classe Organe	Très Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Rhinopharyngite	gastroentérite			
Affections hématologiques et du système lymphatique					leucopénie#, thrombopénie, anémie#, purpura thrombopénique	pancytopenie
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatives, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée			

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)					
<p>Fréquence indéterminée : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée</p> <p>Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence indéterminée).</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Très fréquent : céphalées</p> <p>Fréquent : états vertigineux, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence</p> <p>Peu fréquent : sédation, tremblements#</p>	<p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition*</b></p>	<p>diminution de l'appétit**</p>	<p>anorexie, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*</p>			
<p>Très rare : convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible.</p> <p>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas rapportés étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).</p> <p>Fréquence indéterminée : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine#</p> <p>Affections oculaires</p> <p>Peu fréquent : diplopie, vision floue</p> <p>Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel</p> <p>Affections cardiaques * 1</p> <p>D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques)</p> <p>Fréquent : arythmie, palpitations, tachycardie</p> <p>Peu fréquent : douleur thoracique</p> <p>Rare : angine de poitrine</p> <p>Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde</p>	<p><b>Affections psychiatriques*</b></p>	<p>insomnie, nervosité</p>	<p>comportement anormal, agressivité*, labilité émotionnelle, agitation*, anorexie, anxiété*, dépression*, irritabilité, impatiences**, troubles du sommeil**, diminution de la libido***, crise de panique***, stress***, bruxisme**</p>	<p>hypervigilance, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, humeurs altérées, sautes d'humeurs, colère, idées suicidaires*, pleurs, troubles psychotiques*, tics* ou aggravation de tics préexistants du syndrome de Gilles de la Tourette*, tension***</p>	<p>manie*, désorientation, trouble de la libido</p>	<p>tentative de suicide (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie#, comportements répétitifs, idées fixes</p>
<p>Fréquence indéterminée : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles</p> <p>Affections vasculaires*</p> <p>Fréquent : hypertension</p>	<p><b>Affections du système nerveux</b></p>	<p>céphalées</p>	<p>tremblements**, somnolence, états vertigineux, dyskinésie</p>	<p>sédation, akathisie**</p>	<p>convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit</p>	<p>délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.</p> <p>troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragi</p>

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)						
<p>Très rare : artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p>Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée</p> <p>Peu fréquent : dyspnée</p> <p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausées, gêne gastrique et vomissements - Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Sécheresse buccale.</p> <p>Peu fréquent : constipation</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <p>Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques</p> <p>Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <p>Fréquent : alopecie, prurit, rash, urticaire, hyperhidrose**</p> <p>Peu fréquent : œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatives</p> <p>Rare : éruption maculaire, érythème</p> <p>Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliative, érythème pigmenté fixe</p> <p>Fréquence indéterminée : peau sèche</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p>			<p>hyperactivité psychomotrice</p>			<p>neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas rapportés étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).</p>	<p>es cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine, paresthésie\$, aphasie\$, dysphémie</p>
<p>Fréquent : arthralgie</p> <p>Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires</p> <p>Très rare : crampes musculaires</p>	<p><b>Affections oculaires</b></p>			<p>diplopie, vision floue#</p>	<p>difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel</p>		<p>yeux secs\$, hypertension oculaire</p>
<p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <p>Peu fréquent : hématurie</p> <p>Fréquence indéterminée : incontinence</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein</p>	<p><b>Affections cardiaques*</b></p>	<p>tachycardie**, palpitations, arythmies</p>	<p>douleur thoracique</p>	<p>angine de poitrine</p>	<p>arrêt cardiaque, infarctus du myocarde</p>		<p>tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires,</p>

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)					
Rare : gynécomastie, troubles des menstruations\$, troubles de la libido\$ Fréquence indéterminée : dysfonctionnement érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée						extrasystoles, gêne cardiaque\$
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : pyrexie, retard de croissance lors d'un traitement prolongé chez l'enfant* 2 D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques)	<b>Affections vasculaires*</b>		hypertension, extrémités froides**		artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud	bouffées de chaleur\$, bouffées vasomotrices\$
Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue Très rare : mort subite d'origine cardiaque*	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		toux, douleur pharyngolaryngée, dyspnée			douleur oropharyngée\$, épistaxis\$
Fréquence indéterminée : gêne thoracique, hyperthermie Investigations Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids* Peu fréquent : souffle cardiaque*, augmentations des enzymes hépatiques Très rare : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	<b>Affections gastro-intestinales</b>	nausées**, sécheresse buccale**	douleur abdominale, diarrhée, gêne gastrique et vomissements - Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. dyspepsie***, mal de dents***.	constipation		haut-le-cœur\$
*Voir Rubrique 4.4 #Fréquences issues des données et des expériences menées chez l'enfant et l'adolescent mais celles-ci peuvent être plus élevées chez les adultes en raison des résultats des essais cliniques. **Effet indésirable observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.						
Déclaration des effets indésirables suspectés						

**AMM du 29/01/2020**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

**AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)**

<b>Affections hépatobiliaires</b>			élévations des enzymes hépatiques		fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		hyperhidrose**, alopecie, prurit, rash, urticaire	oedème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatives	éruption maculaire, érythème	érythème polymorphe, dermatite exfoliative, érythème pigmenté fixe	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		arthralgie	myalgie, secousses musculaires, raideur musculaire***		crampes musculaires	trismus*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			hématurie			incontinence
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				gynécomastie		dysfonctionnement érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée, douleur dans la poitrine\$
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		pyrexie, retard de croissance en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant*, sentiment			mort subite d'origine cardiaque*	hyperthermie, troubles de l'attention\$, syndrome pseudo-grippal, \$, asthénie\$,

		d'agitation intérieure** fatigue** soif***				gêne thoracique
<b>Investigations</b>		modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*	souffle cardiaque*, augmentations des enzymes hépatiques		augmentation des phosphates alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	augmentation de l'hormone stimulant la thyroïde sanguine\$
<b>Circonstances sociales</b>						stress du conjoint\$, stress de la famille**
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>						acouphènes\$

\*Voir Rubrique 4.4

\*\*Effet indésirable observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.

\*\*\*D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques).

\$ Fréquence dérivée d'essais cliniques chez des patients adultes, mais peut également être pertinente pour les enfants et les adolescents.[...]

AMM du 29/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/09/2022)
<p>4.9. Surdosage [...]</p> <p>Signes et symptômes</p> <p>Une intoxication aiguë, principalement due à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, peut entraîner vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, hypersudation, réactions vasomotrices, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.[...]</p>	<p>4.9. Surdosage[...]</p> <p>Signes et symptômes</p> <p>Une intoxication aiguë, principalement due à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, peut entraîner vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, hypersudation, réactions vasomotrices, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase, sécheresse des muqueuses <b>et rhabdomyolyse</b>. [...]</p>

---

MEDIKINET 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, 22 février 2023  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)