

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

méthylphénidate

**CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et
54 mg,****comprimé à libération prolongée****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

- Trouble déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le cadre d'une prise en charge 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 MEDIKINET).

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 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.

Seules les spécialités RITALINE LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate) disposent d'une AMM dans le traitement du TDAH chez l'adulte.

Place de CONCERTA LP (méthylphénidate) dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte /

Un traitement pharmacologique par CONCERTA 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 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 adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois,
- **sous la surveillance d'un spécialiste du TDAH de l'adulte,**
- **à la dose la plus faible possible puis, ajustée de façon progressive** par pallier de 18 mg 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 mésusages 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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	CONCERTA LP (méthylphénidate) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité versus placebo en termes d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH, objectivée par : <ul style="list-style-type: none"> • une variation du score total CAARS après 5 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -10,6 points ($p=0,0146$) et -13,7 points ($p<0,0001$), selon les doses de traitement, et après 13 semaines de traitement, avec une différence moyenne de -15,7 points ($p=0,0024$), • une variation du score total AISRS après 42 jours de traitement, avec une différence moyenne de -5,0 points (IC95% [-7,7 ; -2,3] ; $p<0,001$), <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de supériorité démontrée en termes de variation du score total CAARS après 13 semaines pour le dosage à 54 mg de méthylphénidate par rapport au placebo, – 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 cardiovasculaires, neuropsychiatriques et cérebrovasculaires, <p>la Commission considère que les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) n'apportent 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 MEDIKINET), dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</p>
ISP	CONCERTA LP (méthylphénidate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Un traitement pharmacologique par CONCERTA 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 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 traitement du TDAH, avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique.</p> <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Le traitement doit être initié par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un psychiatre pour adultes. 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.</p>

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 déterminer les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement (dossiers médicaux ou entretiens appropriés à défaut). Une corroboration par un tiers est souhaitable. Le diagnostic ne doit pas 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 une altération fonctionnelle modérée 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 adaptation 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, de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué.

Concernant la posologie, le traitement par CONCERTA LP (méthylphénidate) chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 18 mg, en prise unique. La posologie de CONCERTA LP (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose par palier de 18 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 72 mg.

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 65 ans, sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ayant pas été établis 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 bénéfice/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. Les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) sont soumises 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 prescription initiale a une validité d'un an.

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.

Population cible	La population cible de CONCERTA LP (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.
Recommandations	<p>→ Conditionnements</p> <p>Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements en flacon ne sont pas adaptés. Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.</p> <p>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH</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 :

- 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,
- 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.

Sommaire

1. Contexte	8
2. Indications	10
3. Posologie	10
4. Besoin médical	12
5. Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.1 Médicaments	15
5.2 Comparateurs non médicamenteux	16
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	17
7. Analyse des données disponibles	17
7.1 Efficacité	18
7.2 Qualité de vie	26
7.3 Tolérance	26
7.4 Résumé & discussion	32
8. Place dans la stratégie thérapeutique	35
9. Conclusions de la Commission	38
9.1 Service Médical Rendu	38
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	39
9.3 Population cible	40
10. Autres Recommandations de la Commission	41
11. Informations administratives et réglementaires	42
12. Annexes : tableau face/face des modifications du RCP de CONCERTA LP (méthylphénidate)	43

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg, comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

Rappel des précédentes évaluations de CONCERTA LP (méthylphénidate) et objet de la présente extension d'indication évaluée

Pour rappel, les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) disposent depuis le 20 mars 2003 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 29 octobre 2003¹, la Commission a octroyé aux spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) **un service médical rendu (SMR) important** dans l'indication de l'AMM **et a considéré qu'elles n'apportaient une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate.

Le RCP des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) a été modifié le 29 février 2012 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 CONCERTA LP (méthylphénidate) ont finalement obtenu le 9 juin 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

La spécialité RITALINE (méthylphénidate) 10 mg, comprimé à libération immédiate a été la première spécialité à base de méthylphénidate commercialisée pour la 1^{ère} fois en 1959 et a obtenu une AMM dans l'indication de TDAH chez l'enfant et une première 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 hors AMM et un non-respect des conditions de prescription et de délivrance. Les propositions d'ajout de la

¹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) du 29/10/2003. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031455.pdf> (consulté en ligne le 16/02/2023).

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 dans l'indication de TDAH chez l'enfant ont obtenu l'AMM, dont les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate).

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.

En 2020, 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.

En 2021, la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) a été la première à être inscrite prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du TDAH de l'adulte.

2. Indications

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

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes. ».

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes.

Dépistage avant traitement

Lorsque que CONCERTA LP est prescrit pour la première fois chez un adulte, si cela est requis par les pratiques nationales, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires.

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.

Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront 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 adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- Le poids doit être enregistré régulièrement pour les adultes ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doit être suivie à chaque adaptation 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

Une adaptation rigoureuse de la dose est nécessaire au début du traitement avec le méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg chez l'enfant.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 72 mg chez l'adulte.

Posologie

Population pédiatrique

Enfants naïfs de méthylphénidate : le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les enfants naïfs de méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les enfants non encore traités par le méthylphénidate ou chez les enfants traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Population adulte

Adultes naïfs de méthylphénidate : le traitement par CONCERTA LP ne peut pas être indiqué chez tous les adultes présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les adultes naïfs de méthylphénidate. L'adaptation rigoureuse des doses par le médecin en charge est requise afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les adultes non encore traités par le méthylphénidate ou chez les adultes traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et 60 mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 20 mg, 3 fois par jour	72 mg, une fois par jour

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement par méthylphénidate est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin

qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez les patients atteints de TDAH devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état du patient (pour les enfants, de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou arrêt 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. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Populations particulières

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge. CONCERTA LP n'a pas été étudié chez les patients atteints de TDAH de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

[...] ».

4. Besoin médical

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental fréquent, affectant 2 à 4% des adultes². On estime que 65% des TDAH découverts dans l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte³. 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^{2,4}. 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

² 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

³ 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.

⁴ 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.

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,
- 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 sur⁵:

- 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
 - 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 étapes¹. 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

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

psychiatriques associées au TDAH, en vue d'évaluer les diagnostics différentiels possibles et d'établir un plan de prise en charge globale.

Un consensus d'experts européen⁶ (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.

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 2021⁷. 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.

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.

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 (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 2011⁸). Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012.

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

⁶ 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.

⁷ Avis de la Commission de RITALINE LP (méthylphénidate) du 17/11/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tdah (consulté en ligne le 24/02/2023)

⁸ 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. [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 CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans le cadre d'une prise en charge 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. paragraphe « 4. Besoin médical » du présent avis).

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	Prise en charge
RITALINE LP (méthylphénidate) Et ses génériques <i>Novartis Pharma SAS</i>	Oui	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 (extension d'indication adulte)	Important	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.	Oui
MEDIKINET (méthylphénidate) <i>H.A.C. Pharma</i>	Oui	MEDIKINET (méthylphénidate) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaires 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.	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

*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 2011⁸). 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 intention⁹.

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

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg dans l'extension d'indication du traitement du TDAH chez l'adulte sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que les spécialités MEDIKINET (méthylphénidate).

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

⁹ 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

CONCERTA LP (méthylphénidate) dispose d'une AMM aux États-Unis dont le libellé est le suivant : "CONCERTA LP est indiqué pour le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des chez les enfants de 6 ans et plus, les adolescents et les adultes jusqu'à 65 ans".

→ 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	Population
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique		
Espagne	En cours	AMM
Italie	Non (absence de demande de prise en charge)	-

7. Analyse des données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni 4 études cliniques réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de TDAH avec des symptômes présents depuis l'enfance :

- Une étude de phase III (étude 3002¹⁰) de 5 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate à dose fixe (18 mg, 36 mg et 72 mg par jour) et son étude d'extension de phase III (étude 3004¹¹) de 52 semaines en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du méthylphénidate administré à des doses variables (de 18 mg à 90 mg par jour),
- Une étude de phase III (étude 3013¹²) de 13 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate à dose fixe (54 mg et 72 mg par jour),

¹⁰ Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;15;63(10):981-9. Epub 2008 Jan 22.

¹¹ Buitelaar JK, Trott GE, Hofecker M et al. Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(1):1-13.

¹² Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, Berwaerts J, Dejonckheere J, van der Vorst E, Schäuble B. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(4):268-81. Epub 2011 Nov 22.

- Une étude de phase IV (étude 3014¹³) de 6 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi.
- Une étude de phase III (étude 02-159¹⁴) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, et son étude d'extension de phase III (étude 12-304¹⁵) en ouvert. Compte-tenu de l'effectif de patients inclus traités à des doses de méthylphénidate hors AMM (90 mg et 108 mg par jour, n > 30% des patients inclus), ces études ne seront pas détaillées dans le présent avis.

7.1 Efficacité

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

Lors des réévaluations des spécialités à base de méthylphénidate du 03 octobre 2012¹⁶ et du 24 juin 2020¹⁷, 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 2009¹⁸, de l'étude « *Multimodal Treatment for ADHD* » (MTA)¹⁹ randomisée menée aux Etats-Unis chez 579 enfants atteints de TDAH, et de 3 méta-analyses dont une issue de la Cochrane Collaboration²⁰, et deux d'essais comparatifs randomisés^{21,22}.

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

¹³ Goodman DW, et al. Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Individualized Dosing of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate With a Goal of Symptom Remission. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):105-114.

¹⁴ Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol*. Jun;29(3):239-47.

¹⁵ Adler LA, Orman C, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Cooper K, Berwaerts J, Harrison DD. Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-titration, 1-year study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):108-14.

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

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 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 fournies chez l'adulte

7.1.2.1 Étude principale de phase III comparative versus placebo (étude 3002) et sa phase d'extension non comparative en ouvert

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus placebo de 5 semaines, randomisée, avec une période en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 3 doses fixes de méthylphénidate administré (18, 36 et 72 mg par jour) par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de TDAH. L'étude était stratifiée selon le centre investigateur.

La période en double-aveugle était suivie d'une phase d'extension en ouvert non comparative de 7 semaines ayant pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du méthylphénidate à dose flexible (18 mg à 90 mg [hors AMM] par jour).

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- Être âgés de 18 à 65 ans inclus,
- Avoir un diagnostic de TDAH selon le DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), confirmé par l'entretien *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*,
- Présenter une évolution chronique de la symptomatologie du TDAH de l'enfance à l'âge adulte, certains symptômes étant présents avant l'âge de 7 ans et répondant aux critères du DSM-IV au moment de l'évaluation,
- Avoir un score CAARS²³ ≥ 24 lors de la visite de sélection.

Les patients ne devaient pas avoir été traités par du méthylphénidate au cours du mois précédant la visite de sélection, ne pas présenter d'état psychiatrique cliniquement instable (trouble aigu de l'humeur, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif (TOC) aigu, trouble de la personnalité antisociale, trouble de la personnalité borderline), ne pas avoir d'antécédents personnels ou familiaux de schizophrénie, de psychose affective, de syndrome de Gilles de la Tourette ou d'autres tics moteurs, et ne pas présenter d'autisme ou de syndrome d'Asperger, ne pas avoir eu d'infarctus du myocarde

²³ L'échelle *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) est un outil spécifique d'évaluation par un observateur fixe, si possible, des symptômes et comportements de l'adulte atteint de TDAH. Elle comprend 18 items correspondant aux 18 symptômes du TDAH répertoriés par le DSM-IV. Chaque item est scoré de 0 (pas du tout) à 3 (beaucoup, très souvent). Le score total maximal est de 54. Plus le score est élevé, plus les troubles sont importants.

ou d'AVC au cours des 6 mois précédant la visite de sélection, ni d'angine de poitrine ou d'arythmie cardiaque.

Pour entrer de la période d'extension, les patients devaient avoir terminé la phase en double-aveugle ou avoir arrêté l'étude après au moins 7 jours pour faible tolérance.

→ Période en double-aveugle de 5 semaines

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1:1) pour recevoir une fois par jour pendant 5 semaines :

- Groupe méthylphénidate : 18 mg ou 36 mg ou 72 mg de méthylphénidate forme LP *per os* pendant 5 semaines :
 - Méthylphénidate 18 mg : 1 comprimé de méthylphénidate 18 mg + 1 comprimé de placebo pendant 5 semaines,
 - Méthylphénidate 36 mg : 2 comprimés de méthylphénidate 18 mg pendant 5 semaines,
 - Méthylphénidate 72 mg : escalade de dose avec 2 comprimés de méthylphénidate 18 mg pendant 4 jours (soit 36 mg/jour pendant 4 jours), puis 1 comprimé de méthylphénidate 18 mg + 1 comprimé de méthylphénidate 36 mg pendant 3 jours (soit 54 mg/jour pendant 3 jours), puis 2 comprimés de méthylphénidate 36 mg pendant 4 semaines.
- Groupe placebo : placebo *per os* pendant 5 semaines.

Aucun ajustement de dose n'était possible au cours de l'étude.

Le critère de jugement principal était la variation du score total CAARS (correspondant à la somme des scores des sous-échelles d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité) à la 5^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, analysé dans la population ITT²⁴.

Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle ANCOVA, avec comme facteurs le groupe de traitement, le sexe, le pays et comme covariable le score total CAARS à l'inclusion. La procédure de Dunnett a été utilisée pour ajuster les comparaisons multiples des 3 dosages de méthylphénidate par rapport au placebo sur le critère de jugement principal. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (*last observation carried forward*).

Effectifs

Au total, 402 patients ont été randomisés pour recevoir du méthylphénidate 18 mg (n=101 patients), 36 mg (n=102 patients), et 72 mg (n=103 patients) ou un placebo (n=96 patients), correspondant à la population totale²⁵. La population ITT était constituée de 394 patients, dont 99, 101 et 99 patients pour les groupes méthylphénidate 18 mg, 36 mg et 72 mg, et 95 patients pour le groupe placebo.

Des déviations majeures au protocole ont été observées chez 5,2% des patients, avec pour motifs principaux : données insuffisantes et déviation de traitement (1,7% chacun).

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de 34,0 ± 10,2 ans (médiane : 34,0 ans). La majorité des patients était des hommes (54,4%). Le poids moyen était de 77,8 ± 17,1 kg.

L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de TDAH était de 32,0 ans (0-63 ans). La majorité des patients avait un TDAH de type combiné durant l'enfance (74,6%) et également à l'âge adulte (70,8%), ainsi que des antécédents familiaux de TDAH (67,0%). Des antécédents de troubles de l'humeur et de

²⁴ La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une mesure d'efficacité au cours de la période en double-aveugle.

²⁵ La population totale correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

troubles anxieux ont été retrouvés chez 29,9% (120/401) des patients et 12,0% (48/401) des patients avaient des troubles de l'humeur et anxieux. A l'inclusion, le score total CAARS moyen (ET) était respectivement de 35,6 (6,9), 37,3 (6,9) et 36,6 (6,6) dans les groupes méthylphénidate 18 mg, 36 mg et 72 mg, et de 37,2 (7,1) dans le groupe placebo.

Un total de 9,0% (36/401) des patients était précédemment traité par méthylphénidate (au cours des 3 mois précédant l'inclusion). Les traitements concomitants les plus fréquemment rapportés (> 5% de la population totale) étaient le paracétamol (7,7%) et l'ibuprofène (6,2%).

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

La supériorité du méthylphénidate par rapport au placebo sur la variation du score total CAARS à la 5^{ème} semaine de traitement a été démontrée pour les 3 dosages de méthylphénidate :

- **Méthylphénidate 18 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -10,6 (10,3), p=0,0146,**
- **Méthylphénidate 36 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -11,5 (10,0), p=0,0131,**
- **Méthylphénidate 72 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -13,7 (11,1), p<0,0001.**

A noter que la variation du score total CAARS est majoritairement marquée par la variation du score de la sous-échelle d'inattention :

- Méthylphénidate 18 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -5,9 (5,9), p=0,0014,
- Méthylphénidate 36 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -6,5 (5,9), p=0,0004,
- Méthylphénidate 72 mg versus placebo : variation moyenne (ET) : -7,6 (6,3), p<0,0001.

La variation du score de la sous-échelle d'hyperactivité/impulsivité n'est statistiquement pas significative dans les groupes méthylphénidate 18 mg et 36 mg par rapport au placebo (p=0,2721 et p=0,4056, respectivement, NS), contrairement au groupe méthylphénidate 72 mg (variation moyenne (ET) : -6,0 (6,2) ; p=0,0033).

→ Période d'extension en ouvert de 7 semaines

L'ensemble des patients recevait du méthylphénidate à la dose quotidienne de 18 mg, 36 mg, 72 mg ou 90 mg (hors AMM) *per os* pendant 7 semaines. Les patients recevaient la dose de 36 mg/jour de méthylphénidate, puis une titration était réalisée selon les observations cliniques avec, soit une augmentation par palier de 18 mg jusqu'à la dose maximale de 90 mg/jour (hors AMM) pour améliorer l'efficacité, soit une diminution par palier de 18 mg pour améliorer la tolérance. Un délai de 7 jours entre chaque augmentation de dose était préconisé, une diminution de dose pouvait être réalisée à n'importe quel moment.

Un total de 370 patients a été inclus dans la phase d'extension, dont respectivement 95, 95 et 87 patients dans les groupes méthylphénidate 18 mg, 36 mg et 72 mg et 93 patients dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient similaires à celles observées lors de la phase en double-aveugle.

7.1.2.2 Etude de phase III comparative versus placebo de 13 semaines (étude 3013)

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de 2 doses fixes de

méthylphénidate (54 et 72 mg par jour) par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de TDAH traités pendant 13 semaines. L'étude était stratifiée selon le centre investigateur.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- Être âgés de 18 à 65 ans inclus,
- Avoir un diagnostic de TDAH selon le DSM-IV, confirmé par l'entretien *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*,
- Présenter une évolution chronique de la symptomatologie du TDAH de l'enfance à l'âge adulte, certains symptômes étant présents avant l'âge de 7 ans et répondant aux critères du DSM-IV au moment de l'évaluation,
- Avoir un score CAARS ≥ 24 lors de la visite de sélection.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir une fois par jour pendant 13 semaines :

- Groupe méthylphénidate : initiation de traitement par méthylphénidate à la dose de 36 mg/jour pendant 7 jours puis, administration de la dose de 54 mg ou 72 mg de méthylphénidate pendant 12 semaines. Une réduction de dose de 18 mg était possible une fois au cours de l'étude en cas de survenue d'EI.
- Groupe placebo : placebo *per os* pendant 13 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation du score total CAARS à la 13^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, analysé dans la population ITT²⁶. Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle ANCOVA, avec comme facteurs le groupe de traitement, le sexe, le pays et comme covariables l'âge et le score total CAARS à l'inclusion. La procédure de Dunnett a été utilisée pour ajuster les comparaisons multiples des 2 dosages de méthylphénidate par rapport au placebo sur le critère de jugement principal. Les données manquantes ont été imputées selon 2 méthodes : de façon aléatoire (MAR, *missing at random*) et la méthode LOCF (*last observation carried forward*).

Effectifs

Au total, 279 patients ont été randomisés pour recevoir du méthylphénidate 72 mg (n=92 patients), 54 mg (n=90 patients) ou un placebo (n=97 patients), correspondant à la population ITT.

Des déviations majeures au protocole ont été observées chez 23,7% (66/279) des patients, avec pour motif principal : absence d'observance (18,3%).

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de $35,7 \pm 10,2$ ans (médiane : 35,0 ans). La majorité des patients était des hommes (52,3%). Le poids moyen était de $77,2 \pm 15,6$ kg.

L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de TDAH était de 33,0 ans (3-63 ans). La majorité des patients avait un TDAH de type combiné durant l'enfance (69,2%) et également à l'âge adulte (69,9%), ainsi que des antécédents familiaux de TDAH (67,8%). Des antécédents de troubles de l'humeur et de troubles anxieux ont été retrouvés chez 33,7% (94/279) des patients et 12,2% (34/279) des patients avaient des troubles de l'humeur et de troubles anxieux. A l'inclusion, le score total CAARS moyen (ET) était de 35,6 (6,8) dans le groupe méthylphénidate 54 mg, 37,3 (6,4) dans le groupe méthylphénidate 72 mg et de 36,5 (6,1) dans le groupe placebo.

Un total de 8,6% (38/279) des patients était précédemment traité par méthylphénidate, 12,2% (11/90) dans le groupe méthylphénidate 54 mg ; 3,3% (3/92) dans le groupe méthylphénidate 72 mg et 10,3% (10/97) dans le groupe placebo.

²⁶ La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés.

Les traitements concomitants les plus fréquemment rapportés (> 5% de la population totale) étaient les analgésiques (26,5%), les AINS (21,9%) et les psychotropes (16,8%).

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

La supériorité du méthylphénidate 72 mg par rapport au placebo sur la variation du score total CAARS à la 13^{ème} semaine de traitement a été statistiquement démontrée : variation moyenne (ET) : -15,7 (10,8), p=0,0024.

En revanche, la supériorité du méthylphénidate 54 mg par rapport au placebo sur la variation du score total CAARS à la 13^{ème} semaine de traitement n'a pas été statistiquement démontrée : variation moyenne (ET) : -12,5 (10,4), p=NS.

7.1.2.3 Etude phase IV comparative versus placebo de 6 semaines (étude 3014)

Il s'agit d'une étude de phase IV contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (Etats-Unis uniquement) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate (dose maximale de 72 mg par jour) par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de TDAH pendant 6 semaines.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- Être âgés de 18 à 65 ans inclus,
- Avoir un diagnostic de TDAH selon le DSM-IV, confirmé par l'entretien *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*,
- Présenter une évolution chronique de la symptomatologie du TDAH de l'enfance à l'âge adulte, certains symptômes étant présents avant l'âge de 7 ans et répondant aux critères du DSM-IV au moment de l'évaluation,
- Avoir un diagnostic confirmé par l'*ADHD Clinical Diagnostic Scale* (ACDS, version 1.2) à la visite de sélection et par le *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI) pour identifier d'autres éléments dans le diagnostic différentiel du TDAH,
- Avoir un score AISRS²⁷ > 24.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir une fois par jour pendant 6 semaines :

- Groupe méthylphénidate : initiation de traitement par du méthylphénidate à la dose de 18 mg/jour pendant 7 jours puis, maintien de dose ou augmentation de dose par palier de 18 mg chaque semaine pendant 3 semaines jusqu'à la dose maximale de 72 mg de méthylphénidate, selon la tolérance et l'efficacité. Une réduction de dose de 18 mg était possible au cours de l'étude en cas de survenue d'EI à partir de la dose de 36 mg de méthylphénidate.
- Groupe placebo : placebo *per os* pendant 6 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation du score total AISRS au 42^{ème} jour par rapport à l'inclusion, analysé dans la population ITT²⁸. Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle ANCOVA, avec comme facteurs le groupe de traitement et le centre, et comme covariables l'âge et le score total AISRS à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

²⁷ L'échelle *Adult ADHD Investigator Rating Scale* (AISRS) est un outil permettant au clinicien d'évaluer la présence et les symptômes du TDAH chez des patients adultes. Elle comprend 18 items correspondant aux 18 symptômes du TDAH répertoriés par le DSM-IV. Chaque item est scoré de 0 (aucun) à 3 (sévère). Le score total maximal est de 54. Plus le score est élevé, plus les troubles sont importants.

²⁸ La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés et ayant une mesure après l'inclusion.

1. Variation du score du domaine du temps de réaction (dérivé du test de Stroop) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
2. Variation du score du domaine de la vigilance (dérivé du *Continuous Performance Testing* [CPT]) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
3. Variation du score du domaine de la flexibilité cognitive (dérivé du *Shifting Attention Test* [SAT]) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
4. Variation du score du domaine de la vitesse de traitement (dérivé du *Symbol Digit Modalities Test* [SDMT]) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
5. Variation du score du *Composite Executif Global*, de l'indice de régulation comportementale (*Behavior Regulation Index* [BRI]) et de l'indice de Métacognition (*Metacognition Index* [MI]) du *Behavior Rating Inventory of Executive Function for Adults* (BRIEF-A) évalué par le patient entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
6. Variation dans le *ADHD Impact Module-Adult* (AIM-A) - échelle de performance et de fonctionnement quotidien évalué par le patient entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
7. Variation du score total de l'échelle de productivité au travail d'Endicott (*Endicott Work Productivity Scale* [EWPS]) évalué par le patient entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
8. Variation de la sous-échelle de satisfaction dyadique de l'échelle d'ajustement dyadique évalué par le patient évalué par le patient entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
9. Questionnaire sur la satisfaction à l'égard du traitement évalué par le patient,
10. Taux de réponse au traitement défini comme le pourcentage de patients avec un score à l' AISRS < 18 à la visite de fin d'étude.
11. Fréquence des scores au questionnaire *Change in clinical disease severity* (CGI-S),
12. Variation dans le score total et les scores des domaines ADHD-RS-IV (*ADHD Rating Scale-IV*) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour,
13. Critère 5 évalué par l'observateur (et non le patient),
14. Critère 8 évalué par l'observateur (et non le patient),
15. Critère 9 évalué par l'observateur (et non le patient).

L'analyse a été hiérarchisée a été réalisée à partir de l'approche séquentielle fixe *gatekeeper*.

Effectifs

Au total, 357 patients ont été randomisés pour recevoir du méthylphénidate (n=178 patients), ou un placebo (n=179 patients). La population ITT était constituée de 341 (95,5%) patients, dont 169 patients du groupe méthylphénidate et 172 patients du groupe placebo.

Des déviations majeures au protocole ont été observées chez 13,8% (48/349) des patients, avec pour motifs principaux : non-observance au cours de la période d'évaluation (4,6%) et non-respect des critères d'inclusion ou d'exclusion (3,7%).

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de 35,8 ± 11,8 ans (médiane : 34,0 ans). La majorité des patients était des hommes (52,7%).

Le diagnostic de TDAH a été réalisé à l'âge médian (min-max) de 28,0 ans (3-65 ans). La majorité des patients avait un TDAH de type combiné (81,1%). La totalité (100,0%) des patients était traitée ou précédemment traitée pour le TDAH. A l'inclusion, le score total moyen (ET) AISRS du groupe méthylphénidate était de 37,7 (6,9) et du groupe placebo de 37,0 (7,6).

Un total de 58,7% (205/349) des patients a eu recours à un traitement concomitant au cours de l'étude, dont les plus fréquemment rapportés : anti-inflammatoires (23,2%) et analgésiques (18,6%).

Critères de jugement principal

La supériorité de CONCERTA LP (méthylphénidate) par rapport au placebo sur la variation du score total AISRS après 42 jours de traitement a été statistiquement démontrée : variation moyenne : -5,0 ; IC95% [-7,7 ; -2,3] ; $p < 0,001$.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique défini ci-dessus.

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur le premier critère secondaire : la variation du score du domaine du temps de réaction (dérivé du test de Stroop) entre l'inclusion et le 42^{ème} jour, ($p=0,206$, NS). Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité statistique, l'analyse hiérarchique a été interrompue.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études 3003, 3013 et 3014 à l'aide de questionnaires spécifiques : questionnaires CAARS et AISRS. Les résultats statistiquement significatifs sont présentés à la rubrique « 8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies chez l'adulte » (excepté pour le dosage à 54 mg de méthylphénidate dans l'étude 3013) du présent avis.

7.3 Tolérance

7.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission chez l'enfant

Les nouvelles données de tolérance et d'utilisation 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 issues des études cliniques chez l'adulte

7.3.2.1 Étude principale de phase III comparative versus placebo (étude 3002) et sa phase d'extension non comparative en ouvert

→ Phase en double-aveugle de 5 semaines

La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase en double aveugle, soit 305 patients (101, 102 et 102 patients dans les groupes méthylphénidate 18 mg, 36 mg et 54 mg et 96 patients dans le groupe placebo).

La durée médiane (min-max) d'exposition aux traitements au cours de la phase de traitement a été de 35,0 jours (5-47 jours).

Un total de 91,0% (365/401) des patients a terminé la phase en double-aveugle. Les principaux motifs d'arrêt ont été : événement indésirable (3,0%) et retrait du consentement (2,0%).

Un total de 78,0% (237/305) des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont 60% (182/305) ont été considérés comme potentiellement liés au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients traités) dans le groupe méthylphénidate versus groupe placebo ont été les suivants : perte d'appétit (25,2% versus 7,3%), céphalées (21,0% versus 17,7%), insomnie (13,4% versus 7,3%), nausées (12,8% versus 4,2%), sécheresse buccale (11,8% versus 2,1%), vertiges (8,2% versus 7,3%), perte de poids (7,2% versus 5,2%), tachycardie (5,6% versus 0%), irritabilité (5,6% versus 1,0%), anxiété et hyperhidrose (5,2% versus 1,0%).

Les troubles cardiaques ont rapporté chez 9,2% des patients des groupes méthylphénidate contre aucun patient du groupe placebo, avec comme troubles rapportés une tachycardie (5,6%) et des palpitations (3,9%).

Un total de 4,3% (13/305) des patients a rapporté au moins un EI entraînant un arrêt permanent du traitement à l'étude. Les motifs principaux d'arrêt permanent du traitement à l'étude ont été les suivants (groupe méthylphénidate versus groupe placebo) : anxiété (1,0% versus 0%), irritabilité et nervosité (0,7% versus 0%), insomnie, tremblements, agitation (0,5% versus 0%) et hypertension (0,5% versus 1,0%).

Un total de 1% (4/305) des patients a rapporté au moins un EI grave (EIG), dont une dépression potentiellement liée au traitement à l'étude à la dose de 72 mg de méthylphénidate.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase de traitement.

→ Phase d'extension en ouvert de 7 semaines

La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase d'extension, soit 370 patients (277 patients du groupe méthylphénidate/méthylphénidate et 93 patients du groupe placebo/méthylphénidate).

La durée médiane (min-max) d'exposition aux traitements au cours de la phase d'extension a été de 49,0 jours (2-90 jours). La majorité des patients a reçu une dose maximale de 54 mg (36,0%), suivi de 36 mg (26,0%) et de 72 mg (25,2%). A noter que 10,8% (40/369) des patients ont reçu une dose de 90 mg (hors AMM) et 0,5% (2/369) une dose de 108 mg (hors AMM).

Au total, 91,1% (337/370) des patients ont terminé la phase d'extension. Les principaux motifs d'arrêt ont été : EI (4,9%) et perdu de vue (1,4%).

Un total de 68,0% (253/370) des patients a rapporté au moins un EI, dont 53% (195/370) considérés comme potentiellement liés au traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients traités) ont été les suivants : céphalées (16,8%), perte d'appétit (12,7%), insomnie (11,1%), nausées (7,0%), rhinopharyngite (5,7%) et agitation (5,1%).

Des troubles cardiaques ont été rapportés chez 7,3% (27/253) des patients, avec comme troubles principaux des palpitations (3,2%) et une tachycardie (2,7%).

Un total de 4,6% (17/370) des patients a rapporté au moins un EI entraînant un arrêt permanent du traitement à l'étude. Les motifs principaux d'arrêt permanent du traitement à l'étude ont été les suivants : douleur abdominale haute, perte de poids, perte d'appétit, dépression et humeur dépressive (0,5% chacun).

Moins de 1% (2/370) des patients a rapporté un EIG. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase d'extension.

7.3.2.2 Etude d'extension de phase III en ouvert de 52 semaines (étude 3004)

Il s'agit d'une étude d'extension de phase III de l'étude principale 3002, multicentrique, en ouvert. Cette étude comprenait :

- une phase en ouvert de 52 semaines dont l'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du méthylphénidate administré à des doses variables (de 18 mg à 90 mg (hors AMM) par jour) chez des patients adultes atteints de TDAH,
- suivie d'une phase en double-aveugle, contrôlée versus placebo de 4 semaines, dont l'objectif était d'évaluer le maintien de l'efficacité du méthylphénidate à long terme (52 semaines).

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole, les résultats d'efficacité de la phase en double-aveugle ne seront pas détaillés dans le présent avis.

→ Phase en ouvert de 52 semaines

La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 155 patients.

La durée médiane (min-max) d'exposition au traitement a été de 503,0 jours (15-747 jours). La majorité des patients (33,3%) a reçu une dose maximale de 36 mg, suivi de 54 mg (24,2%), de 72 mg (18,3%) et de 18 mg (7,2%). A noter que 16,3% (25/153) des patients ont reçu une dose de 90 mg (hors AMM).

Au total, 63,9% (99/155) des patients ont terminé la phase en ouvert. Les principaux motifs d'arrêt de la phase en ouvert ont été : EI (10,3%), retrait du consentement (9,7%) et perdu de vue (7,1%).

Un total de 81,3% (126/155) des patients a rapporté au moins un EI, dont 40,0% (62/155) ont été considérés comme potentiellement liés au traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients traités) ont été : céphalées (21,3%), rhinopharyngite (20,0%), agitation (7,7%), insomnie et douleur dorsale (7,1%), grippe (6,5%), diminution de l'efficacité du traitement et hypertension (5,8% chacun) et humeur dépressive (5,2%).

Des troubles cardiaques ont été rapportés chez 7,3% (27/253) des patients, avec comme troubles principaux des palpitations (3,2%) et une tachycardie (2,7%).

Un total de 9,7% (15/155) des patients a rapporté au moins un EI entraînant un arrêt permanent du traitement à l'étude et 14,8% (23/155) une interruption du traitement à l'étude. Les motifs principaux d'arrêt permanent du traitement à l'étude ont été : humeur dépressive, insomnie et hypertension (1,3% chacun).

Un total de 7,7% (12/155) des patients a rapporté un EIG. Aucun de ces AIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Des EI d'intérêt particulier cardiovasculaires et psychiatriques ont été rapportés chez, respectivement, 12,3% (19/155) et 3,9% (6/155) des patients. Parmi les troubles cardiovasculaires, une hypertension a été observée dans 5,8% (9/155) des cas, des palpitations dans 3,9% (6/155) des cas et une hypotension orthostatique dans 0,6% (1/155) des cas. Parmi les troubles psychiatriques, l'anxiété a été observée dans 2,6% (4/155) des cas, l'agressivité et le stress post-traumatique dans 0,6% (1/155) des cas chacun.

A noter que 60,0% (93/155) des patients ont rapporté un EI entraînant la mise en place d'un traitement concomitant.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase en ouvert.

→ Phase randomisée en double-aveugle de 4 semaines

Un total de 29,0% (45/155) ont poursuivi la phase randomisée en double-aveugle, dont 23 patients dans le groupe méthylphénidate et 22 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 84,4% (38/45) ont terminé la phase randomisée en double-aveugle.

La durée médiane (min-max) d'exposition au méthylphénidate a été 28,0 jours (8-44 jours). La dose maximale de méthylphénidate reçue au cours de la phase randomisée en double-aveugle par la majorité des patients (52,2%) a été de 36 mg, suivie de 54 mg et 72 mg (17,4%) et de 18 mg (13,0%). A noter qu'aucun patient n'a reçu de dose de 90 mg de méthylphénidate (hors AMM).

Un total de 30,4% (7/23) des patients du groupe méthylphénidate a rapporté au moins un EI contre 36,4% (8/22) des patients du groupe placebo. L'EI le plus fréquemment rapporté (> 5% des patients traités) dans le groupe méthylphénidate par rapport au groupe placebo a été le suivant : hypertension (8,7% versus 0%).

Des troubles vasculaires ont été rapportés chez 8,7% (2/23) des patients du groupe méthylphénidate contre 4,5% (1/22) des patients du groupe placebo, avec comme troubles principaux : une hypertension (8,7% versus 0%) et des hématomes (0% versus 4,5%).

Aucun patient n'a rapporté d'EI entraînant un arrêt permanent ou temporaire du traitement dans le groupe méthylphénidate, alors que 2 (9,1%) patients du groupe placebo ont arrêté temporairement le traitement pour EI.

Aucun patient du groupe méthylphénidate n'a rapporté d'EIG, contre 4,5% (1/22) des patients du groupe placebo.

Des EI d'intérêt particulier cardiovasculaires ont été rapportés chez 8,7% (2/23) des patients du groupe méthylphénidate contre 4,5% (1/22) des patients du groupe placebo.

Aucun patient du groupe méthylphénidate n'a rapporté d'EI entraînant la mise en place d'un traitement concomitant, contre 4 (18,2%) patients dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase en double-aveugle.

7.3.2.3 Etude de phase III comparative versus placebo de 13 semaines (étude 3013)

La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 278 patients (89 et 92 patients dans les groupes méthylphénidate 54 mg et 72 mg, respectivement et 97 patients dans le groupe placebo).

La durée médiane (min-max) d'exposition au traitement a été de 90,0 jours (1-107 jours).

Au total, 63,8% (178/259) des patients ont terminé l'étude. Les principaux motifs d'arrêt ont été : EI (12,9%) et manque d'efficacité (6,8%).

Un total de 89,0% (61/181) des patients a rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 2% des patients traités) dans le groupe méthylphénidate par rapport au groupe placebo ont été les suivants : céphalées (28,7% versus 25,8%), perte d'appétit (23,8% versus 5,2%), sécheresse buccale (17,7% versus 3,1%) et nausées (17,7% versus 8,2%) et insomnie (15,5% versus 11,3%).

Un total de 75,7% (137/181) des patients du groupe méthylphénidate ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement de l'étude : perte d'appétit (23,8%), céphalées (19,3%) et sécheresse buccale (17,7%).

Des troubles cardiaques ont été rapportés chez 16,6% (30/181) des patients contre 1% (1/97) des patients du groupe placebo, avec comme troubles les plus fréquents : palpitations (8,8% versus 0%) et tachycardie (7,7% versus 0%). Des troubles vasculaires ont été rapportés chez 8,8% (16/181) des

patients contre 4,1% (4/97) des patients du groupe placebo, avec comme troubles les plus fréquents : hypertension (3,3% versus 1,0%), flushing (1,7% versus 1,0%).

Un total de 18,8% (34/181) des patients du groupe méthylphénidate a rapporté un EI entraînant un arrêt permanent du traitement à l'étude (insomnie et nausées) et 6,1% (11/181) une interruption du traitement à l'étude.

Un total de 2,8% (5/181) des patients du groupe méthylphénidate a rapporté au moins un EIG, dont 1 (0,6%) ayant été considéré comme potentiellement lié au traitement de l'étude à la dose de 54 mg de méthylphénidate (idées suicidaires et tentative de suicide). Un total de 2,1% (2/97) des patients du groupe placebo a rapporté un EIG. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

Des EI d'intérêt particulier ont été observés :

- Cardiovasculaires : 29,8% (54/181) des patients du groupe méthylphénidate contre 3,1% (3/97) des patients du groupe placebo, dont les plus fréquents ont été : tachycardie (8,8% versus 0%), palpitations (7,7% versus 0%) et augmentation de la fréquence cardiaque (5,5% versus 0%).
- Psychiatriques : 12,7% (23/181) des patients du groupe méthylphénidate contre 6,2% (6/97) des patients du groupe placebo, dont le plus fréquent a été l'anxiété (8,8% versus 4,1%).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.2.4 Etude de phase IV comparative versus placebo de 6 semaines (étude 3014)

La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement à savoir, 349 (97,8%) patients, dont 174 patients dans le groupe méthylphénidate et 175 patients dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 42 jours dans les 2 groupes de traitement, avec une dose moyenne reçue (ET) de méthylphénidate de 40,4 (13,0) mg.

Au total, 78,2% (279/357) des patients ont terminé l'étude. Les principaux motifs d'arrêt ont été : perdu de vue (6,7%) et retrait du consentement (5,6%).

Un total de 72,4% (126/174) des patients du groupe méthylphénidate et de 49,7% (87/175) des patients du groupe placebo a rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients traités) dans le groupe méthylphénidate par rapport au groupe placebo ont été : céphalées (19,0% versus 11,4%), sécheresse buccale (15,5% versus 1,7%), insomnie (9,8% versus 1,7%), anxiété (6,9% versus 1,1%), nervosité (6,3% versus 1,1%), irritabilité (6,3% versus 3,4%), palpitations (5,7% versus 0%) et nausées (5,2% versus 4,6%).

Un total de 61,5% (107/174) des patients du groupe méthylphénidate a rapporté un EI considéré comme lié au traitement à l'étude : insomnie et perte d'appétit (5,2% chacun), sécheresse buccale (4,0%), insomnie et céphalées (2,3% chacun).

Les troubles cardiaques ont été rapportés chez 7,5% (13/174) des patients contre 1,1% (2/175) des patients du groupe placebo, dont l'EI le plus fréquent a été les palpitations (5,7% versus 0%).

Un total de 4,6% (8/174) des patients du groupe méthylphénidate a rapporté un EI entraînant un arrêt permanent du traitement à l'étude (anxiété, insomnie, augmentation de la pression sanguine, tremblements, céphalées, hypertension et gastroentérite) contre 2,9% (5/175) des patients du groupe placebo.

Aucun patient du groupe méthylphénidate n'a rapporté d'EIG contre 0,6% (1/175) des patients du groupe placebo (idées suicidaires).

Des EI d'intérêt particulier ont été observés (groupe méthylphénidate versus groupe placebo) :

- Insomnie : 6,9% versus 2,3%. Dans le groupe méthylphénidate, 9 (75,0%) événements ont été considérés comme possiblement liés au traitement.

- Anxiété : 6,9% versus 1,1%. Dans le groupe méthylphénidate, 11 (91,6%) événements ont été considérés comme possiblement liés au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CONCERTA (méthylphénidate) (version 9.1 du 10 juin 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Evénements cardiovasculaires graves - Manie/psychose - Tics moteurs ou verbaux - Dépression - Agressivité - Abus et dépendance - Syndrome de sevrage - Réduction de la prise de poids (enfant uniquement) - Baisse du niveau de croissance (enfant uniquement) - Convulsions - Troubles cérébrovasculaires - Toxicité néonatale
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Risque suicidaire - Maturation sexuelle retardée (enfant uniquement)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Effets à long terme

Depuis la précédente évaluation du méthylphénidate par la Commission (réévaluation du 24 juin 2020), seul le risque important identifié « toxicité néonatale » a été ajouté au PGR.

7.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de la spécialité CONCERTA LP (méthylphénidate) couvrant la période du 1er novembre 2019 au 31 octobre 2021.

Au cours de cette période, 5 signaux ont fait l'objet d'une surveillance par les autorités (hyperprolactinémie, grossesse, automutilation, puberté précoce et incontinence urinaire). Un signal a été clos (incontinence urinaire) et un signal a été identifié comme risque important potentiel (automutilation). Les autres font toujours l'objet de surveillance.

Aucun signal n'est en cours.

7.3.5 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg, les modifications suivantes ont été apportées au RCP (dates des rectificatifs : 09/06/2016, 01/08/2016, 01/12/2017, 12/02/2018, 06/08/2018, 13/11/2018 et 27/11/2019) :

- ➔ Rubrique « 4.2. Posologie et mode d'administration » :
 - Ajout de précision concernant le dépistage cardiaque avant la mise sous traitement, la surveillance continue, et sur la conduite à tenir lors de l'instauration du traitement chez l'adulte.
 - Ajout de la surveillance pondérale chez l'adulte
 - Ajout de populations particulières : insuffisant hépatique et insuffisant rénal
- ➔ Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - Ajout de mises en garde concernant l'utilisation chez le sujet âgé de 65 ans et plus

- Ajout de précisions concernant les troubles cardiaques et la nécessité d'un examen psychiatrique avant l'instauration du traitement par méthylphénidate

7.3.6 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

Le laboratoire a fourni 4 études cliniques réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de TDAH avec des symptômes présents depuis l'enfance :

- Une étude de phase III (étude 3002²⁹) de 5 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate à dose fixe (18 mg, 36 mg et 72 mg par jour) et son étude d'extension de phase III (étude 3004³⁰) de 52 semaines en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du méthylphénidate administré à des doses variables (de 18 mg à 90 mg par jour),
- Une étude de phase III (étude 3013³¹) de 13 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate à dose fixe (54 mg et 72 mg par jour),
- Une étude de phase IV (étude 3014³²), de 6 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité du méthylphénidate à la dose de 18 mg, 36 mg et 72 mg a été démontrée versus placebo chez l'adulte âgé de 18 à 65 ans inclus atteint de TDAH avec des symptômes ayant débuté dans l'enfance sur différents critères de jugement principaux, avec : une amélioration de la sévérité des troubles du TDAH, objectivée par une amélioration :

- du score total CAARS (somme des scores des sous-échelles d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité) :
 - après 5 semaines de traitement : variation moyenne versus placebo
 - à la dose de 18 mg de méthylphénidate : -10,6 (10,3), p=0,0146,
 - à la dose de 36 mg de méthylphénidate : -11,5 (10,0), p=0,0131,
 - à la dose de 72 mg de méthylphénidate : -13,7 (11,1), p<0,0001.
 Cette amélioration après 5 semaines de traitement est majoritairement marquée par une amélioration du score de la sous-échelle d'inattention.
 - après 13 semaines de traitement à la dose de 72 mg de méthylphénidate : variation moyenne versus placebo : -15,7 (10,8), p=0,0024.
- du score total AISRS : après 42 jours de traitement par méthylphénidate (tous dosages confondus) : variation moyenne versus placebo : -5,0 ; IC95% [-7,7 ; -2,3] ; p<0,001.

A noter que la supériorité du méthylphénidate 54 mg par rapport au placebo sur la variation du score total CAARS à la 13^{ème} semaine de traitement n'a pas été statistiquement démontrée.

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, ces résultats ayant principalement porté sur des études de durées de suivi très courtes (< 6 mois).

²⁹ Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;15;63(10):981-9. Epub 2008 Jan 22.

³⁰ Buitelaar JK, Trott GE, Hofecker M et al. Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(1):1-13.

³¹ Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, Berwaerts J, Dejonckheere J, van der Vorst E, Schäuble B. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(4):268-81. Epub 2011 Nov 22.

³² Goodman DW, et al. Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Individualized Dosing of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate With a Goal of Symptom Remission. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):105-114.

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

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

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

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), attaque de panique, tension, dyspepsie (classés comme EI fréquents), myalgie et soif (classés respectivement comme EI fréquent et peu fréquent).

Les risques importants suivants concernant l'adulte ont été identifiés dans le PGR de CONCERTA LP (méthylphénidate, version 9.1 du 10 juin 2022) : évènements 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 CONCERTA LP (méthylphénidate) a été démontrée dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 65 ans par rapport au placebo à court terme (13 semaines maximum) sur l'amélioration de la sévérité des symptômes de la maladie.

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 :

- 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. Le RCP rappelle par ailleurs que compte tenu de l'absence d'évaluation systématique de l'efficacité et de la tolérance du méthylphénidate au-delà de 12 mois, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au-delà de cette période,
- La transposabilité des échelles d'évaluation des symptômes du TDAH chez l'adulte utilisées dans les études réalisées avec CONCERTA LP (méthylphénidate) par rapport aux échelles couramment utilisées en France,
- 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 CONCERTA LP (méthylphénidate) sur la morbidité.

En conséquence, CONCERTA LP (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'inscrit dans une prise en charge multidisciplinaire et globale.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

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, psychothérapiques. 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.

Chez l'adulte

Un consensus d'experts européen³³ 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.

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 2021⁷).

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 2011⁸). Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012.

Place de CONCERTA LP (méthylphénidate) dans la stratégie thérapeutique

Un traitement pharmacologique par CONCERTA 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 seules s'avèrent insuffisantes.

³³ 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.

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 par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un psychiatre pour adultes. 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 déterminer les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement (dossiers médicaux ou entretiens appropriés à défaut). Une corroboration par un tiers est souhaitable. Le diagnostic ne doit pas 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 une altération fonctionnelle 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 adaptation 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 de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué.

Concernant la posologie, le traitement par CONCERTA LP (méthylphénidate) chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 18 mg, en prise unique. La posologie de CONCERTA LP (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose par palier de 18 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 72 mg.

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 65 ans, sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ayant pas été établie 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. Les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) sont soumises 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 prescription initiale a une validité d'un an.

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

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.
- Les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg sont des médicaments à visée symptomatique du TDAH de l'adulte, en association avec des mesures correctives.
- 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 en instauration de traitement chez l'adulte atteint de TDAH, ainsi qu'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 CONCERTA LP (méthylphénidate) au besoin identifié avec :
 - une absence d'impact supplémentaire sur la morbidité au regard d'une efficacité modérée 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,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients,
 - de l'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.
- La prescription de méthylphénidate est à ce jour encadrée en termes de prescription et de délivrance avec :
- 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,

CONCERTA LP (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 CONCERTA LP (méthylphénidate) 18 mg, 36 mg et 54 mg est important dans l'extension d'indication.

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 et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65%

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité versus placebo en termes d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH, objectivée par :
 - une variation du score total CAARS
 - après 5 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -10,6 points ($p=0,0146$) et -13,7 points ($p<0,0001$), selon les doses de traitement,
 - après 13 semaines de traitement, avec une différence moyenne de -15,7 points ($p=0,0024$),
 - une variation du score total AISRS après 42 jours de traitement, avec une différence moyenne de -5,0 points (IC95% [-7,7 ; -2,3] ; $p<0,001$),

mais au regard :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes de variation du score total CAARS après 13 semaines pour le dosage à 54 mg de méthylphénidate par rapport au placebo,
- de l'incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses au cours des études,
- 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 cardiovasculaires, neuropsychiatriques et cérébrovasculaires,

la Commission considère que les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) n'apportent 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 MEDIKINET), dans le cadre d'une prise en charge 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 des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate), 18 mg, 36 mg et 54 mg correspond aux 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 précises 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 d'un 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-prescription³⁴.

Tableau 1. Données de remboursement du SNDS du méthylphénidate - population adulte âgée de 18 ans et plus

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Tous utilisateurs (n)						
18-29 ans	5 715	6 377	7 217	8 082	9 017	10 114
30-49 ans	5 592	6 187	6 867	7 506	8 313	9 313
50 ans et plus	2 229	2 135	2 338	2 473	2 760	3 136
Total	13 536	14 699	16 422	18 061	20 090	22 563
Nouveaux utilisateurs (n)						
18-29 ans	1 936	2 016	2 330	2 468	2 779	3 302
30-49 ans	3 252	3 507	3 854	4 072	4 448	4 966
50 ans et plus	1 051	1 007	1 113	1 095	1 245	1 426
Total	6 239	6 530	7 297	7 635	8 472	9 694

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

³⁴ Avis de la Commission de la Transparence de RITALINE LP (méthylphénidate) du 17/11/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305318/fr/ritaline-lp-methylphenidate-tdah (consulté en ligne le 24/02/2023).

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements en flacon ne sont pas adaptés. Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

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

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 novembre 2022. Date d'examen et d'adoption : 22 février 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (HyperSupers TDAH France)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p>CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34 009 361 554 1 1) <p>CONCERTA LP 36 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34 009 361 555 8 9) <p>CONCERTA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 28 comprimés avec fermeture de sécurité enfant (CIP : 34 009 361 556 4 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 09/06/2022 Date des rectificatifs et teneur : 09/06/2016, 01/08/2016, 01/12/2017, 12/02/2018, 06/08/2018, 13/11/2018 et 27/11/2019 (voir rubrique 8.3.5 du présent avis) PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant. Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.
Code ATC	N06BA04

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

12. Annexes : tableau face/face des modifications du RCP de CONCERTA LP (méthylphénidate)

en jaune, les textes ajoutés ; en vert, les textes modifiés ; en gris, les textes supprimés

AMM du 13/01/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 09/06/2022)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>CONCERTA LP 36 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>CONCERTA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>[...]</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>CONCERTA LP 36 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>CONCERTA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>[...]</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>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 et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</p> <p>Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.</p> <p>Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.</p> <p>Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>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 et plus et chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.</p> <p>Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes.</p> <p>Considérations diagnostiques particulières pour le TDAH chez l'enfant</p> <p>Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Une corroboration par un tiers est souhaitable et le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.</p> <p>Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant</p>

inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

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

[...]

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être **initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent**.

Dépistage avant traitement

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.

inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

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

[...]

Considérations diagnostiques particulières pour le TDAH chez l'adulte

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

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Les adultes atteints de TDAH présentent des profils de symptômes caractérisés par : agitation, impatience et inattention. Les symptômes tels que l'hyperactivité ont tendance à diminuer avec l'âge, possiblement en raison de l'adaptation, du neurodéveloppement et de l'automédication. Les symptômes d'inattention sont plus prédominants et ont un impact plus important sur les adultes atteints de TDAH. Le diagnostic chez l'adulte doit inclure un entretien structuré avec le patient afin de déterminer les symptômes actuels. La préexistence du TDAH pendant l'enfance est une condition préalable requise et doit être déterminée de manière rétrospective (par les dossiers médicaux du patient ou, à défaut s'ils ne sont pas disponibles, par des méthodes/entretiens appropriés et structurés). Une corroboration par un tiers est souhaitable et le traitement ne doit pas être instauré si les symptômes de TDAH au cours de l'enfance ne sont pas confirmés. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes. La décision de recourir à un stimulant chez l'adulte doit se fonder sur une évaluation très rigoureuse et le diagnostic doit inclure une altération fonctionnelle modérée ou sévère dans au moins 2 contextes (par exemple, le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'une personne.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être **instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes.**

Dépistage avant traitement

Lorsque que Concerta LP est prescrit pour la première fois chez un adulte, si cela est requis par les pratiques nationales, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires.

Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;

La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;

[...]

Posologie

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par CONCERTA LP.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg.

Patients naïfs au méthylphénidate : L'expérience clinique avec CONCERTA LP est limitée chez ces patients (voir rubrique 5.1). Le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses 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.

Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;

La taille, le poids et l'appétit **chez les enfants** doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;

Le poids doit être enregistré régulièrement pour les adultes ;

[...]

Adaptation posologique

Une adaptation rigoureuse de la dose est nécessaire au début du traitement avec le méthylphénidate.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg **chez l'enfant.**

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 72 mg chez l'adulte.

Posologie

Population pédiatrique

Enfants naïfs **de** méthylphénidate : le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les

faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les **patients** naïfs **au** méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les **patients** non encore traités par le méthylphénidate ou chez les **patients** traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : Les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et **45** mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

TABLEAU 1

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) **chez l'enfant et l'adolescent**

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit

enfants naïfs **de** méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les **enfants** non encore traités par le méthylphénidate ou chez les **enfants** traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Population adulte

Adultes naïfs de méthylphénidate : le traitement par CONCERTA LP ne peut pas être indiqué chez tous les adultes présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les adultes naïfs de méthylphénidate. L'adaptation rigoureuse des doses par le médecin en charge est requise afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les adultes non encore traités par le méthylphénidate ou chez les **adultes** traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et **60** mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

TABLEAU 1

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 20 mg, 3 fois par jour	72 mg, une fois par jour

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit

indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez **un enfant ou un adolescent** atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état **de l'enfant** (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

[...]

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

[...]

Mode d'administration

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

Concerta LP peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Concerta LP doit être administré une fois par jour, le matin.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les **enfants** atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très

indéfinie. **Chez l'enfant et l'adolescent**, le traitement **par méthylphénidate** est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez **les patients** atteints de TDAH devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état **du patient** (**pour les enfants**, de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

[...]

Populations particulières

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge. **CONCERTA LP n'a pas été étudié chez les patients atteints de TDAH de plus de 65 ans.**

Insuffisance hépatique

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

[...]

Mode d'administration

CONCERTA LP doit être pris par voie orale une fois par jour, le matin.

CONCERTA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2)

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les **patients** atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes **du patient**. **Lorsque le**

minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes **de l'enfant en tenant compte de son âge**.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté.

Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement de façon continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état **de l'enfant** (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte

La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement au-delà de 18 ans. En cas de réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de continuer ce traitement à l'âge adulte.

Le besoin d'un traitement ultérieur chez ces adultes doit être revu régulièrement et fait annuellement.

Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

traitement des enfants est envisagé, une évaluation de la sévérité et de la chronicité des symptômes des enfants, doit être rapporté à l'âge de l'enfant (6 à 18 ans).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. **Chez l'enfant et l'adolescent**, le traitement **par méthylphénidate** est habituellement interrompu pendant ou après la puberté.

Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement de façon continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance (**enfants**), **le poids**, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état **du patient** (**pour les enfants** de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge. **CONCERTA LP n'a pas été étudié chez les patients TDAH âgés de plus de 65 ans.**

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Etat cardiovasculaire

[...]

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues.

La possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue, notamment lorsque le traitement pris pendant l'enfance/l'adolescence se poursuit à l'âge adulte.

La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente. Voir en rubrique 4.3 les **contre-indications au traitement par méthylphénidate**.

L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des **enfants**, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Etat cardiovasculaire

[...]

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg par comparaison au groupe contrôle. **Des augmentations des valeurs des pressions artérielles diastolique et systolique ont également été observées dans des données d'essai clinique obtenues auprès de patients adultes atteints de TDAH.** Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues.

La possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue, notamment lorsque le traitement pris pendant l'enfance/l'adolescence se poursuit à l'âge adulte.

La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente. Voir en rubrique 4.3 **pour les conditions dans lesquelles le** traitement par méthylphénidate **est contre-indiqué**.

L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.

Le méthylphénidate doit être arrêté chez les patients sous traitement présentant des enregistrements répétés de tachycardie, d'arythmie ou de tension artérielle systolique élevée (>95ème percentile) et une consultation d'un cardiologue doit être envisagée.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie (voir rubrique 4.3).

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des **patients**, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les **patients** présentant

adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

[...]

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. 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.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de la posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

[...]

Tics

des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Adultes

Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants aux doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas d'adultes soit inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une maladie coronarienne ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes présentant de telles anomalies ne devraient généralement pas être traités par des stimulants.

[...]

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Avant le début du traitement par méthylphénidate, le patient doit être examiné afin de détecter tout trouble psychiatrique existant ; de plus, les antécédents familiaux en termes de troubles psychiatriques doivent être renseignés (voir rubrique 4.2). 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.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de la posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des patients sans antécédents de maladie psychotique ou de manie (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

[...]

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisés **chez l'enfant** avant l'administration de méthylphénidate.

L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate.

La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

[...]

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendue.

[...]

Contrôle anti-dopage

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais.

[...]

Consommation d'alcool

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.

[...]

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée **(voir rubrique 4.8)**. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisés avant l'administration de méthylphénidate.

L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate.

La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

[...]

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant. **Une diminution pondérale a été rapportée avec le traitement par méthylphénidate chez l'adulte (voir rubrique 4.8).**

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendue. **Chez l'adulte, le poids doit faire l'objet d'une surveillance régulière.**

[...]

Contrôle anti-dopage

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais. **Les sportifs doivent avoir connaissance que ce médicament peut entraîner une réaction positive aux tests "anti-dopage".**

[...]

Consommation d'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. **Les données in vitro révèlent que des concentrations d'alcool supérieures à 10 % augmentent la libération cumulée de MPH des comprimés de Concerta LP. La pertinence clinique de ce résultat sur l'exposition au MPH après l'ingestion orale de Concerta LP en association avec de l'alcool est inconnue.** Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

La sécurité à long terme de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

[...]

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet pertinent observé au cours des études non-cliniques.

[...]

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les enfants, adolescents, et adultes et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de CONCERTA LP ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate.

Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec CONCERTA LP a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

[...]

Il existe un risque de poussée hypertensive **et d'augmentation du rythme cardiaque** peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

Des effets indésirables graves, y compris la mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante avec la clonidine. La sécurité à long terme de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

[...]

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Fertilité

Aucune donnée chez l'homme concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité n'est disponible.

Il n'y a pas eu d'effet pertinent observé au cours des études non-cliniques.

[...]

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les enfants, adolescents, et adultes et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de CONCERTA LP ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate.

Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec CONCERTA LP a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

[...]

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice,	Sédation, tremblements†, léthargie#		Convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit	Troubles cérébro-vasculaires* † (y compris vascularité, hémorragie)

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition*		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 du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie #, céphalée de tension#	Sédation, tremblements†, léthargie#		Convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également	Troubles cérébrovasculaires* † (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsion de type grand mal*, migraine †
						somnolence, paresthésie #, céphalée de tension#
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices. Éruption maculairé, érythème. Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.
						es cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsion de type grand mal*, migraine†, dysphémie
						Alopécie, prurit, rash, urticaire, hyperhidroses†.

					t d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit, rash, urticaire.	Œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.	Hyperhidrose†, éruption maculaire, érythème.	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.

*Voir Rubrique 4.4.

Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'adulte et non de données issues d'essais menés chez l'enfant et l'adolescent ; peuvent également être appropriés aux enfants et adolescents.

† Fréquence issue des essais cliniques menés chez enfant et l'adolescent et rapportée à une fréquence plus élevée dans des essais cliniques chez les patients adultes.

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études cliniques pivots, CONCERTA LP a été évalué chez 321 patients déjà stabilisés par des formes à libération immédiate de méthylphénidate et chez 95 patients non précédemment traités par des formes à libération immédiate de méthylphénidate.

Les études cliniques ont montré que les effets de CONCERTA LP étaient maintenus 12 heures après la prise lorsqu'il était administré une fois par jour le matin.

*Voir Rubrique 4.4.

Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'adulte et non de données issues d'essais menés chez l'enfant et l'adolescent ; peuvent également être appropriés aux enfants et adolescents.

† Effets indésirables issus d'essais cliniques menés chez des patients adultes qui ont été rapportés à 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).

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

Population pédiatrique

Dans les études cliniques pivots, CONCERTA LP a été évalué chez 321 patients pédiatriques déjà stabilisés par des formes à libération immédiate de méthylphénidate et chez 95 patients pédiatriques non précédemment traités par des formes à libération immédiate de méthylphénidate.

Huit cent quatre-vingt-dix-neuf (899) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo pendant 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour CONCERTA LP à des doses allant de 18 à 72 mg/jour, mais cela n'a pas été démontré de manière constante au-delà de 5 semaines.

Dans une de ces études, la réponse a été définie comme une réduction d'au moins 30 % du score total des symptômes du TDAH sur l'échelle Conners d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conners'Adult ADHD Rating Scales - CAARS) entre le début de l'étude et la Semaine 5. En considérant dans l'analyse que les sujets avec des données manquantes à leur dernière visite étaient des non-répondeurs, cette étude a montré une proportion significativement plus élevée de patients ayant répondu au traitement par CONCERTA LP à des doses de 18, 36, ou 72 mg/jour par comparaison au placebo.

Dans les deux autres études, les sujets ayant des données manquantes à la dernière visite ont été considérés comme non répondeurs. Les résultats ont montré des valeurs en faveur de CONCERTA LP par comparaison au placebo, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre CONCERTA LP et le placebo pour les critères d'efficacité prédéfinis.

Les études cliniques chez les patients pédiatriques ont montré que les effets de CONCERTA LP étaient maintenus 12 heures après la prise lorsqu'il était administré une fois par jour le matin.

Population adulte

L'efficacité à court terme a été démontrée pour CONCERTA LP à des doses comprises entre 18 et 72 mg/jour. Mille cinq cent vingt-trois (1 523) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans cinq études en double aveugle, contrôlées versus placebo pendant 5 à 13 semaines.

CONCERTA LP a été évalué dans 2 études à dose fixe et 3 études à dose flexible, utilisant les instruments basés sur le DSM-IV pour l'évaluation de la sévérité des symptômes du TDAH chez l'adulte. Dans les deux études à dose fixe, les échelles Conner d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conner's Adult ADHD Rating Scales, CAARS) ont montré une diminution des scores totaux des symptômes de TDAH, indiquant une amélioration de la sévérité des symptômes de TDAH entre la référence et le critère principal d'évaluation en double aveugle. Dans une étude à dose fixe, tous les dosages de CONCERTA LP ont montré un contrôle plus important des symptômes cliniquement significatif ($p < 0,05$ pour tous les dosages), comparativement au placebo, mesurée par une baisse du score total de CAARS. Dans la deuxième étude à dose fixe, CONCERTA LP 72 mg/jour, contrairement à CONCERTA LP 54 mg/jour, a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, dans la baisse du score total de CAARS des symptômes de TDAH entre la référence et le critère principal d'évaluation en double aveugle chez les sujets adultes atteints de TDAH (valeur p de 0,0024).

Dans deux études à dose flexible, les variations de la moyenne MC (moindres carrés) du score total de l'échelle d'évaluation des symptômes de TDAH chez l'adulte par l'investigateur (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale, AISRS) entre la référence et le critère d'évaluation étaient statistiquement significatives (étude 1 : $p = 0,012$; étude 2 : $p < 0,001$) à la dernière dose de CONCERTA LP comparativement au placebo (étude 1 : 10,6 pour CONCERTA LP contre -6,8 pour le placebo. étude 2 : 16,9 pour CONCERTA LP contre -12,0 pour le placebo ;). Dans la troisième étude à dose flexible (étude 3), CONCERTA LP a montré une supériorité cliniquement significative du contrôle des symptômes ($p < 0,0001$) comparativement au placebo, mesurée par une diminution du score total de CAARS. La variation de la moyenne MC entre la référence et la Visite finale (Semaine 8) du score total de l'évaluation des symptômes de TDAH de CAARS-O:SV était de -10,9 dans le groupe Concerta LP et de -6,9 dans le groupe placebo (basé sur la population ITT).

Dans l'étude 2 à dose flexible, l'ampleur de l'amélioration des scores totaux d'AISRS a montré une supériorité statistiquement significative dans le groupe Concerta LP comparativement au groupe placebo ($p = 0,0037$). La différence de la moyenne MC (IC 95 %) par rapport au placebo était de -5,3 (-8,9, -1,7). Dans l'étude 3 à dose flexible, l'ampleur

de l'amélioration des scores de CAAR-O:SV a montré une supériorité statistiquement significative dans le groupe Concerta LP comparativement au groupe placebo ($p=0,0063$). La différence de la moyenne MC (IC 95 %) par rapport au placebo était de -3,9 (-6,6, -1,1).

Les adultes traités par CONCERTA LP, dans quatre études à long terme en ouvert de 6 à 12 mois ont montré une amélioration de tous les critères d'évaluation de l'efficacité évalués, indiquant des effets stables sur le long terme dans la réduction des symptômes de TDAH. Dans une étude en ouvert dans un contexte communautaire, le traitement par CONCERTA LP pendant une durée maximale de 9 mois a montré une amélioration, par rapport aux valeurs de référence, de l'évaluation globale moyenne des scores d'efficacité par le patient et par l'investigateur. Une deuxième étude, dans le cadre de laquelle des adultes atteints de TDAH ont reçu CONCERTA LP pendant une durée maximale d'un an à une dose finale moyenne de 67,4 mg/jour, a montré des améliorations cliniquement significatives par rapport à la référence des scores totaux d'ASRS avec une variation moyenne de -18,7 à la dernière visite. Dans une troisième étude à long terme de 48 semaines, des adultes atteints de TDAH ont reçu CONCERTA LP à une dernière dose moyenne de 46,6 mg/jour, et ont montré une variation par rapport à la référence du score CAARS total moyen des symptômes de TDAH selon le DSM-IV de -17,2, au critère d'évaluation. Dans la quatrième étude, CONCERTA LP a été évalué dans une étude en ouvert de 52 semaines sur des sujets qui avaient précédemment terminé un essai à court terme contrôlé contre placebo ainsi qu'une étude d'extension en ouvert. Les adultes atteints de TDAH ont reçu CONCERTA LP à une dose finale moyenne de 53,8 mg/jour, et ont montré des effets stables à long terme sur les diminutions des symptômes de TDAH. Le score de CAARS noté par l'investigateur s'est amélioré sur l'ensemble de la phase en ouvert, et le score était le plus bas au critère d'évaluation (baisse moyenne de 1,9 par rapport à la référence).

[...]

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

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

[...]

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.

Renouvellement non restreint.

CONCERTA LP 18 mg, 36 mg et 54 mg, 22 février 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr