

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Lisdexamphétamine

**XURTA 20 mg, 30 mg, 40
mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg,
gélule**

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 octobre 2025

- Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 6 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

→ Chez l'enfant

Avis favorable au remboursement « dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante »

→ Chez l'adulte

Avis favorable au remboursement dans « le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance »

Cf. RCP pour plus de précisions sur les indications thérapeutiques et modalités d'administration.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

- Chez l'enfant, le traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) est une option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, scolaires et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.
- Chez l'adulte, un traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) peut être instauré en deuxième intention chez l'adulte ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

Conformément au RCP, « le traitement doit se faire sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant et/ou de l'adolescent (pour les patients pédiatriques) ou d'un spécialiste des troubles du comportement (pour les patients adultes). Le diagnostic doit s'appuyer sur une anamnèse approfondie et sur une évaluation complète du patient selon les critères du DSM ou les recommandations de la classification internationale des maladies (CIM) en vigueur. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

Chez l'adulte, la présence de symptômes préexistants du TDAH dans l'enfance est requise et doit être confirmée à posteriori (sur la base du dossier médical du patient ou, à défaut, par des outils d'évaluation ou des entretiens appropriés et structurés). Sur la base du jugement clinique, les patients devraient avoir un TDAH d'une sévérité au moins modérée, impliquant une déficience fonctionnelle au moins modérée dans deux critères ou plus (par exemple, le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'un individu.

L'étiologie spécifique de ce trouble est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées en matière psychologique, éducative et sociale.

XURTA (lisdexamphétamine) n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit prendre en considération le profil du patient, y compris une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes du patient, le potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement et la réponse clinique à tout traitement médicamenteux antérieur pour le traitement du TDAH.

Une prise en charge globale comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales ainsi qu'un traitement médicamenteux, le cas échéant ; elle vise à stabiliser le patient présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents chroniques de capacité d'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 ou non (chez les patients pédiatriques).

Une prise en charge éducative appropriée est essentielle (chez les patients pédiatriques), et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. XURTA (lisdexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière conformément à l'indication autorisée. »

La Commission insiste sur :

- les conditions de prescription de la lisdexamphétamine qui sont également rapportées par le RCP et qui doivent impérativement être respectées,
- l'intégration du patient au sein d'un parcours de soins pour une meilleure coordination des acteurs en vue d'une prise en charge globalisée indispensable à une prise en charge de qualité.

Un rappel est effectué en rubrique « 5.1. Place du médicament dans la stratégie thérapeutique » sur :

- les conditions de prescription et de délivrance spécifique à la lisdexamphétamine, notamment en termes de diagnostic, bilan pré-thérapeutique, adaptation posologique, surveillance continue et

	<p>réévaluation du traitement au long cours, dans le respect des critères de l'AMM,</p> <ul style="list-style-type: none"> les recommandations concernant l'intégration des patients au sein du parcours de soin notamment pour les enfants et adolescents au regard des recommandations récentes de la HAS 2024 sur le diagnostic et interventions thérapeutiques et des recommandations datant de 2014, sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH. <p>La Commission rappelle que les recommandations de la HAS sur le repérage, diagnostic et prise en charge des adultes atteints de TDAH sont en cours de réalisation.</p>
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>➔ Chez l'enfant</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> des données d'efficacité issues uniquement de quatre études bibliographiques avec : <ul style="list-style-type: none"> la démonstration de la supériorité à court terme uniquement : <ul style="list-style-type: none"> chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans : <i>versus</i> atomoxétine sur le délai de réponse clinique objectivée par un score CGI-I égal à 1 ou 2 point(s), critère non spécifique du TDAH dont la pertinence clinique est discutable, après 9 semaines de traitement avec une différence moyenne de -9 jours, chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans : <i>versus</i> placebo sur la sévérité des symptômes du TDAH objectivée par une variation du score ADHD-RS après 4 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -5,5 et -8,3 points ($p \leq 0,0056$), selon les doses de traitement, l'absence de démonstration chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans de supériorité sur la sévérité des symptômes du TDAH en termes de variation du score total ADHD-RS après 8 semaines de traitement entre la lisdexamphétamine à dose optimisée et le méthylphénidate LP, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> des différentes limites associées à ces études (évaluation à court terme, exclusion des patients avec comorbidités psychiatriques, incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses et lorsque qu'une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, notamment chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, incertitude sur la transposabilité des résultats à la population française), de l'absence de données d'efficacité robustes sur les symptômes du TDAH chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, de l'absence de données robustes de qualité de vie, de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,

- du profil de tolérance avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et staturo-pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que XURTA (lisdexamphétamine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

→ Chez l'adulte

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité *versus* placebo à court terme uniquement sur la base de deux études bibliographiques en termes :
 - d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH objectivée par une variation du score ADHD-RS après 4 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -8,0 et -10,4 points ($p < 0,0001$), selon les doses de traitement,
 - d'amélioration des fonctions exécutives objectivée par une variation du T-score GEC du questionnaire BRIEF-A après 10 semaines de traitement, avec une différence moyenne de -11,2 points ($p < 0,0001$),

mais au regard :

- des différentes limites associées à ces études (évaluation à court terme, exclusion des patients avec comorbidités psychiatriques, incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses et chez des patients ayant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, incertitude sur la transposabilité des résultats à la population française),
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,
- du profil de tolérance identifié à court terme uniquement avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que XURTA (lisdexamphétamine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.

Population cible	Chez l'enfant, la population cible est estimée à environ 31 340 patients. Chez l'adulte, la population cible est estimée au minimum à 78 250 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	<p>→ Conditionnements</p> <p>La lisdexamphétamine relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements de XURTA (lisdexamphétamine) 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>→ Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH</p>

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

- les spécialités à base de lisdexamphétamine sont soumises à une prescription initiale annuelle réservée uniquement aux spécialistes et aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, en ville ou à l'hôpital,
- le renouvellement annuel de la prescription est également réservé à ces mêmes spécialistes tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

La Commission rappelle également l'importance de maintenir les gardes fous et les modalités de prescription spécifiques de la lisdexamphétamine (notamment la prescription limitée à 28 jours) compte tenu :

- du risque important identifié de mésusage, d'abus et de détournement intentionnel avec ce médicament,
- des données d'efficacité de la lisdexamphétamine qui ont démontré l'intérêt de cette molécule sur les symptômes du TDAH uniquement à court terme,
- des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques et cérébrovasculaires de la lisdexamphétamine.

➔ **Autres demandes**

En raison des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques et cérébrovasculaires, la Commission recommande une réévaluation du traitement 3 à 6 mois après l'instauration.

Aussi, compte-tenu du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes notamment en termes d'événements indésirables cardiovasculaires, et plus particulièrement des risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie inhérents à la classe médicamenteuse des amphétaminiques, la Commission recommande, en plus du contrôle de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à chaque ajustement posologique et au moins tous les 6 mois, une surveillance cardiologique spécialisée régulière avec réalisation d'une échographie cardiaque.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Environnement médical	10
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	10
2.2 Prise en charge actuelle	12
2.3 Couverture du besoin médical	17
3. Synthèse des données	17
3.1 Données disponibles	17
3.2 Synthèse des données d'efficacité	20
3.3 Profil de tolérance	27
3.4 Modification du parcours de soins	31
3.5 Programme d'études	31
4. Discussion	31
4.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus	31
4.2 Chez l'adulte	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	38
5.3 Service Médical Rendu	38
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	41
5.5 Population cible	42
5.6 Demande de données	43
5.7 Autres recommandations de la Commission	43

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Les spécialités XURTA (lisdexamphétamine), gélule, conformément à la procédure prévue à l'article R.5121-29-1 du Code de la Santé Publique, sont des eurogénériques des spécialités de référence ELVANSE (lisdexamphétamine), gélule, autorisées dans 16 pays européens et non en France. Les libellés d'indication de XURTA (lisdexamphétamine) sont superposables à ceux de la spécialité de référence ELVANSE (lisdexamphétamine).</p>
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indications de l'AMM : « XURTA (lisdexamphétamine) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.</p> <p>XURTA (lisdexamphétamine) est également indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.</p> <p>Le traitement doit se faire sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant et/ou de l'adolescent (pour les patients pédiatriques) ou d'un spécialiste des troubles du comportement (pour les patients adultes). Le diagnostic doit s'appuyer sur une anamnèse approfondie et sur une évaluation complète du patient selon les critères du DSM ou les recommandations de la classification internationale des maladies (CIM) en vigueur. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>Chez l'adulte, la présence de symptômes préexistants du TDAH dans l'enfance est requise et doit être confirmée à posteriori (sur la base du dossier médical du patient ou, à défaut, par des outils d'évaluation ou des entretiens appropriés et structurés). Sur la base du jugement clinique, les patients devraient avoir un TDAH d'une sévérité au moins modérée, impliquant une déficience fonctionnelle au moins modérée dans deux critères ou plus (par exemple, le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'un individu.</p> <p>L'étiologie spécifique de ce trouble est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées en matière psychologique, éducative et sociale.</p> <p>XURTA (lisdexamphétamine) n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit prendre en considération le profil du patient, y compris une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes du patient, le potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement et la réponse clinique à tout traitement médicamenteux antérieur pour le traitement du TDAH.</p> <p>Une prise en charge globale comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales ainsi qu'un traitement médicamenteux, le cas échéant ; elle vise à stabiliser le patient présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents chroniques de capacité d'attention limitée, une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques</p>

	<p>mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées ou non (chez les patients pédiatriques).</p> <p>Une prise en charge éducative appropriée est essentielle (chez les patients pédiatriques), et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. XURTA (lisdexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière conformément à l'indication autorisée. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Lisdexamphétamine (N06BA12)</p> <p>XURTA 20 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 2 4) <p>XURTA 30 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 3 1) <p>XURTA 40 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 4 8) <p>XURTA 50 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 5 5) <p>XURTA 60 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 6 2) <p>XURTA 70 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 138 7 9)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	HAC PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 30/01/2025 (indication chez les enfants de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 18/03/2025 (extension d'indication chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance)</p> <p>Plan de Gestion des Risques (PGR)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stupéfiant • Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie • Prescription limitée à 4 semaines sur ordonnance sécurisée • Renouvellement non restreint
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Le traitement doit être initié sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement.</p> <p><i>Évaluation avant le traitement</i></p> <p>Avant la prescription, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque doit être réalisée. L'anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les</p>

troubles ou symptômes associés, médicaux et psychiatriques, antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque/décès inexpliqué et la mesure exacte du poids avant le traitement. Pour les patients pédiatriques, la taille et le poids devront être notés sur une courbe (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Comme avec les autres psychostimulants, le risque d'abus, de mésusage ou de détournement de XURTA (lisdexamphétamine) doit être évalué avant de prescrire le médicament (voir rubrique 4.4 du RCP).

Surveillance continue

La croissance (pour les patients pédiatriques), l'état psychiatrique et l'état cardiovasculaire doivent être surveillés de façon continue (voir également rubrique 4.4 du RCP).

- La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être notées lors de chaque ajustement de la dose et au moins tous les six mois. Pour les patients pédiatriques, ces mesures doivent être notées sur une courbe en percentiles.
- Pour les patients pédiatriques : la taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés au moins tous les six mois, en tenant à jour une courbe de croissance.
- Chez les adultes, le poids doit être noté régulièrement.
- L'apparition de troubles psychiatriques de novo ou l'aggravation de troubles préexistants doit être surveillée lors de chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les six mois et lors de chaque consultation.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout détournement, mésusage et abus de XURTA (lisdexamphétamine).

Posologie

La posologie doit être adaptée au cas par cas en fonction des besoins thérapeutiques et de la réponse du patient. Une adaptation prudente de la dose est nécessaire au début du traitement par XURTA (lisdexamphétamine).

La dose initiale est de 30 mg une fois par jour le matin. Lorsque le clinicien juge qu'une dose plus faible est appropriée, **les patients peuvent commencer le traitement à la dose de 20 mg une fois par jour le matin.**

La dose peut être augmentée par paliers de 10 ou 20 mg à intervalles d'environ une semaine. XURTA (lisdexamphétamine) doit être administré par voie orale à la dose minimale efficace.

La dose maximale recommandée est de 70 mg/jour ; des doses plus élevées n'ont pas été étudiées.

Le traitement doit être arrêté en l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement approprié de la dose sur une période d'un mois. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres événements indésirables intolérables, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

[...]

Le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant de longues périodes. **Le médecin qui décide d'utiliser XURTA (lisdexamphétamine) pendant de longues périodes (plus de 12 mois) devra réévaluer l'utilité du médicament au moins une fois par an et envisager des périodes d'essai sans traitement** afin d'évaluer le fonctionnement du patient sans traitement pharmacologique, de préférence pendant les périodes de congés scolaires ou de congés professionnels. »

Pour plus de précision, se référer au RCP

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un psychostimulant sympathomimétique d'action centrale (amphétamine).
Mécanisme d'action	<p>Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques non-catécholamines ayant une activité de stimulation du système nerveux central (SNC). Le mode d'action thérapeutique des amphétamines dans le TDAH n'est pas totalement établi ; cependant, il serait dû à leur capacité à inhiber la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et à augmenter la libération de ces monoamines dans la fente synaptique.</p> <p>Le dimésylate de lisdexamphétamine est un promédicament pharmacologiquement inactif. Après administration orale, la lisdexamphétamine est rapidement absorbée au niveau de l'appareil digestif et hydrolysée principalement par des enzymes érythrocytaires en dexamphétamine, qui est responsable de l'activité du médicament.</p>
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : pas de prise en charge en Europe et aux Etats-Unis.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 16 juillet 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 8 octobre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite – HyperSupers TDAH France) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental fréquent, affectant environ 5% des enfants¹ et 2 à 4% des adultes². On estime que 65% des TDAH découverts dans l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte³, avec un maintien chez 15% des enfants des caractéristiques cliniques qui répondraient aux critères de diagnostic à l'âge de 25 ans, et chez plus de 50% d'altérations significatives dans divers domaines (notamment apprentissage, fonctionnement social, conduites à risque)¹.

Chez l'enfant de 6 ans et plus, des symptômes évocateurs de TDAH peuvent être présents dans le cadre du développement standard¹. Chez l'adulte, un premier diagnostic peut éventuellement survenir et dans ce cas, un TDAH était présent dès l'enfance, mais non identifié ou bien compensé.

Les manifestations cliniques du TDAH de l'enfant et de l'adulte reposent 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 à l'âge adulte que dans l'enfance et ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. Les symptômes liés à l'inattention sont plus prononcés à l'âge adulte et impactent plus fortement les adultes souffrant de TDAH. En lien avec

¹ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

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.

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.

Le TDAH s'associe très souvent à des troubles ou des comorbidités, rendant le diagnostic complexe. Chez l'enfant, les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont les autres troubles neurodéveloppementaux (notamment, trouble du développement du langage, trouble des sons et de la parole, trouble de l'apprentissage), troubles externalisés (trouble d'opposition provocation, trouble des conduites), et comme chez les adultes, troubles anxieux, troubles de l'humeur, comportements à risque (consommation de substances psychoactives, comportement sexuel à risques) et troubles du sommeil. Chez l'enfant, la prévalence des comorbidités associées varie selon le trouble. Chez l'adulte, on estime que 50% à 85% des adultes ont au moins une comorbidité associée et 33% en ont deux ou plus^{1,4}. Le retentissement fonctionnel du TDAH peut être important par ses conséquences académiques, professionnelles, sociales, familiales, ou liées aux comorbidités.

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 l'adulte. On observe des 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 une 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 ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes. Le diagnostic repose sur une démarche clinique, basée sur une anamnèse et une évaluation complète du patient. Les critères diagnostiques communément utilisés sont ceux du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-V-TR) (ou ceux de l'*International Classification of Diseases*, 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 spécifié⁵ :

- léger : le seuil minimal de symptômes est présent, les symptômes interfèrent de façon mineure avec le fonctionnement,

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.

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

- 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.

Chez l'enfant, l'évaluation clinique doit être conduite avec les parents de l'enfant et également avec l'adolescent seul. Une anamnèse développementale et historique sera réalisée, ainsi qu'un examen clinique de l'enfant avec une évaluation du comportement et des aptitudes, un recueil des caractéristiques familiales et sociales et de l'évolution du trouble⁶. Une évaluation des diagnostics différentiels sera également réalisée. Chez l'adulte, l'évaluation clinique comporte 3 étapes⁷. Premièrement, un interrogatoire rétrospectif des symptômes de TDAH dans l'enfance, avant l'âge de 12 ans, est réalisé idéalement en présence d'un membre de l'entourage et en s'appuyant sur les bulletins scolaires. Ensuite, la présence de symptômes du TDAH au cours des 6 derniers mois est recherchée pour porter le diagnostic positif du TDAH et sa présentation clinique. Une attention est portée sur l'appréciation de la sévérité des symptômes cardinaux et associés, et du degré du retentissement fonctionnel. Enfin, une évaluation des pathologies médicales et psychiatriques associées au TDAH est conduite, en vue d'évaluer les diagnostics différentiels possibles et d'établir un plan de prise en charge globale.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Les recommandations françaises⁸ de 2024 proposent une prise en charge globale, multimodale et pluridisciplinaire du TDAH de l'enfant.

En première intention chez l'enfant de 6 ans et plus, des mesures correctives non médicamenteuses sont proposées et peuvent être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique, lorsque ces mesures seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement pharmacologique recommandé en première intention est un psychostimulant à base de méthylphénidate. Lors de la réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate en 2020, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités restait important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH de l'enfant de 6 ans et plus, lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative, sociale seule s'avère insuffisante^{9,10,11,12}. En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du méthylphénidate, il est recommandé d'adapter le dosage ou de proposer une autre spécialité galénique de méthylphénidate.

⁶ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁷ 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.

⁸ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités RITALINE (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18481_RITALINE_RITALINE_LP_PIC_REEV_AvisDef_CT18481.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18473_MEDIKINET_PIC_REEV_AvisDef_CT18473.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18471_CONCERTA_PIC_REEV_RI_AvisDef_CT18471.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

¹² Avis de la Commission de la Transparence des spécialités QUASYM LP (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18479_QUASYM_PIC_REEV_RI_AvisDef_CT18479.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

Parmi les autres alternatives médicamenteuses :

- la spécialité INTUNIV (guanfacine, antihypertenseur adrénergique à action centrale) a obtenu une AMM dans le cadre d'une prise en charge globale dans le traitement du TDAH des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. La Commission a évalué cette spécialité en 2017¹³ et lui a octroyé un SMR faible et a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du TDAH **sévère** chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit **par méthylphénidate** en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier. Cette spécialité n'est pas commercialisée à ce jour,
- les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine) disposent d'une AAC dans la prise en charge globale du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante,
- les spécialités STRATTERA (atomoxétine, sympathomimétique à action centrale) ont initialement obtenu une AMM dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. La Commission a évalué ces spécialités en 2011¹⁴ et a estimé que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des données d'efficacité et des préoccupations en termes de tolérance et au regard du traitement de référence disponible. L'AMM de ces spécialités a été abrogée le 14 juin 2012. A ce jour, les spécialités STRATTERA (atomoxétine) et leurs génériques disposent d'une AAC dans le TDAH de l'enfant et de l'adolescent, après échec des traitements bénéficiant d'une AMM dans l'indication. Cependant, l'ANSM a été informée en octobre 2024 de l'arrêt de fabrication des spécialités princeps STRATTERA (atomoxétine) disponibles dans le cadre de l'AAC. Les prescripteurs ont néanmoins la possibilité d'effectuer une demande d'AAC pour les spécialités génériques disponibles. Les recommandations françaises¹⁵ citent leur usage dans le cadre de cet AAC, en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indication aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (niveau de preuve de grade B),
- la clonidine, un antihypertenseur d'action centrale n'ayant pas d'AMM pour le traitement du TDAH de l'enfant et d'adolescent, est citée par les recommandations françaises¹⁶ en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (grade de niveau de preuve non précisé).

A noter que les recommandations françaises ne positionnent pas les psychostimulants à base de lisdexamphétamine ou de dexamphétamine dans la stratégie de prise en charge globale du TDAH de l'enfant de 6 ans et plus.

Les recommandations internationales préconisent d'envisager une prescription de lisdexamphétamine chez l'enfant de 6 ans plus n'ayant pas obtenu un bénéfice suffisant en termes de réduction des

¹³ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité INTUNIV (guanfacine) du 17/05/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15974_INTUNIV_PIC_INS_Avis3_CT15974.pdf (consulté en ligne le 09/07/2025).

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités STRATTERA (atomoxétine) du 19/01/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-_8904.pdf (consulté en ligne le 08/07/2025).

¹⁵ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

¹⁶ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

symptômes du TDAH et des déficiences associées après 6 semaines de traitement par méthylphénidate à dose adéquate¹⁷, ou de recourir à un autre traitement psychostimulant (méthylphénidate, lisdexamphétamine ou dexamphétamine) en cas d'inefficacité d'un premier traitement psychostimulant¹⁸.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de l'enfant de 6 ans et plus

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation chez l'enfant de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'enfant de 6 ans et plus

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
INTUNIV, comprimé à libération prolongée (1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg) (guanfacine) TAKEDA	Traitement du TDAH des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. INTUNIV (guanfacine) doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge glo- bale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales.	17/05/2017 (inscrip- tion)	Faible dans la prise en charge du TDAH sé- vère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un trai- tement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psycholo- giques, éducatives et sociales, ou bien d'in- tolérance ou de contre-indication à ce dernier.	ASMR V dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et ado- lescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inef- ficacité d'un traite- ment bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psycholo- giques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.	Non (non com- mercialisé)

Les spécialités TENTIN (dexamphétamine, laboratoire MEDICE), disponibles en comprimé, disposent d'une AMM depuis le 14 mai 2024 dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante mais n'ont pas été évaluées par la Commission à la date du présent avis.

Les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine, laboratoire TAKEDA), disponibles en gélule, disposent d'une AAC dans la prise en charge globale du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Les spécialités STRATTERA (atomoxétine, laboratoire LILLY), disponibles en gélule et en solution buvable, et leurs génériques, disponibles en gélule uniquement, disposent d'une AAC dans le TDAH de l'enfant et de l'adolescent, après échec des traitements bénéficiant d'une AMM dans l'indication. Cependant, l'ANSM a été informée en octobre 2024 de l'arrêt de fabrication des spécialités princeps STRATTERA (atomoxétine) disponibles dans le cadre de l'AAC. Les prescripteurs ont néanmoins la possibilité d'effectuer une demande d'AAC pour les spécialités génériques disponibles. La Commission a cependant évalué les spécialités STRATTERA (atomoxétine) en 2011 dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents dans le cadre d'une prise en charge globale et a

¹⁷ NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2019.

¹⁸ AWFE. Long version of the interdisciplinary evidence- and consensus based guideline "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children, adolescents and adults". 2018.

rendu un avis défavorable à leur inscription au remboursement dans cette indication¹⁹. Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012. Les recommandations françaises citant leur usage dans le cadre de l'AAC, en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate, ces spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

La clonidine est proposée par les recommandations françaises de 2024 dans le cadre d'un usage hors AMM dans le traitement du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans²⁰ en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (grade de niveau de preuve non précisé). Elle n'est par conséquent pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans doit être multimodale et globale. Elle repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses comportant des mesures psychologiques, éducatives et sociales (notamment psychoéducation, programmes d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP)), qui peuvent être associées à un traitement médicamenteux si cela est nécessaire en seconde intention²¹.

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

2.2.2 Chez l'adulte

Un consensus d'experts européen²² sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été actualisé en 2019²³. 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 psychostimulants (méthylphénidate ou amphétamines). Les formulations à libération prolongée sont préférées pour des raisons d'observance du traitement, pour limiter le risque d'abus, pour éviter les symptômes de rebond et les doses multiples quotidiennes. La présence de comorbidités est à considérer dans la prise en charge globale de l'adulte.

A noter que des recommandations françaises sont en cours d'élaboration chez l'adulte²⁴.

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités STRATTERA (atomoxétine) du 19/01/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-8904.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

²⁰ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

²¹ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

²² Kooji S.J.J., Bejerot S., Blackwell A., et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010;3:10:67.

²³ Kooji S.J.J., Bijnenga D., Salerno L., et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2019;56:14-34.

²⁴ HAS. Note de cadrage. Troubles du neurodéveloppement/TDAH : repérage, diagnostic et prise en charge des adultes. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pre_mel_reco450_tdah_adulte_cadrage.pdf (consulté en ligne le 02/06/2025).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation chez l'adulte :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CONCERTA LP, comprimé à libération prolongée (18 mg, 36 mg et 54 mg) (méthylphénidate) JANSSEN-CILAG et génériques	Dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.	22/02/2023 (EI)	Important	ASMR V, au même titre que les autres spécialités à base de méthylphénidate, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.	Oui
MEDIKINET, gélule à libération modifiée (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg) (méthylphénidate) BIOCODEX					Oui
RITALINE LP, gélule à libération prolongée (10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg) (méthylphénidate) INFECTOPHARM FRANCE SAS et génériques	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.	17/11/2021 (EI)	Important	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

EI : extension d'indication

Les spécialités STRATTERA (atomoxétine, laboratoire LILLY), disponibles en gélule et en solution buvable, et leurs génériques, disponibles en gélules uniquement, disposent d'une AAC dans le TDAH de l'adulte présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Cependant, l'ANSM a été informée en octobre 2024 de l'arrêt de fabrication des spécialités princeps STRATTERA (atomoxétine) disponibles dans le cadre de l'AAC²⁵. Les prescripteurs ont néanmoins la possibilité d'effectuer une demande d'AAC pour les spécialités génériques disponibles.

Les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine, laboratoire TAKEDA) disposent également d'une AAC dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.

²⁵ ANSM. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire – STRATTERA. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/strattera> (consulté en ligne le 07/07/2025).

➔ Traitements 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 intention²⁶.

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

2.3 Couverture du besoin médical

2.3.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans l'indication de traitement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. Il persiste un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces, mieux tolérées et améliorant la qualité de vie des patients.

2.3.2 Chez l'adulte

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans l'indication de traitement dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance. Il persiste un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces, mieux tolérées et améliorant la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

L'évaluation de XURTA (lisdexamphétamine) chez l'enfant de 6 ans et plus repose sur 4 études bibliographiques réalisées chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH significatif :

- avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur par le méthylphénidate :

²⁶ Kooji S.J.J., Bejerot S., Blackwell A., et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010;3:10:67.

- une étude de phase IIIb (Dittmann et al. 2013 et 2014^{27,28} et Nagy et al. 2016²⁹) comparative *versus* atomoxétine, randomisée, en double-aveugle comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la lisdexamphétamine par rapport à l'atomoxétine pendant 9 semaines,
- avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur du TDAH (incluant le méthylphénidate) :
 - une étude (Findling et al. 2011³⁰) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, de 4 semaines chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans,
 - deux études de phase IV (Newcorn et al. 2017³¹) comparant la lisdexamphétamine à dose fixe ou à dose optimisée par rapport au méthylphénidate à libération prolongée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans.

Des études de tolérance à long terme^{32,33} jusqu'à 2 ans ont également été fournies chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. Les résultats sont décrits au paragraphe 3.3.1 du présent avis.

Le laboratoire a également fourni les études bibliographiques suivantes qui ne seront pas décrites dans le présent avis car :

- la population de l'étude ne répondait pas à l'indication AMM de XURTA (lisdexamphétamine) dans la population pédiatrique :
 - une étude de phase III (Biederman et al. 2007³⁴) contrôlée *versus* placebo, randomisée en double-aveugle chez 290 enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH pour lesquels un traitement médicamenteux du TDAH est insuffisant ou n'étant pas précédemment traités, compte-tenu du faible nombre de patients inclus dans l'étude précédemment traités par méthylphénidate (16,3% au total),
 - une étude de phase III (Coghill et al. 2013 et 2014^{35,36} et Banaschewski et al. 2013³⁷) contrôlée *versus* placebo, randomisée en double-aveugle respectivement chez 336 et 317 enfants âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH primaire (selon le DSM-IV-TR) modéré (score total ADHS-RS \geq 28 points) évaluant l'efficacité de la lisdexamphétamine pendant 7

²⁷ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-92.

²⁸ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(11):1059-69.

²⁹ Nagy P., Häge A., Coghill D.R., et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(2):141-9.

³⁰ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

³¹ Newcorn J.H., Nagy P., Childress A.C., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(11):999-1014.

³² Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):11-21.

³³ Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs*. 2017;31(7):625-638.

³⁴ Biederman J., Krishnan S., Zhang Y., et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *2007;29:450-63*.

³⁵ Coghill D., Banaschewski T., Lecendreux M., et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-18.

³⁶ Coghill D., Banaschewski T., Lecendreux M., et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(2):61-8.

³⁷ Banaschewski T., Soutullo C., Lecendreux M., et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2013;27(10):829-40.

semaines et son étude d'extension³⁸, compte-tenu de la non-inclusion des patients en échec (absence de réponse ou intolérance) à un traitement antérieur par méthylphénidate (critère d'exclusion selon les publications),

- une analyse *post-hoc* (Jain et al. 2011³⁹) *versus* placebo chez des enfants âgés de 6 à 12 ans avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur par méthylphénidate de 4 semaines. Compte-tenu de son caractère exploratoire, cette analyse ne sera pas décrite dans le présent avis,
- une étude observationnelle rétrospective (Søndergaard et al. 2024⁴⁰) conduite au Danemark dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et les motifs de passage du méthylphénidate à la lisdexamphétamine chez des enfants âgés de 7 à 13 ans avec un diagnostic de TDAH (selon l'ICD-10). Compte-tenu des limites méthodologiques de l'étude (caractère observationnel rétrospectif et objectif principal), cette dernière ne sera pas décrite dans le présent avis.

Une méta-analyse en réseau⁴¹ ainsi qu'une revue de la littérature⁴² réalisées chez l'enfant âgé de plus de 6 ans a été fournie et est décrite ci-après.

3.1.2 Chez l'adulte

L'évaluation de XURTA (lisdexamphétamine) chez l'adulte repose sur deux études bibliographiques réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 55 ans atteints de TDAH significatif :

- une étude de dose (Adler et al. 2008⁴³) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle évaluant l'efficacité de 3 doses de lisdexamphétamine (30, 50 et 70 mg par jour) pendant 4 semaines,
- une étude (Adler et al. 2013⁴⁴) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, de 10 semaines chez des patients ayant une altération cliniquement significative des fonctions exécutives (notamment mémoire, organisation, priorisation, maintien de l'attention).

Le laboratoire a également fourni :

- une étude de retrait (Brahms et al. 2012⁴⁵) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle évaluant le maintien de l'efficacité de la lisdexamphétamine pendant 6 semaines. Les patients inclus devaient présenter un score total ADHD-RS < 22 points ne correspondant pas à

³⁸ Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(6):647-657.e1.

³⁹ Jain R., Babcock T., Burtea T., et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011. 4;5(1):35.

⁴⁰ Søndergaard N.R., Nørøxe K.B., Carlsen A.H., et al. Switch to Lisdexamfetamine in the Treatment of Attention-Deficit Disorder at a Psychiatric Outpatient Clinic for School-Aged Children: A Danish Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2024;34(3):137-147.

⁴¹ Cortese S., Adamo N., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-738.

⁴² Najib J., Didenko E., Meleshkina D., et al. Review of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1717-1735.

⁴³ 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.

⁴⁴ Adler L.A., Dirks B., Deas P., et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):694-702.

⁴⁵ Brahms M., Weisler R., Findling R.L., et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7):977-83.

un TDAH significatif (score total ADHD-RS > 28 points). La population de l'étude étant différente de la population de l'AMM, cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis,

- une étude (Jasinski et al. 2009⁴⁶) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, monocentrique évaluant le risque d'abus chez 36 patients ayant des antécédents de pharmacodépendance. Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude (caractère monocentrique, faible nombre de patients inclus à partir d'une population sélectionnée et schéma posologique hors AMM), cette dernière ne sera pas décrite dans le présent avis,
- une étude (Wigal et al. 2010⁴⁷) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en *cross-over* réalisée dans un environnement de travail simulé pendant 2 semaines. Compte-tenu de la faible pertinence du critère de jugement principal (échelle utilisée et durée d'évaluation), cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis,
- une revue de la littérature de Carton et al. 2022⁴⁸ sur le potentiel d'abus de la lisdexamphétamine chez l'adulte, à travers des études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, pré-cliniques, cliniques et pharmaco-épidémiologiques. Compte-tenu des limites méthodologiques (objectif principal, schéma et nombre d'études incluses relatives à l'efficacité, la tolérance et l'abus et population des études incluses), cette revue ne sera pas décrite dans le présent avis.

Une méta-analyse en réseau issue d'une revue de la littérature réalisée chez l'adulte⁴⁹ a été fournie et est décrite ci-après.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

3.2.1.1 Etude comparative *versus* atomoxétine chez des enfants âgés de 6 à 17 ans avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur par méthylphénidate de 9 semaines^{50,51}

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb comparative *versus* atomoxétine, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (dont des centres européens mais aucun en France) en 2 groupes parallèles dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de la lisdexamphétamine par rapport à l'atomoxétine pendant 9 semaines, chez des enfants âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic primaire de TDAH (selon

⁴⁶ Jasinski D.R., Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. J Psychopharmacol. 2009;23(4):419-27.

⁴⁷ Wigal T., Brams M., Gasior M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. Behav Brain Funct. 2010;24;6:34.

⁴⁸ Carton L., Ickick R., Weibel S., et al. What is the potential for abuse of lisdexamfetamine in adults? A preclinical and clinical literature review and expert opinion. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(8):921-925.

⁴⁹ Cortese S., Adamo N., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5(9):727-738.

⁵⁰ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs. 2013;27(12):1081-92.

⁵¹ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs. 2014;28(11):1059-69.

le DSM-IV-TR) au moins modéré (score total ADHS-RS ≥ 28 points) et une réponse inappropriée à un traitement antérieur par méthylphénidate⁵².

Traitements reçus

Un total de 267 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir quotidiennement par voie orale :

- groupe lisdexamphétamine (N=133 patients) : lisdexamphétamine à la dose de 30, 50 ou 70 mg.
- Une période d'optimisation de dose de 4 semaines était prévue avec une dose initiale de 30 mg par jour pendant une semaine, suivie d'une augmentation de dose par palier de 20 mg par semaine jusqu'à 50 mg par jour la deuxième semaine et jusqu'à 70 mg par jour la troisième semaine (ou la dose optimale définie par une réduction du score total ADHD-RS d'au moins 30% par rapport à l'inclusion et un score CGI-I égal à 1 ou 2 point(s) avec des événements indésirables tolérables), puis période de maintenance de 5 semaines à la dose optimisée,
- groupe atomoxétine (N=134 patients) : dose initiale de 0,5 mg/kg de poids corporel la première semaine puis augmentation de dose à 1,2 mg/kg de poids corporel la deuxième semaine pour les patients ayant un poids corporel < 70 kg, ou dose initiale de 40 mg la première semaine, puis 80 mg la deuxième semaine et 100 mg la troisième semaine, pour les patients ayant un poids corporel ≥ 70 kg, puis période de maintenance de 5 semaines à la dose optimisée.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes (âge, sexe, poids et taille). Un total de 99,2% (127/128) des patients a précédemment été traité par méthylphénidate dans le groupe lisdexamphétamine contre la totalité (100%) des patients dans le groupe atomoxétine. Les principaux motifs de réponse inappropriée au traitement antérieur par méthylphénidate étaient les suivants (lisdexamphétamine *versus* atomoxétine) : le manque d'efficacité (75,0% *versus* 79,1%), une raison autre (sans précision, 32,8% *versus* 39,6%) et l'intolérance au traitement (6,3% *versus* 6,0%).

A l'inclusion, le score médian CGI-S était de 5,0 points (min-max : 3 ; 7 points) dans le groupe lisdexamphétamine et de 5,0 points (min-max : 4 ; 7 points). Le score moyen (ET) total ADHD-RS était de 42,6 (6,1) points dans le groupe lisdexamphétamine et de 41,9 (6,7) points dans le groupe atomoxétine. La dose moyenne (ET) optimale de lisdexamphétamine était de 52,5 (16,1) mg par jour et un total de 21,9% (28/128) des patients ont reçu 30 mg de lisdexamphétamine par jour, 28,1% (36/128) 50 mg par jour et 32,0% (41/128) 70 mg par jour. La dose moyenne (ET) optimale d'atomoxétine était de 40,2 (20,1) mg par jour et un total de 70,9% (95/134) et 11,2% (15/134) ont reçu respectivement une dose de 1,2 mg/kg et 0,5 mg/kg.

Résultats des critères de jugement principal et secondaires exploratoires

La supériorité de la lisdexamphétamine a été démontrée par rapport à l'atomoxétine sur le délai de réponse clinique, définie par un score CGI-I égal à 1 ou 2 point(s), évalué par le clinicien

⁵² Une réponse inappropriée à un traitement antérieur par méthylphénidate était définie soit par la présence de certains symptômes résiduels de TDAH, soit par une durée d'action insuffisante, soit par un contrôle variable des symptômes ou, selon l'investigateur, si le patient pouvait bénéficier d'une alternative au méthylphénidate.

Les formes à libération immédiate utilisées pour la titration pendant 4 semaines ou à libération prolongée étaient prises en compte.

dans la population ITT⁵³ : 12,0 jours (N=126/127) versus 21,0 jours (N=132/135), soit Δ = -9 jours ; $p < 0,01$.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha liés à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires (lisdexamphétamine *versus* atomoxétine) :

- variation moyenne (ET) du score ADHD-RS total après 9 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (sur 54 points) : -26,3 points *versus* -19,4 points, soit Δ = -6,9 points,
- proportion de patients répondeurs à la 9ème semaine de traitement, définie par un score CGI-I égal à 1 ou 2 point(s) : 81,7% *versus* 63,6%,
- proportion de patients ayant diminué d'une catégorie de sévérité sur le score CGI-S à la 9ème semaine de traitement : 92,3% *versus* 79,7%.

A noter que les résultats d'une analyse supplémentaire définie *a posteriori*⁵⁴ suggèrent que la proportion de patients répondeurs à la 9ème semaine de traitement, définie par une réduction d'au moins 25%, 30% et 50% du score total ADHD-RS, était supérieure dans le groupe lisdexamphétamine par rapport au groupe atomoxétine avec respectivement : 90,5% *versus* 76,7% ; 88,1% *versus* 73,7% et 73,0% *versus* 50,4%.

3.2.1.2 Etudes comparatives chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans avec une réponse insuffisante à un traitement médicamenteux antérieur du TDAH (tout traitement confondu)

Deux études bibliographiques réalisées chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH (selon le DSM-IV-TR) au moins modéré (score total ADHD-RS ≥ 28 points) dont les symptômes n'étaient pas contrôlés par un traitement médicamenteux du TDAH ont été fournies :

- une étude (Findling et al. 2011⁵⁵) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique ayant démontré chez 314 adolescents une amélioration statistiquement significative du score total ADHD-RS après 4 semaines de traitement par rapport au placebo avec :
 - la lisdexamphétamine 30 mg : Δ = -5,5 points ; IC95% [-9,7 ; -1,3] ; $p \leq 0,0056$,
 - la lisdexamphétamine 50 mg : Δ = -8,3 points ; IC95% [-12,5 ; -4,1] ; $p \leq 0,0056$,
 - la lisdexamphétamine 70 mg : Δ = -7,9 points ; IC95% [-12,1 ; -3,8] ; $p \leq 0,0056$.

A noter que la proportion de patients précédemment traités par méthylphénidate ainsi que la proportion de patients présentant une réponse insuffisante au méthylphénidate parmi les patients traités n'étaient pas rapportées.

- une étude bibliographique (Newcorn et al. 2017⁵⁶) portant sur deux études de phase IV comparant la lisdexamphétamine à dose fixe pendant 6 semaines (N=549 patients) ou à dose optimisée pendant 8 semaines (N=464 patients) *versus* méthylphénidate à libération prolongée (LP), avec un bras de référence placebo, randomisées en double-aveugle, ayant démontré une amélioration statistiquement significative du score total ADHD-RS après 6 semaines de traitement par rapport au méthylphénidate LP avec la lisdexamphétamine à dose fixe uniquement :

⁵³ La population ITT correspondait à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

⁵⁴ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(11):1059-69.

⁵⁵ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

⁵⁶ Newcorn J.H., Nagy P., Childress A.C., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdex-amfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(11):999-1014.

$\Delta = -3,4$ points ; IC95% [-5,4 ; -1,3] ; $p < 0,0013$. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la variation du score total ADHD-RS entre la lisdexamphétamine à dose optimisée et le méthylphénidate LP : $\Delta = -2,1$ points ; IC95% [-4,3 ; 0,2] ; $p = \text{NS}$.

A noter que 45,1% (83/184) des patients du groupe lisdexamphétamine à dose optimisée et 50,4% (110/218) des patients du groupe lisdexamphétamine à dose fixe étaient précédemment traités par méthylphénidate. En revanche, la proportion de patients présentant une réponse insuffisante au méthylphénidate parmi les patients traités n'était pas rapportée.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée chez les adolescents âgés de 13 à 17 présentant une réponse inappropriée à un traitement antérieur du TDAH dans les études de Findling et al. 2011⁵⁷ et 2013⁵⁸ dans une analyse exploratoire à l'aide du questionnaire non spécifique *Youth Quality of Life-Research Version*⁵⁹ (YQOL-R). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Chez l'adulte

3.2.2.1 Etude de dose *versus* placebo de 4 semaines⁶⁰

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de dose comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en 4 groupes parallèles dont l'objectif était de comparer l'efficacité de 3 doses de lisdexamphétamine (30, 50 et 70 mg par jour) par rapport au placebo chez des patients adultes âgés de 18 à 55 ans avec un diagnostic primaire de TDAH (selon le DSM-IV-TR) modéré à sévère (score total ADHS-RS⁶¹ ≥ 28 points) pendant 4 semaines.

Traitements reçus

Un total de 420 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2:2:2:1) pour recevoir par voie orale pendant 4 semaines :

- Groupe lisdexamphétamine 30 mg (N=119 patients) : 30 mg de lisdexamphétamine par jour,
- Groupe lisdexamphétamine 50 mg (N=117 patients) : 50 mg de lisdexamphétamine par jour, avec une dose initiale de 30 mg par jour la première semaine et une augmentation de dose par palier de 20 mg par jour jusqu'à 50 mg par jour de la deuxième à la quatrième semaine,
- Groupe lisdexamphétamine 70 mg (N=122 patients) : 70 mg de lisdexamphétamine par jour, avec une dose initiale de 30 mg par jour la première semaine, une augmentation de dose par

⁵⁷ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

⁵⁸ Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):11-21.

⁵⁹ Le questionnaire *Youth Quality of Life-Research Version* (YQOL-R) évalue la qualité de vie des adolescents âgés de 11 à 18 ans à l'aide de 42 items scorés chacun de 0 (pas du tout) à 10 (beaucoup). Le score total varie de 0 à 100 points.

⁶⁰ 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.

⁶¹ L'échelle *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) du DSM-IV est spécifique du TDAH et permet une quantification de l'intensité du trouble à l'aide de 18 items (ou symptômes) basé sur les critères diagnostiques du DSM-IV. En plus du score total (scoré sur 54 points), 3 sous-scores en sont dérivés pour évaluer différentes dimensions du trouble : inattention, hyperactivité et impulsivité. Un score total ≥ 28 points correspond à un TDAH significatif.

palier de 20 mg par jour jusqu'à 50 mg par jour la deuxième semaine et 70 mg par jour aux troisième et quatrième semaine,

- Groupe placebo (N=62 patients) : placebo.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 4 groupes (âge, sexe, poids et taille). A l'inclusion, le score moyen (ET) total ADHD-RS (sur 54 points) était de 40,7 (6,3) points dans le groupe lisdexamphétamine 30 mg, de 40,8 (7,3) points dans le groupe lisdexamphétamine 50 mg, de 41,1 (6,0) points dans le groupe lisdexamphétamine 70 mg et de 39,4 (6,4) points dans le groupe placebo.

Critères de jugement et résultats

Le critère de jugement principal était la variation du score total ADHD-RS à la 4^{ème} semaine par rapport à l'inclusion évaluée par le clinicien, dans la population ITT⁶².

A la 4^{ème} semaine de traitement, la variation du score total ADHD-RS par rapport à l'inclusion a été de -16,2 (1,1) points dans le groupe lisdexamphétamine 30 mg, -17,4 (1,1) points dans le groupe lisdexamphétamine 50 mg, -18,6 (1,0) points dans le groupe lisdexamphétamine 70 mg et -8,2 (1,4) points dans le groupe placebo.

Une amélioration statistiquement significative du score total ADHD-RS (sur 54 points) a été démontrée dans les 3 groupes de traitement par rapport au placebo à la 4^{ème} semaine de traitement (lisdexamphétamine *versus* placebo) :

- Groupe lisdexamphétamine 30 mg : $\Delta = -8,04$ points ; IC95% [-12,14 ; -3,95] ; $p < 0,0001$,
- Groupe lisdexamphétamine 50 mg : $\Delta = -9,16$ points ; IC95% [-13,25 ; -5,08] ; $p < 0,0001$,
- Groupe lisdexamphétamine 70 mg : $\Delta = -10,41$ points ; IC95% [-14,49 ; -6,33] ; $p < 0,0001$.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.2.2.2 Etude comparative versus placebo de 10 semaines sur les fonctions exécutives⁶³

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la lisdexamphétamine par rapport au placebo chez des patients adultes âgés de 18 à 55 ans avec un diagnostic primaire de TDAH (selon le DSM-IV-TR) et une altération cliniquement significative des fonctions exécutives (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function - Adult Version (BRIEF-A)*)⁶⁴ *Global Executive Composite (GEC)* T-score ≥ 65 points) pendant 10 semaines.

⁶² La population ITT correspondait à l'ensemble des patients ayant une valeur à l'inclusion et au moins une valeur post-randomisation du score total ADHD-RS.

⁶³ Adler L.A., Dirks B., Deas P., et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):694-702.

⁶⁴ Le questionnaire *Behaviour Rating Inventory of Executive Function - Adult Version (BRIEF-A)* permet d'évaluer l'ensemble des fonctions exécutives de l'adulte à l'aide de 75 items scoré chacun de 0 (jamais) à 2 (régulièrement). Les scores bruts obtenus sont ensuite convertis en T-score total appelé T-score GEC. Un T-score GEC ≥ 65 points correspond à une altération cliniquement significative des fonctions exécutives.

Traitements reçus

Un total de 161 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir de la lisdexamphétamine (N=80 patients) ou un placebo (N=81 patients) pendant 10 semaines. Une période de titration de 4 semaines était prévue avec une dose initiale de 30 mg par jour, suivie d'une augmentation de dose par paliers de 20 mg par semaine jusqu'à la dose optimale, définie par celle permettant d'atteindre une réduction du score total ADHD-RS d'au moins 30% par rapport à l'inclusion. La dose maximale de lisdexamphétamine était de 70 mg par jour.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes (âge, sexe, poids et taille). A l'inclusion, le T-score GEC moyen (ET) du questionnaire BRIEF-A était de 79,5 (8,0) points dans le groupe lisdexamphétamine et de 79,4 (8,7) points dans le groupe placebo et le score total moyen (ET) ADHD-RS (sur 54 points) était de 39,9 (7,4) points dans le groupe lisdexamphétamine et de 39,9 (6,8) points dans le groupe placebo. La dose moyenne (ET) de lisdexamphétamine reçue était de 56,9 (14,4) mg par jour.

Critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés

Le critère de jugement principal était la variation du T-score GEC du questionnaire BRIEF-A à la 10^{ème} semaine par rapport à l'inclusion, évalué par le patient, dans la population ITT⁶⁵.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha étaient selon l'ordre hiérarchique suivant : le score total ADHD-RS et le score CGI-I⁶⁶.

Résultats du critère de jugement principal

A la 10^{ème} semaine de traitement, le T-score GEC moyen (ET) du questionnaire BRIEF-A a été de 57,2 (14,1) points dans le groupe lisdexamphétamine et de 68,3 (17,1) points dans le groupe placebo.

Une amélioration statistiquement significative du T-score GEC du questionnaire BRIEF-A a été démontrée dans le groupe lisdexamphétamine par rapport au groupe placebo à la 10^{ème} semaine de traitement (lisdexamphétamine versus placebo) : Δ = -11,2 points ; IC95% [-15,9 ; -6,4] ; $p < 0,0001$.

Résultats du critère de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité de la lisdexamphétamine a été démontrée par rapport au placebo à la 10^{ème} semaine de traitement sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants, notamment (lisdexamphétamine versus placebo) :

- **amélioration absolue du score total ADHD-RS (sur 54 points) : différence moyenne (ET) : -21,4 (1,4) versus -10,3 (1,4) points, soit Δ = -11,1 points ; $p < 0,0001$,**
- **amélioration relative du score CGI-I : 78,5% (62/79) versus 34,7% (26/75) ; $p < 0,0001$.**

⁶⁵ La population ITT correspondait à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une valeur post-randomisation du questionnaire BRIEF-A.

⁶⁶ Le questionnaire *Clinical Global Impression Improvement Scale* (CGI-I) est un questionnaire non spécifique évaluant l'amélioration de l'état de santé d'un patient après avoir reçu un traitement. Le sous-score total varie de 1 (aucun symptôme ou amélioration forte) à 7 (symptômes majeurs ou dégradation forte).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études décrites ci-dessus.

3.2.3 Revues de la littérature et méta-analyse

La méta-analyse en réseau de Cortese et al. 2018⁶⁷ (issue d'une revue de la littérature) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements du TDAH chez les enfants âgés de 5 ans et plus (N= 11 018 patients) et les adultes (N= 5 362 patients), incluant les amphétamines. Un total de 133 essais randomisés ont été inclus. A noter qu'un total de 15 études (dont 9 chez l'adulte et 6 chez l'enfant et l'adolescent) portaient sur les amphétamines, et que 3 études parmi celles décrites précédemment (2 chez l'adulte^{68, 69} et 1 chez l'adolescent⁷⁰) ont été incluses dans la méta-analyse

Les résultats suggèrent la supériorité des amphétamines sur l'amélioration du score total ADHD-RS à 12 semaines :

- chez l'adulte :
 - par rapport au placebo : $\Delta = -0,79$ points ; IC95% [-0,99 ; -0,58],
 - par rapport au méthylphénidate : $\Delta = -0,29$ points ; IC95% [-0,54 ; -0,05],
 - par rapport à l'atomoxétine : $\Delta = -0,34$ points ; IC95% [-0,58 ; -0,10],
- chez l'enfant de 5 ans et plus :
 - par rapport au placebo : $\Delta = -1,02$ points ; IC95% [-1,19 ; -0,85],
 - par rapport au méthylphénidate : $\Delta = -0,24$ points ; IC95% [-0,44 ; -0,05],
 - par rapport à l'atomoxétine : $\Delta = -0,46$ points ; IC95% [-0,65 ; -0,27].

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- l'incertitude sur le fait que les traitements aient bien été instaurés en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,
- chez l'adulte, l'incertitude sur la présence de symptômes préexistants dans l'enfance et le caractère au moins modéré du TDAH,
- chez l'enfant, les patients inclus ne présentaient pas une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate jugée cliniquement insuffisante ; les études pour lesquelles la totalité des patients inclus étaient en échec/résistants à un traitement antérieur du TDAH étaient exclues,
- le faible nombre d'études portants sur les amphétamines (N=15/133 études dont 6 chez l'enfant et 9 chez l'adulte),
- un faible niveau de confiance du risque de biais moyen global sur de nombreuses comparaisons,
- les réseaux de la méta-analyse sont peu connectés, entraînant des résultats portés essentiellement sur les comparaisons indirectes,

⁶⁷ Cortese S., Adamo N., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-738.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ Adler L.A., Dirks B., Deas P., et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):694-702.

⁷⁰ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

- la forte hétérogénéité entre les essais responsable, en partie, de l'hétérogénéité des effets estimés par essais suggérant une violation possible de l'hypothèse de transitivité,
- un faible nombre de comparaisons directes entre traitements (en dehors du placebo) mettant en cause l'hypothèse de cohérence du réseau.

La revue de la littérature de Najib et al. 2020⁷¹ évaluant l'efficacité et la tolérance de la lisdexamphétamine chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents suggèrent des résultats similaires à ceux décrits dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Synthèse des données de tolérance

3.3.1.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

A court terme, les études bibliographiques^{72,73,74,75,76,77} ont rapporté une tolérance de la lisdexamphétamine similaire à celle de l'atomoxétine ou du méthylphénidate, quel que soit le statut de réponse clinique au méthylphénidate. En revanche, la proportion d'EI dans le groupe lisdexamphétamine a été supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe lisdexamphétamine ont été les suivants : perte d'appétit, perte de poids, céphalées, insomnie, nausées et irritabilité. Des EIG de type idées suicidaires ont été rapportés (lien de causalité non recherché) et ont conduit à la sortie d'étude des patients concernés et aucun épisode de comportement suicidaire n'a été observé. Des augmentations légères de la pression artérielle (2-4 mmHg) et de la fréquence cardiaque (3-6 bpm) ont été observées.

Les études réalisées à long terme^{78,79,80} (de 8 mois à 2 ans) suggéraient des résultats de tolérance similaires à ceux observés à court terme. Néanmoins, des syncopes ont été considérées comme des EIG liés au traitement de l'étude à long terme (identifiées comme risque important potentiel dans le PGR).

⁷¹ Najib J., Didenko E., Meleshkina D., et al. Review of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(10):1717-1735.

⁷² Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1081-92.

⁷³ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(11):1059-69.

⁷⁴ Nagy P., Häge A., Coghill D.R., et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(2):141-9.

⁷⁵ Jain R., Babcock T., Burtea T., et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2011. 4;5(1):35.

⁷⁶ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(4):395-405.

⁷⁷ Newcorn J.H., Nagy P., Childress A.C., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs.* 2017;31(11):999-1014.

⁷⁸ Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(1):11-21.

⁷⁹ Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs.* 2017;31(7):625-638.

⁸⁰ Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(6):647-657.e1.

3.3.1.2 Chez l'adulte

A court terme, les études bibliographiques ont rapporté une proportion d'événements indésirables (EI) dans le groupe lisdexamphétamine supérieure à celle observée dans le groupe placebo (76% à 84% *versus* 58%). Les EI les plus fréquemment observés (fréquence $\geq 5\%$) ont été les suivants : perte d'appétit, anorexie, bouche sèche, insomnie, nausées, diarrhée, céphalées, sensation de nervosité et anxiété. Aucun décès, ni EIG lié à la lisdexamphétamine n'ont été rapportés. Des augmentations légères de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (3-6 bpm) ont été observées, quelle que soit la dose administrée.

Nous ne disposons pas de données de tolérance à long terme chez l'adulte.

3.3.2 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

D'après la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP en vigueur (18/03/2025) de XURTA (lisdexamphétamine) :

« Abus et dépendance »

Les psychostimulants, y compris le dimésylate de lisdexamphétamine, présentent un potentiel d'abus, de mésusage, de dépendance ou de détournement à des fins non thérapeutiques que les médecins doivent prendre en compte lors de la prescription de ce médicament. Le risque de mésusage peut être plus important chez les adultes (en particulier les jeunes adultes) que dans la population pédiatrique. Les psychostimulants doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance.

L'abus d'amphétamines peut entraîner une accoutumance et une dépendance psychique avec divers degrés de comportements anormaux. Les symptômes d'abus d'amphétamines peuvent être des dermatoses, des insomnies, une irritabilité, une hyperactivité, une labilité émotionnelle et une psychose. Des symptômes de sevrage tels que la fatigue et la dépression ont été rapportés.

Les aidants et/ou les patients doivent être informés des modalités appropriées de conservation et d'élimination des médicaments non utilisés, afin d'éviter tout détournement (par exemple par des amis ou des membres de la famille).

Événements indésirables cardiovasculaires

Mort subite chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou d'autres troubles cardiaques graves

Enfants et adolescents : Des cas de mort subite ont été rapportés chez des enfants et adolescents prenant des psychostimulants, y compris chez des sujets présentant des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves entraînent eux-mêmes un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne doivent généralement pas être utilisés chez les enfants ou adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des arythmies graves ou d'autres troubles cardiaques graves susceptibles de les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament psychostimulant.

Adultes : Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez des adultes prenant des psychostimulants aux doses habituelles utilisées dans le traitement du TDAH. Bien que le rôle des psychostimulants dans ces cas soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des arythmies graves, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. En général, les adultes présentant ces troubles ne doivent pas non plus être traités par des psychostimulants.

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

Les médicaments psychostimulants peuvent provoquer une légère augmentation de la pression artérielle moyenne (environ 2 à 4 mmHg) et de la fréquence cardiaque moyenne (environ 3 à 6 bpm), et les augmentations peuvent être plus importantes chez certains patients. Même si ces modifications moyennes en soi ne devraient pas avoir de conséquences à court terme, tous les patients doivent être surveillés afin que des modifications plus importantes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle puissent être détectées. La prudence est recommandée lors du traitement de patients dont les affections sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, par exemple les patients présentant une hypertension préexistante ou une insuffisance cardiaque, ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des arythmies ventriculaires.

Il a été démontré que la lisdexamphétamine allonge l'intervalle QTc chez certains patients. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités par des médicaments affectant l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante pertinente ou des troubles hydro-électrolytiques.

L'utilisation du dimésylate de lisdexamphétamine est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire symptomatique et chez les patients atteints d'hypertension artérielle modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Comme la prévalence de l'hypertension augmente avec l'âge, une surveillance continue de la pression artérielle et de l'état cardiovasculaire est nécessaire pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie ont été rapportés lors de l'utilisation régulière d'amphétamines. Des cas ont également été rapportés avec le dimésylate de lisdexamphétamine.

Évaluation de l'état cardiovasculaire chez les patients traités par des psychostimulants

Chez tous les patients pour lesquels un traitement par des psychostimulants est envisagé, une anamnèse détaillée (incluant les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et un examen clinique approfondi doivent être réalisés pour rechercher la présence d'une cardiopathie ; si les résultats font suspecter une telle maladie, d'autres examens cardiaques (par exemple électrocardiogramme ou échographie cardiaque) doivent être effectués. Un bilan cardiaque doit être réalisé rapidement en cas d'apparition de symptômes tels que douleur thoracique à l'effort, syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une cardiopathie pendant le traitement par un psychostimulant.

Événements indésirables psychiatriques

Psychose préexistante

L'administration de psychostimulants peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients présentant des troubles psychotiques préexistants.

Trouble bipolaire

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation de psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les patients présentant un trouble bipolaire coexistant en raison du risque possible de déclenchement d'un épisode mixte ou maniaque chez ces patients. Avant l'instauration du traitement par un psychostimulant chez des patients présentant des symptômes dépressifs, un dépistage approprié doit être réalisé afin de déterminer le risque de trouble bipolaire ; ce dépistage doit comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée incluant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'apparition pendant le traitement de symptômes psychotiques ou maniaques, par exemple hallucinations, idées délirantes ou manie chez les enfants et adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou maniaque peut être causée par les psychostimulants utilisés aux doses habituelles. En cas de survenue de tels symptômes, un rôle causal possible du psychostimulant doit être envisagé et l'arrêt du traitement peut être approprié.

Agressivité

Un comportement agressif ou hostile est souvent observé chez les enfants et adolescents atteints de TDAH et des cas ont été rapportés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH, y compris le dimésylate de lisdexamphétamine. Les psychostimulants peuvent provoquer un comportement agressif ou hostile. L'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou hostile doit être surveillée chez les patients qui commencent un traitement du TDAH.

Tics

Les psychostimulants peuvent exacerber les tics moteurs et verbaux et aggraver le syndrome de Gilles de la Tourette. Par conséquent, l'utilisation de médicaments psychostimulants doit être précédée d'une évaluation clinique afin de rechercher la présence de tics et de syndrome de Gilles de la Tourette chez l'enfant et sa famille.

Effets sur la croissance (taille et poids) à long terme

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans

Les psychostimulants ont été associés à un ralentissement de la prise de poids et à une diminution de la taille définitive. La croissance doit être surveillée pendant le traitement par des psychostimulants et il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients qui ne présentent pas la croissance ou la prise de poids attendue. La taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés au moins tous les 6 mois.

Dans une étude contrôlée menée chez des patients âgés de 6 à 17 ans, les variations moyennes (écart-type) de poids corporel après 7 semaines de traitement étaient de -2,35 (2,084) kg avec le dimésylate de lisdexamphétamine, de +0,87 (1,102) kg avec le placebo et de -1,36 (1,552) kg avec le chlorhydrate de méthylphénidate.

Adultes

Les psychostimulants ont été associés à une perte de poids. Le poids doit être surveillé pendant le traitement par des psychostimulants et il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients qui présentent une perte de poids. [...] ».

3.3.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XURTA (lisdexamphétamine) (version 2.2 du 11/03/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Mésusage, abus et détournement intentionnel– Retard de croissance et retard de développement chez les enfants et les adolescents– Psychose/manie– Hostilité/agression– Dépression
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Événements cardiovasculaires graves (y compris arythmies, événements cardiaques ischémiques, cardiomyopathie, mort subite)– Troubles cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique)

	<ul style="list-style-type: none"> – Syncope – Evénements suicidaires – Utilisation hors AMM – Effets néonataux sur la croissance (par l'intermédiaire de la lactation)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Sécurité chez les femmes enceintes – Sécurité chez les personnes âgées – Sécurité à long terme (effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires) chez l'adulte

Des activités de pharmacovigilance de routine ont été mises en place (avec des questionnaires spécifiques de suivi des EI suivants : mort subite, maladie ischémique cardiovasculaire, troubles cérébrovasculaires et événements suicidaires) ainsi que des activités additionnelles de pharmacovigilance (avec des tableaux de suivi, *check-list* pour la prescription et le suivi, et brochure d'information pour les parents, aidants et soignants).

3.3.4 Données du PSUSA

Au cours du dernier PSUSA couvrant la période du 23 février 2023 au 22 février 2024, l'exposition patient totale à la lisdexamphétamine est estimée entre 2 438 286 à 3 365 144 patients-années et un total de 1 511 EI relatifs à l'utilisation hors-AMM ou l'abus et la dépendance ont été rapportés, dont 188 graves.

Au cours de la période, 3 signaux ont été analysés, dont deux ont été clôturés (problème de disponibilité des produits et aggravation du syndrome de la Tourette) et un était en cours d'analyse (absence d'effet).

Aucun nouveau signal n'a été identifié sur la période couverte par le PSUSA.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

4.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Au total, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité XURTA (lisdexamphétamine) chez l'enfant de 6 ans et plus.

Les données à l'appui de cette demande d'inscription reposent uniquement sur quatre études bibliographiques réalisées chez des patients pédiatriques ayant un TDAH primaire avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur par méthylphénidate.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, la supériorité de la lisdexamphétamine par rapport à l'atomoxétine a été démontrée au cours d'une étude à court terme (étude Dittmann et al.

2013⁸¹ de 9 semaines) sur le délai de réponse clinique, définie par un score CGI-I égal à 1 ou 2 points, avec une différence moyenne = -9 jours ; $p < 0,01$. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha liés à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires, avec une variation du score ADHD-RS total après 9 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (sur 54 points) : $\Delta = -6,9$ points.

Chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, la supériorité de la lisdexamphétamine a été démontrée sur l'amélioration du score total des symptômes de TDAH ADHD-RS (sur 54 points) à court terme uniquement :

- 2 études (Newcorn et al. 2017⁸²) par rapport au méthylphénidate LP après 6 semaines de traitement en cas d'administration d'une dose fixe de lisdexamphétamine uniquement, avec Δ moyen = -3,4 points ; IC95% [-5,4 ; -1,3] ; $p < 0,0013$. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre la lisdexamphétamine à dose optimisée et le méthylphénidate LP après 6 semaines de traitement : Δ moyen = -2,1 points ; IC95% [-4,3 ; 0,2] ; $p = \text{NS}$,
- 1 étude (Findling et al. 2011⁸³) par rapport au placebo après 4 semaines de traitement, avec : Δ moyen = -5,5 à -8,3 points, selon la dose administrée ; $p \leq 0,0056$.

Cependant la portée de ces résultats chez l'enfant de 6 ans et plus est limitée par les points suivants :

- l'absence de données d'efficacité de l'utilisation de la lisdexamphétamine à long terme chez l'enfant de 6 ans et plus ; les données fournies étant limitées à court terme (maximum 9 semaines). Le RCP rappelle par ailleurs qu'il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au moins une fois par an,
- l'absence de définition de réponse insuffisante au traitement par méthylphénidate dans les études,
- l'incertitude sur le fait que le traitement dans les études ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,
- l'absence de données d'efficacité robustes sur les symptômes du TDAH chez les enfants âgés de 6 à 12 ans,
- la démonstration de la supériorité de la lisdexamphétamine par rapport au méthylphénidate LP a été réalisée chez les adolescents uniquement dans un contexte de dose fixe alors que le RCP recommande une adaptation posologique prudente au cas par cas,
- une proportion de patients précédemment traités par méthylphénidate non renseignée ou négligeable (entre 45 à 50% selon les études) chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, ainsi l'absence de renseignement quant à la proportion de patients présentant une réponse insuffisante au méthylphénidate dans la même population,
- l'absence d'inclusion de centres français dans les études bibliographiques, interrogeant sur la transposabilité des résultats à la population française,
- l'absence de données chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques,
- l'absence de données de tolérance relatives aux effets sur la croissance staturale, à la dépendance/accoutumance et à l'effet rebond.

⁸¹ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-92.

⁸² Newcorn J.H., Nagy P., Childress A.C., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(11):999-1014.

⁸³ Findling R.L., Childress A.C., Cutler A.J., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

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

L'impact sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient n'a pas été démontré bien que la prescription de lisdexamphétamine s'inscrive dans une prise en charge multidisciplinaire et globale.

4.2 Chez l'adulte

Au total, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité XURTA (lisdexamphétamine) chez l'adulte.

Les données à l'appui de cette demande d'inscription reposent uniquement sur deux études bibliographiques réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 55 ans ayant un TDAH primaire significatif. Ces études ont démontré la supériorité de la lisdexamphétamine par rapport au placebo à court terme (4 à 10 semaines de traitement, selon les études) avec :

- pour 2 études (Adler et al. 2008⁸⁴ et 2013⁸⁵) : une amélioration statistiquement significative du score total ADHD-RS (sur 54 points) sur les symptômes du TDAH à, respectivement, 4 semaines et 10 semaines de traitement : $\Delta = -8,0$ à $-11,1$ points, $p < 0,0001$, selon les études et la dose administrée,
- pour 1 étude (Adler et al. 2013⁸⁰) : une amélioration statistiquement significative des fonctions exécutives avec une amélioration du T-score GEC du questionnaire BRIEF-A à 10 semaines de traitement : $\Delta = -11,2$ points ; IC95% $[-15,9 ; -6,4]$; $p < 0,0001$,
- pour 1 étude (Adler et al. 2013⁸⁰) : une proportion statistiquement significative de patients ayant un score CGI-I amélioré à 10 semaines de traitement : 78,5% *versus* 34,7% ; $p < 0,0001$.

Cependant la portée de ces résultats chez l'adulte est limitée par les points suivants :

- l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'utilisation de la lisdexamphétamine à long terme chez l'adulte ; les données fournies étant limitées à court terme (10 semaines au maximum). Le RCP rappelle par ailleurs qu'il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au moins une fois par an,
- l'incertitude sur le fait que le traitement dans les études ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses et chez des patients ayant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance,
- l'absence d'inclusion de centres français dans les études bibliographiques, interrogeant sur la transposabilité des résultats à la population française,
- l'absence de données de tolérance relatives aux effets sur la dépendance/accoutumance et l'effet rebond,
- l'absence de données chez les patients âgés de plus de 55 ans,
- l'absence de données chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques,
- l'absence de données chez la femme enceinte.

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

⁸⁴ 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.

⁸⁵ Adler L.A., Dirks B., Deas P., et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2013;74(7):694-702.

L'impact sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient n'a pas été démontré bien que la prescription de lisdexamphétamine s'inscrive dans une prise en charge multidisciplinaire et globale.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Le traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) est une option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

5.1.2 Chez l'adulte

Un traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) peut être instauré en deuxième intention chez l'adulte ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

La Commission insiste sur :

- **les conditions de prescription de la lisdexamphétamine qui sont également rapportées par le RCP et qui doivent impérativement être respectées,**
- **l'intégration du patient au sein d'un parcours de soins pour une meilleure coordination des acteurs en vue d'une prise en charge globalisée indispensable à une prise en charge de qualité.**

➔ **Concernant les conditions de prescription et de délivrance de la lisdexamphétamine**

Conformément au RCP, « le traitement doit se faire sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant et/ou de l'adolescent (pour les patients pédiatriques) ou d'un spécialiste des troubles du comportement (pour les patients adultes). Le diagnostic doit s'appuyer sur une anamnèse approfondie et sur une évaluation complète du patient selon les critères du DSM ou les recommandations de la classification internationale des maladies (CIM) en vigueur. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

Chez l'adulte, la présence de symptômes préexistants du TDAH dans l'enfance est requise et doit être confirmée à posteriori (sur la base du dossier médical du patient ou, à défaut, par des outils d'évaluation ou des entretiens appropriés et structurés). Sur la base du jugement clinique, les patients devraient avoir un TDAH d'une sévérité au moins modérée, impliquant une déficience fonctionnelle au moins modérée dans deux critères ou plus (par exemple, le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'un individu.

L'étiologie spécifique de ce trouble est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées en matière psychologique, éducative et sociale.

XURTA (lisdexamphétamine) n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit prendre en considération le profil du patient, y compris une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes du patient, le potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement et la réponse clinique à tout traitement médicamenteux antérieur pour le traitement du TDAH.

Une prise en charge globale comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales ainsi qu'un traitement médicamenteux, le cas échéant ; elle vise à stabiliser le patient présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents chroniques de capacité d'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 ou non (chez les patients pédiatriques).

Une prise en charge éducative appropriée est essentielle (chez les patients pédiatriques) et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. XURTA (lisdexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière conformément à l'indication autorisée. ».

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

- une évaluation initiale rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez l'adulte, la fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque ajustement posologique et au moins tous les 6 mois. Chez les patients pédiatriques, ces mesures doivent être notées sur une courbe en percentiles,
- un suivi de la croissance (poids et taille). Chez l'adulte, le poids doit être contrôlé régulièrement. Pour les patients pédiatriques, la taille, le poids et l'appétit doivent être contrôlés au moins tous les six mois, en tenant à jour une courbe de croissance,
- 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 et décès inexplicé.

Concernant la posologie (cf RCP), le traitement par lisdexamphétamine chez l'adulte et chez l'enfant de 6 ans et plus peut être débuté à la dose initiale de 30 mg par jour. Lorsque le clinicien juge qu'une dose plus faible est appropriée, les patients peuvent commencer le traitement à la dose quotidienne de 20 mg. La posologie pourra être ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose par paliers de 10 ou 20 mg. XURTA (lisdexamphétamine) doit être administré par voie orale à la dose minimale efficace. La dose maximale quotidienne recommandée est de 70 mg ; des doses plus élevées n'ont pas été étudiées. Le traitement doit être arrêté en l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement approprié de la dose sur une période d'un mois. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres événements indésirables intolérables, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

Chez le sujet âgé, les données sont limitées. Une évaluation clinique approfondie avant le traitement et une surveillance continue de la pression artérielle et de l'état cardiovasculaire sont nécessaires. Chez la femme enceinte, l'administration de lisdexamphétamine pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. A noter que les effets de la lisdexamphétamine sur la fertilité n'ont pas été étudiés à ce jour.

La prise en charge médicamenteuse par lisdexamphétamine implique :

- la nécessité d'une évaluation périodique afin d'évaluer l'efficacité du traitement et l'état du patient (notamment cardiovasculaire et psychiatrique), ainsi que l'opportunité d'une interruption 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, cérébrovasculaires (chez l'adulte), neuropsychiatriques, le retentissement pondéral chez l'adulte ou staturo-pondéral chez l'enfant et l'adolescent et la perte d'appétit, à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et lors de chaque consultation,
- de s'assurer d'une bonne observance,
- d'évaluer et surveiller le risque de mésusage et d'usage détourné, compte-tenu des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires (chez l'adulte uniquement), ainsi que le risque abusif (en particulier chez l'adolescent et l'adulte) pouvant entraîner une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable et des symptômes de sevrage,
- de s'associer à une prise en charge globale et coordonnée du patient.

En cas d'utilisation du traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation de l'utilité à long terme du traitement devra être effectuée au moins une fois par an, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci (de préférence pendant les congés scolaires ou professionnels). La lisdexamphétamine ayant un effet sur la croissance (taille et poids) à long terme, il est recommandé chez l'adulte d'interrompre le traitement lors d'une perte de poids. Chez les patients pédiatriques, il existe un risque de ralentissement de prise de poids et de diminution de la taille définitive ; il est alors recommandé d'interrompre le traitement chez les patients n'ayant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

La lisdexamphétamine est un psychostimulant de type amphétamine et est inscrit sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. La spécialité XURTA (lisdexamphétamine) est soumise à une prescription initiale annuelle réservée à tout médecin spécialiste en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital. Dans les périodes intermédiaires tout médecin peut renouveler cette prescription. La délivrance de la lisdexamphétamine par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale du médecin spécialiste datant de moins d'un an. La prescription doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance de ville sécurisée ou une ordonnance dématérialisée établie au moyen des téléservices de l'Assurance Maladie par tout prescripteur. 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/>).

➔ Concernant la prise en charge coordonnée et globalisée des patients

Au regard des recommandations 2024 de la HAS sur le diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents⁸⁶ et des recommandations 2014 de la HAS sur la conduite à tenir

⁸⁶ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH⁸⁷ et des retours d'experts et des associations de patients et d'usagers, la Commission souligne :

- le rôle essentiel du médecin de premier recours qui, face à un enfant présentant des signes évocateurs de TDAH, entraînant des difficultés dans sa vie familiale, sociale ou scolaire, a pour mission d'engager une démarche diagnostique et d'initier une prise en charge. Le médecin de premier recours devra réaliser un bilan initial comportant un entretien clinique avec l'enfant et les parents et un examen clinique complet de l'enfant avec pour objectif d'explorer la symptomatologie présentée par l'enfant, éliminer un diagnostic différentiel et rechercher des comorbidités associées,
- après le bilan initial ayant conduit à évoquer un diagnostic de TDAH, l'orientation par le médecin de premier recours vers un spécialiste du trouble (ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH [pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neuropédiatre, neurologue]) sera choisie en tenant compte de l'organisation des soins dans la région où le médecin de premier recours exerce et du réseau dont il dispose,
- en parallèle et dans l'attente du diagnostic par un médecin spécialisé du trouble, le médecin de premier recours aura pour rôle d'informer et d'accompagner l'enfant et la famille, de débiter la prise en charge des comorbidités déjà identifiées et de mettre en place des mesures d'accompagnement scolaires si nécessaire,
- la nécessité d'un diagnostic du TDAH et d'une prise en charge adaptée précoces. En effet, si la prise en charge initiale des patients repose sur le médecin de premier recours, le retard à la pose de diagnostic de TDAH et/ou à la prise en charge adaptée par le spécialiste peut conduire à une aggravation des conséquences psychologiques, scolaires et sociales chez l'enfant. Cet aspect est particulièrement souligné dans un contexte où des retards à l'accès aux médecins hospitaliers spécialistes du trouble, dus à des inégalités territoriales, ont été rapportés à la fois par les experts et les associations de patients et usagers,
- l'importance de la coordination entre le médecin spécialiste et le médecin de premier recours, une fois le diagnostic posé, afin de garantir le suivi régulier des patients dans le cadre de ce trouble chronique. Au cours des visites de suivi, il est recommandé de considérer, lors de l'examen clinique et par un entretien avec l'enfant et sa famille, les différents domaines concernés par le TDAH : médical, psychosocial, scolaire, éducatif et psychologique. Le suivi régulier de l'enfant et de sa famille sera réalisé indépendamment de la prise en charge médicamenteuse ou non, avec un suivi rapproché en particulier en début de prise en charge. La fréquence du suivi par le médecin de premier recours est à adapter en fonction du suivi mis en place par le spécialiste afin que ces consultations soient complémentaires. En particulier, en cas de mise en route d'un traitement médicamenteux, la fréquence du suivi est conditionnée par la fréquence de renouvellement du traitement qui a lieu tous les 28 jours. En l'absence de traitement médicamenteux, la fréquence du suivi est à adapter en fonction de la sévérité des symptômes et des comorbidités associées, idéalement tous les 3 à 6 mois,
- l'importance de la prise en charge multidisciplinaire avec une coordination ville-hôpital entre le médecin spécialiste du trouble, le médecin de premier recours (faisant le lien entre les différents intervenants), le pharmacien et les autres professionnels prenant en charge les comorbidités (notamment psychologue, orthophoniste, psychomotricien) et un partage des informations pour optimiser le suivi des patients. En parallèle, le médecin de recours assure également une communication régulière avec les professionnels de l'Education nationale,
- l'importance de préserver la continuité des soins lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte, en mettant en place une coordination entre les professionnels de santé concernés

⁸⁷ HAS. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. 2014.

(enfant et adulte) et si possible pilotée par un référent. Cette continuité devra être anticipée plusieurs mois à l'avance,

- le recours possible à la téléconsultation dans le cadre du suivi, et à la téléexpertise pouvant contribuer à l'organisation du parcours de soins et de traitement des patients et soutenir la coordination des soins.

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'initiation et à la prescription de la lisdexamphétamine et au suivi des patients (<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/dimesylate-de-lis-dexamphetamine>) sont disponibles.

La Commission rappelle également que les recommandations de la HAS sur le repérage, diagnostic et prise en charge des adultes sont en cours de réalisation.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

5.2.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2.1) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine), disponibles en AAC,
- la spécialité TENTIN (dexamphétamine), sous réserve de son évaluation par la Commission.

5.2.2 Chez l'adulte

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1.2), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

- ➔ Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique du TDAH de l'enfant de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, en association à des mesures correctives.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste à court terme et encore mal établi à long terme.
- ➔ Un traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) peut être instauré en option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, scolaires et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée

cliniquement insuffisante. Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

→ 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,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport à l'atomoxétine sur un critère de jugement dont la pertinence clinique est incertaine (délai de réponse clinique évalué par le score CGI-I) et par rapport au placebo sur l'amélioration des symptômes du TDAH mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'amélioration des symptômes du TDAH par rapport au méthylphénidate, dans un contexte où il persiste des incertitudes sur la prescription du traitement en échec des mesures correctives et au méthylphénidate,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient bien que la prescription de lisdexamphétamine s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globale associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales.

La prescription de lisdexamphétamine 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,

XURTA (lisdexamphétamine) 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 XURTA (lisdexamphétamine) 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XURTA (lisdexamphétamine) 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %

5.3.2 Chez l'adulte

- Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans 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.

- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique du TDAH de l'adulte présentant des symptômes préexistants dans l'enfance, en association à des mesures correctives.
- ➔ Le rapport efficacité/effet indésirables est modeste à court terme et encore mal établi à long terme.
- ➔ Un traitement pharmacologique par XURTA (lisdexamphétamine) peut être instauré en deuxième intention chez l'adulte ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité au regard d'une efficacité démontrée sur les symptômes du TDAH chez l'adulte *versus* placebo uniquement à court terme, ainsi qu'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 des mesures correctives et lorsque des symptômes étaient préexistants dans l'enfance,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient bien que la prescription de lisdexamphétamine s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globale associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales.

La prescription de lisdexamphétamine 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,

XURTA (lisdexamphétamine) 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 XURTA (lisdexamphétamine), 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XURTA (lisdexamphétamine), 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

Compte-tenu :

- des données d'efficacité issues uniquement de quatre études bibliographiques avec :
 - la démonstration de la supériorité à court terme uniquement :
 - chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans : *versus* atomoxétine sur le délai de réponse clinique objectivée par un score CGI-I égal à 1 ou 2 point(s), critère non spécifique du TDAH dont la pertinence clinique est discutable, après 9 semaines de traitement avec une différence moyenne de -9 jours,
 - chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans : *versus* placebo sur la sévérité des symptômes du TDAH objectivée par une variation du score ADHD-RS après 4 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -5,5 et -8,3 points ($p \leq 0,0056$), selon les doses de traitement,
 - l'absence de démonstration chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans de supériorité sur la sévérité des symptômes du TDAH en termes de variation du score total ADHD-RS après 8 semaines de traitement entre la lisdexamphétamine à dose optimisée et le méthylphénidate LP,

mais au regard :

- des différentes limites associées à ces études (évaluation à court terme, exclusion des patients avec comorbidités psychiatriques, incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses et lorsque qu'une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, notamment chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, incertitude sur la transposabilité des résultats à la population française),
- de l'absence de données d'efficacité robustes sur les symptômes du TDAH chez les enfants âgés de 6 à 12 ans,
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,
- du profil de tolérance avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et staturo-pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que XURTA (lisdexamphétamine) 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

5.4.2 Chez l'adulte

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité *versus* placebo à court terme uniquement sur la base de deux études bibliographiques en termes :
 - d'amélioration de la sévérité des symptômes du TDAH objectivée par une variation du score ADHD-RS après 4 semaines de traitement, avec une différence moyenne comprise entre -8,0 et -10,4 points ($p < 0,0001$), selon les doses de traitement,
 - d'amélioration des fonctions exécutives objectivée par une variation du T-score GEC du questionnaire BRIEF-A après 10 semaines de traitement, avec une différence moyenne de -11,2 points ($p < 0,0001$),

mais au regard :

- des différentes limites associées à ces études (évaluation à court terme, exclusion des patients avec comorbidités psychiatriques, incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses et chez des patients ayant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, incertitude sur la transposabilité des résultats à la population française),
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,
- du profil de tolérance identifié à court terme uniquement avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que XURTA (lisdexamphétamine) 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.

5.5 Population cible

5.5.1 Chez l'enfant de plus de 6 ans

La population cible de XURTA (lisdexamphétamine) correspond à l'ensemble des enfants âgés de 6 ans et plus traités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH et présentant une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate jugée cliniquement insuffisante.

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental affectant environ 5% des enfants⁸⁸. Après extrapolation à partir des données démographiques INSEE de la population française âgée de moins de 15 ans à 19 ans au 1^{er} janvier 2024⁸⁹, on estime le nombre d'enfants atteints de TDAH à 786 700.

En l'absence de données épidémiologiques françaises précises permettant de quantifier la proportion de patients pédiatriques atteints de TDAH et présentant une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate jugée cliniquement insuffisante, la population cible est approchée par la population rejointe incidente, à savoir le nombre de patients pédiatriques de moins de 19 ans traités par méthylphénidate en 2024.

⁸⁸ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁸⁹ INSEE. Données démographiques au 1^{er} janvier 2024.

En 2024, selon les données Open Medic de l'Assurance Maladie⁹⁰, environ 147 125 patients pédiatriques âgés de moins de 19 ans ont reçu une prescription de méthylphénidate. Cependant, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera plus restreint car le méthylphénidate dispose de deux indications (TDAH et narcolepsie) et nous ne disposons pas de données permettant d'estimer la part des prescriptions pour chaque indication.

Dans les études cliniques réalisées chez l'adulte⁹¹, la proportion de patients en échec au méthylphénidate était de 21,3%. Par extrapolation à partir de ces données cliniques, environ 31 337 patients pédiatriques seraient en échec du méthylphénidate.

Ainsi, bien que la population cible ne puisse être estimée avec précision, celle-ci est estimée à environ 31 340 patients sur la base des données actuelles d'utilisation du méthylphénidate.

La population cible est estimée à environ 31 340 patients.

5.5.2 Chez l'adulte

La population cible de XURTA (lisdexamphétamine) correspond à l'ensemble des patients adultes traités dans le cadre d'une prise en charge globale d'un TDAH au moins modéré qui présentent des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.

En l'absence de données épidémiologiques françaises précises permettant de quantifier la proportion de patients adultes atteints de TDAH au moins modéré et présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance, la population cible est approchée par la population rejointe incidente, à savoir le nombre de patients adultes âgés de plus de 18 ans traités par méthylphénidate en 2024.

En 2024, selon les données Open Medic de l'Assurance Maladie⁹², environ 78 242 patients adultes âgés de plus de 18 ans ont reçu une prescription de méthylphénidate.

En raison d'un probable sous diagnostic des patients adultes pour lesquels un traitement de ce trouble est nécessaire, la population apparaît sous-estimée.

La population cible est estimée au minimum à 78 250 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La lisdexamphétamine relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements de XURTA

⁹⁰ Assurance Maladie. Open Medic : base complète sur les dépenses des médicaments – 2014 à 2024.

⁹¹ Huss M., Ginsberg Y., Tvedten T., et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Adv Ther. 2014;31(1):44-65.

⁹² Assurance Maladie. Open Medic : base complète sur les dépenses des médicaments – 2014 à 2024.

(lisdexamphétamine) 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.

→ **Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge dans le TDAH**

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

- les spécialités à base de lisdexamphétamine sont soumises à une prescription initiale annuelle réservée uniquement aux spécialistes et aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, en ville ou à l'hôpital,
- le renouvellement annuel de la prescription est également réservé à ces mêmes spécialistes tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.

La Commission rappelle également l'importance de maintenir les gardes fous et les modalités de prescription spécifiques de la lisdexamphétamine (notamment la prescription limitée à 28 jours) compte tenu :

- du risque important identifié de mésusage, d'abus et de détournement intentionnel avec ce médicament,
- des données d'efficacité de la lisdexamphétamine qui ont démontré l'intérêt de cette molécule sur les symptômes du TDAH uniquement à court terme,
- des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques et cérébrovasculaires de la lisdexamphétamine.

→ **Autres demandes**

En raison des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques et cérébrovasculaires, la Commission recommande une réévaluation du traitement 3 à 6 mois après l'instauration.

Aussi, compte-tenu du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes notamment en termes d'événements indésirables cardiovasculaires, et plus particulièrement des risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie inhérents à la classe médicamenteuse des amphétaminiques, la Commission recommande, en plus du contrôle de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à chaque ajustement posologique et au moins tous les 6 mois, une surveillance cardiologique spécialisée régulière avec réalisation d'une échographie cardiaque.