



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 NOVEMBRE 2021

méthylphénidate

RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Place de RITALINE LP (méthylphénidate) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

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

Le traitement doit être instauré, selon l'AMM :

- après un bilan pré-thérapeutique complet, au regard du profil de tolérance du méthylphénidate, avec une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. **Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires.** La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque renouvellement, soit tous les mois,

- sous la surveillance d'un spécialiste du TDAH chez l'adulte,

- à la dose la plus faible possible puis ajusté de façon progressive par pallier toutes les semaines.

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

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

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'instauration et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité versus placebo en situation d'instauration de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ sur la variation du score total de l'échelle ADHD (amélioration symptomatique) après 9 semaines (1^{er} co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 5,4 points (IC_{95%} [2,9 ; 7,8 p<0,0001) et 7,0 points (IC_{95%} [4,6 ; 9,4], p<0,0001), selon les doses de traitement, bien que le seuil de pertinence clinique soit incertain, ▪ sur la qualité de vie en termes de variation du score total de l'échelle SDS (amélioration fonctionnelle) à 9 semaines de traitement (2^{ème} co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 1,87 points (IC_{95%} [1,33 ; 4,39], p=0,0176 et 3,44 points (IC_{95%} [1,91 ; 4,97], p<0,0001), selon les doses de traitement par rapport au placebo, avec une quantité d'effet toutefois modeste, - de la démonstration d'une supériorité versus placebo sur le pourcentage d'échec en situation de poursuite du traitement pendant 6 mois versus le passage à un placebo (3^{ème} co-critère de jugement principal) avec une différence moyenne de 28,3% en faveur du méthylphénidate (OR=0,3 ; IC_{95%} [0,2 ; 0,4], p<0,0001). <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses, - du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, <p>la Commission considère que RITALINE LP (méthylphénidate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du TDAH chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.</p>
ISP	RITALINE LP (méthylphénidate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Un traitement pharmacologique par RITALINE LP (méthylphénidate) peut être instauré en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.</p> <p>Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et coordonnée entre les différents intervenants dans le traitement du TDAH, avec la poursuite des mesures psychologiques, éducatives et sociales concomitamment au traitement pharmacologique.</p> <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez l'adulte. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM</p>

ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

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

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

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

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

- une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque renouvellement, soit tous les mois,
- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué.

Concernant la posologie, le traitement par méthylphénidate chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 20 mg, sauf en cas de poids corporel < 70 kg où la dose quotidienne initiée sera de 10 mg. La posologie de RITALINE LP (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose de 10 à 20 mg. Le schéma posologique utilisé devra permettre d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne minimale efficace la plus faible. La posologie journalière maximale ne devra pas dépasser 80 mg et devra être utilisée de façon exceptionnelle.

Chez l'adulte, seule l'utilisation de RITALINE LP (méthylphénidate), gélule à libération prolongée, est autorisée, les autres formes pharmaceutiques (comprimé à libération immédiate) n'ayant pas l'AMM dans cette indication. Chez les patients de plus de 50 ans, une instauration de traitement ne sera justifiée que lorsque le TDAH induit un impact professionnel et familial majeur. Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Chez la femme enceinte, l'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que le retard d'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

La prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique :

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

- une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable,
- de s'associer à une prise en charge globale et coordonnée du patient.

S'agissant de la durée de traitement, l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées de façon systématique ; il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée, la balance bénéfice/risque à long terme du méthylphénidate n'ayant pas été évaluée de façon systématique. En cas d'utilisation du traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation régulière de l'utilité à long terme du traitement devra être effectuée en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an pour évaluer l'état du patient.

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphétaminique et est inscrit sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours.

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

La délivrance du méthylphénidate par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription initiale datant de moins d'un an. La prescription doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. Le méthylphénidate fait d'autre part partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 pour lesquels la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au médecin d'inscrire le nom du pharmacien en charge de la délivrance sur l'ordonnance, compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif.

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'instauration et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.

Population cible

La population cible de RITALINE LP (méthylphénidate) peut être estimée au minimum à 22 563 patients adultes par an.

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.

La spécialité RITALINE LP¹ (méthylphénidate) 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, a obtenu une AMM nationale dans le traitement du TDAH de l'adulte le 21 avril 2021².

► Rappel du contexte historique du méthylphénidate en France

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

Dès les années 2000, des cas d'usage détournés avec le méthylphénidate ont été constatés en France. Une première enquête nationale OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'un Abus Potentiel) conduite par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a montré l'existence d'un usage détourné principalement chez les sujets traités et leurs proches, ainsi que des sujets ayant un profil de développement potentiel d'addictions. Cette enquête a également mis en évidence une prescription hors AMM et un non-respect des conditions de prescription et de délivrance. Les propositions d'ajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate dans le RCP et l'uniformisation des RCP de toutes les spécialités à base de méthylphénidate ont reçu un avis favorable de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en novembre 2006.

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

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

De 2007 à 2009, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réévalué le profil de sécurité des médicaments à base de méthylphénidate, avec en conclusion un rapport bénéfice/risque qui reste favorable dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de 6 ans. Néanmoins, une nécessité d'obtenir des données de tolérance à long terme a été soulignée. A noter que le libellé d'indication dans le TDAH a également été harmonisé pour toutes les spécialités à base de méthylphénidate en mettant davantage en exergue le fait que le méthylphénidate soit indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

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

Le 3 octobre 2012, les spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, QUASYM LP, RITALINE LP, gélule et RITALINE 10 mg, comprimé) ont été réévaluées par la Commission de la

¹ La spécialité RITALINE LP (méthylphénidate), gélule à libération prolongée, dispose également d'une indication dans le traitement du TDAH dans le cadre d'une prise en charge globale chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

² A noter que la spécialité RITALINE (méthylphénidate) 10 mg, comprimé sécable à libération immédiate, ne dispose pas d'une AMM dans le traitement du TDAH de l'adulte et ne fait donc pas l'objet de la présente demande.

Transparence dans l'indication spécifique de TDAH chez l'enfant. En parallèle, la spécialité MEDIKINET (méthylphénidate) a été inscrite au remboursement. La Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités concernées restait important, mais a toutefois précisé les mesures correctives mentionnées dans l'AMM : « dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avérait insuffisante ».

En 2013, le 1^{er} rapport de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate est publié : ces nouvelles données n'ont pas identifié de nouveau risque et la balance bénéfique/risque reste positive. Un document d'information à destination des patients et de leur entourage a également été publié.

En 2017, le 2^{ème} rapport de l'ANSM a été publié, les nouvelles données n'ont pas identifié de nouveau risque.

► **Rappel de la réévaluation par la Commission des spécialités à base de méthylphénidate (avis du 24 juin 2020)³.**

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

02 INDICATIONS

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

Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale. »

03 POSOLOGIE

« **Posologie et adaptation posologique**

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

Chez l'enfant, l'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Chez l'adulte, l'adaptation posologique peut être débutée à la dose de 20 mg. Cependant, en cas de poids corporel inférieur à 70 kg, le médecin initiera le traitement à la dose de 10 mg.

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

[...]

Adulte

³ HAS. Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate du 24/06/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf

RITALINE LP doit être administrée par voie orale en une seule prise par jour, habituellement le matin. L'heure de la prise peut être adaptée en fonction des besoins du patient mais ne doit pas être trop tardive pour éviter les troubles du sommeil.

La dose doit être ajustée individuellement. Le schéma posologique devant être utilisé est celui qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne totale la plus faible.

La posologie journalière maximale ne doit pas dépasser 80 mg. Le traitement devra être administré à la dose minimale efficace après une titration progressive. La dose de 80 mg devra être utilisée de façon exceptionnelle.

Patients commençant un traitement par méthylphénidate (voir rubrique 5.1 du RCP) : la posologie de départ de RITALINE LP recommandée chez les patients qui ne sont pas déjà sous traitement par méthylphénidate est de 20 mg en une prise quotidienne. Elle sera réduite à 10 mg en cas de poids corporel inférieur à 70 kg. Chez l'adulte, la posologie de RITALINE LP sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose de 10 à 20 mg.

Patients passant d'un traitement par RITALINE dans l'enfance à un traitement à l'âge adulte : le traitement pourra être poursuivi à la même posologie journalière. Si le patient recevait précédemment un traitement par une forme à libération immédiate, le remplacement par une dose équivalente journalière de RITALINE LP devra être envisagé (voir ci-dessous paragraphe « Passage au traitement par RITALINE LP »).

Evaluation périodique du traitement du TDAH

Le traitement par RITALINE LP doit être interrompu périodiquement afin d'évaluer l'état du patient. Il est possible que l'amélioration de l'état du patient se poursuive après l'interruption temporaire ou permanente du traitement. Le traitement pourra être ré-administré si nécessaire afin de contrôler les symptômes.

Il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée. Chez l'enfant atteint de TDAH, le traitement peut généralement être interrompu pendant ou après la puberté.

Passage au traitement par RITALINE LP

RITALINE L.P., administrée en une dose unique, possède une biodisponibilité (ASC) comparable à celle de la même dose totale de RITALINE comprimé sécable administré bi quotidiennement (matin et midi).

La posologie recommandée de RITALINE LP doit être égale à la dose journalière totale de la forme à libération immédiate sans dépasser la dose totale de 60 mg chez l'enfant et de 80 mg chez l'adulte. Le choix de la dose de RITALINE L.P., gélule à libération prolongée se base sur le tableau d'équivalence suivant:

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

RITALINE L.P. ne doit pas être prise trop tard dans la matinée puisqu'elle peut être à l'origine de troubles du sommeil.

Si l'effet du médicament se dissipe trop tôt en fin d'après-midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et des difficultés d'endormissement peuvent réapparaître. Le recours à une faible dose de RITALINE à libération immédiate en fin de journée peut permettre de résoudre ces troubles. Dans ce cas, l'administration de deux doses quotidiennes de la forme à libération immédiate de méthylphénidate devra être considérée. Les avantages et les inconvénients de l'administration d'une faible dose le soir doivent être considérés pour faciliter l'endormissement. En cas d'ajout d'une forme à libération immédiate, la dose journalière totale ne devra pas dépasser 60 mg chez l'enfant et 80 mg chez l'adulte.

Le traitement ne devrait pas être poursuivi avec RITALINE L.P. si une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate devient nécessaire, sauf s'il est déjà connu que cette même dose supplémentaire était déjà nécessaire dans le cadre d'un traitement avec un comprimé à libération immédiate administré le matin et le midi.

Le traitement permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus petite dose quotidienne devrait être choisi.

Mode d'administration

RITALINE L.P. doit être administrée par voie orale en une seule prise par jour, le matin.

RITALINE L.P. peut être prise avec ou sans aliments. La gélule de RITALINE L.P. peut être avalée entière ou ouverte, pour faciliter la prise et son contenu mélangé avec un peu de nourriture (voir paragraphe "Facilité d'administration par ouverture de la gélule" du RCP).

Les gélules de RITALINE L.P. et leur contenu ne doivent être ni écrasés, ni broyés, ni divisés.

[...]

Durée d'administration

Utilisation prolongée (plus de 12 mois)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées effectuées chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée. Chez l'enfant présentant un TDAH, le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un patient atteint de TDAH, il conviendra de ré-évaluer régulièrement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état du patient (de préférence pendant les vacances scolaires pour les enfants). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement

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

04 BESOIN MEDICAL

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental fréquent, affectant 2 à 4% des adultes⁴. On estime que 65% des TDAH découverts dans l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte⁵. Un premier diagnostic à l'âge adulte peut éventuellement survenir. Dans ce cas, un TDAH était présent dès l'enfance, mais non identifié ou bien compensé.

Le TDAH chez l'adulte s'associe très souvent à des comorbidités. On estime que 50% à 85% des adultes ont au moins une comorbidité associée et 33% en ont deux ou plus^{5,6}. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont les troubles anxieux, les troubles dépressifs, les troubles de l'humeur, les troubles de la personnalité, les troubles addictifs, comportementaux et liés à l'usage

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

de substances et les troubles du sommeil. Le retentissement fonctionnel du TDAH peut être important, par les conséquences académiques, professionnelles, sociales, familiales, ou liées aux comorbidités.

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

On distingue ainsi trois sous-types cliniques :

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

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

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

Les critères diagnostiques communément utilisés sont ceux du DSM-V (ou ceux de l'ICD) et portent sur⁷:

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

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

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

L'évaluation clinique comporte 3 étapes⁴. Premièrement, un interrogatoire rétrospectif des symptômes de TDAH dans l'enfance, avant l'âge de 12 ans, idéalement en présence d'un membre de l'entourage et en s'appuyant sur les bulletins scolaires. Ensuite, la présence de symptômes du

⁷ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016.
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation 10/42
Avis version définitive

TDAH au cours des 6 derniers mois est recherchée pour porter le diagnostic positif du TDAH et sa présentation clinique. Une attention est portée sur l'appréciation de la sévérité des symptômes cardinaux et associés, et du degré du retentissement fonctionnel. Enfin, une évaluation des pathologies médicales et psychiatriques associées au TDAH, en vue d'évaluer les diagnostics différentiels possibles et d'établir un plan de prise en charge globale.

Un consensus d'experts européen⁸ (2019) sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été récemment actualisé. La prise en charge proposée doit être multimodale et multidisciplinaire et repose en première intention sur des mesures correctives non médicamenteuses pouvant être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate. La présence de comorbidités sera à considérer dans la prise en charge globale de l'adulte.

Chez l'adulte, seules les spécialités CONCERTA LP⁹ (méthylphénidate) et MEDIKINET⁹ (méthylphénidate) disposent d'une AMM en poursuite de traitement du TDAH chez l'adulte uniquement. Aucune spécialité ne dispose à ce jour d'une AMM en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans l'indication du traitement du TDAH de 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. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces, mieux tolérées et améliorant la qualité de vie des patients.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RITALINE LP (méthylphénidate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans le traitement du TDAH pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence 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.

05.1 Médicaments

Aucun traitement médicamenteux ne dispose à ce jour d'une AMM en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte. Cependant, la poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence est autorisée à ce jour chez les patients adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte pour les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate), avec une nécessité de réévaluation régulière.

⁸ Kooji J.J.S., Bijlenga D., Salerno L., et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2018;56:14-34.

⁹ Cf. rubrique « 4.2. Posologie et mode d'administration » du RCP des spécialités CONCERTA LP et MEDIKINET. Disponibles sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60756917&typedoc=R&ref=R0360525.htm> et <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63000533&typedoc=R&ref=R0365985.htm> (consultés en ligne le 22/09/2021).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge du TDAH chez l'adulte doit être multimodale et globale. Elle repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses comportant des mesures psychologiques, éducatives et sociales : psychoéducation, thérapies cognitivo-comportementales ou mesures adaptatives, qui peuvent être associées à un traitement médicamenteux si cela est nécessaire en seconde intention⁸.

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

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent de la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) pour l'instauration du traitement chez l'adulte ayant un TDAH pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence 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. Néanmoins, les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate) constituent des comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) pour la poursuite du traitement chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte, avec une nécessité de réévaluation régulière.

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (absence d'AMM pour l'indication)	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Espagne	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Italie	Non (absence de demande de prise en charge)	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Il s'agit d'évaluations réalisées par la Commission chez les enfants de plus de 6 ans uniquement.

Date de l'avis	14 janvier 2004 Inscription RITALINE LP 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule (B/30)
Indication	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (THADA) de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge.
SMR	Important.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prescription s'adresse aux enfants en début de scolarité pour lesquels les seules mesures psychologiques, éducatives et familiales s'avèrent insuffisantes, dès lors que la chronicité et la sévérité des symptômes justifient le traitement médicamenteux.</p> <p>Il est fortement recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de faire suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et l'adéquation de la posologie, - d'arrêter le traitement pendant les week-ends et la période des vacances, <p>Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient.</p>
ASMR	<p>Les données fournies dans le dossier ne permettent d'accorder à la spécialité RITALINE® LP qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate.</p> <p>Les conséquences de cette commodité d'emploi en termes de prise en charge et de bénéfice clinique sont moins assurées que celles de CONCERTA® LP, notamment pour ce qui concerne l'effet au-delà de la 8^{ème} heure.</p>

Date de l'avis	04 janvier 2012 Inscription RITALINE LP 10 mg, gélule (B/28)
Indication	Prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.
SMR	Important.
ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) .

Date de l'avis	03 octobre 2012 Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et renouvellement d'inscription RITALINE 10 mg, comprimé (B/30) et RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule (B/28)
Indication	Prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
SMR	Important dans les 2 indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.</p> <p>Le méthylphénidate conserve une place en seconde intention dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.</p>

Date de l'avis	12 décembre 2018 Renouvellement de l'inscription RITALINE 10 mg (B/30), comprimé et RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule (B/28)
Indication	Prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
SMR	Important dans les 2 indications de l'AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	Le méthylphénidate est une option thérapeutique de deuxième ligne dans la prise en charge du TDAH indiquée lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le méthylphénidate conserve une place en seconde intention dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Date de l'avis	24 juin 2020 Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate : RITALINE 10 mg, comprimé (B/30) et RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule (B/28)
Indication	Prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
SMR	Important dans les 2 indications de l'AMM.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de RITALINE LP (méthylphénidate) repose sur 2 études cliniques de phase IIIb, réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 60 ans atteints de TDAH ayant débuté durant l'enfance :

- une étude principale (étude CRIT124D2302) de 40 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.1.2.1 Etude principale de phase IIIb versus placebo » du présent avis),
- une étude d'extension (étude CRIT124D2302E1) de 26 semaines, multicentrique, en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer la sécurité d'emploi à 6 mois de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.3.1.2. Nouvelles données de tolérance chez l'adulte fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication » du présent avis).

08.1 Efficacité

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

Lors des réévaluations des spécialités à base de méthylphénidate du 03 octobre 2012¹⁰ et du 24 juin 2020³, les données d'efficacité ont reposé sur les résultats d'une méta-analyse réalisée par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2009¹¹, de l'étude « Multimodal Treatment for ADHD » (MTA)¹² randomisée menée aux Etats-Unis chez 579 enfants atteints de

¹⁰ HAS. Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate du 03/10/2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate_reeval_annexe.pdf

¹¹ National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. Leicester and London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009.

¹² MTA Co-operative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry. 1999; 56: 1073–1086.

TDAH, et de 3 méta-analyses dont une issue de la Cochrane Collaboration¹³, et deux d'essais comparatifs randomisés^{14,15}.

► Méta-analyse du NICE, 2009¹¹

En 2009, le NICE a effectué une revue des données comparant l'efficacité du méthylphénidate par rapport au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant. Quatorze études (1 660 enfants) comparant l'effet du méthylphénidate au placebo (13 études) ou à l'absence de traitement psychostimulant (1 étude) chez des enfants de plus de 5 ans atteints de TDAH ont été incluses. La durée de suivi des études était comprise entre 3 semaines et 3 mois. Les critères d'évaluation du TDAH étaient l'amélioration des symptômes du TDAH, les troubles du comportement, l'amélioration clinique globale. De façon générale, il a été observé une diminution plus importante des symptômes du TDAH, des troubles du comportement et de l'amélioration clinique globale avec le méthylphénidate par rapport au placebo. Cependant, la grande diversité des échelles utilisées a rendu l'interprétation des résultats difficile.

L'efficacité du méthylphénidate par rapport au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale) a également été comparée. Sept études incluant 544 enfants âgés de 5 et 12 ans atteints de TDAH ont été prises en compte. La durée des études était comprise entre 8 semaines et 2 ans. L'efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul a été comparable sur les symptômes du TDAH, l'état émotionnel et l'efficacité personnelle (« *self efficacy* »). Une différence en faveur du traitement combiné a été observée sur l'évaluation par les parents du trouble du comportement à la fin du traitement (3 études ; n = 378 ; standardised mean difference [SMD] - 0,21 ; IC_{95%} [-0,41 ; - 0,01]). »

► Etude MTA, 1999¹²

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

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

Les critères d'évaluation étaient les symptômes du TDAH, les comportements oppositionnels ou agressifs, la détérioration fonctionnelle générale, l'anxiété et la dépression, les aptitudes sociales appréciées par l'enseignant, la relation parent-enfant et les performances de lecture. La dose optimale de méthylphénidate était recherchée sur une période de 28 jours. Les enfants recevaient en double aveugle selon un ordre aléatoire quatre doses de méthylphénidate (5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg) ou un placebo. La dose de méthylphénidate pour la suite de l'étude était définie après évaluation de la réponse aux quatre doses de méthylphénidate et au placebo par les parents et les enseignants. Lorsque le méthylphénidate n'était pas jugé satisfaisant, d'autres traitements pharmacologiques étaient testés en ouvert (dextroamphétamine, permoline, imipramine). Cette phase de titration s'est déroulée avec succès pour 256 des 289 enfants traités pharmacologiquement (144 dans le groupe traitement pharmacologique seul et 145 dans le groupe traitement combiné). Parmi eux, 198 ont été traités par méthylphénidate, 26 par la dextroamphétamine et 32 par placebo en raison de la réponse satisfaisante au placebo. Après la clôture de l'étude initiale de 14 mois, les familles avaient le choix du traitement qu'elles désiraient poursuivre. Des données observationnelles ont été recueillies à 24 mois, 36 mois et 8 ans.

¹³ Storebø O.J., et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Issue 11. Art. No.: CD009885.

¹⁴ Cortese S., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5:727-38.

¹⁵ Catalá-López F., et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One. 2017;12 :e0180355.

A 14 mois, une diminution des symptômes a été observée dans les quatre groupes de traitement. Cependant, le traitement par méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, a été plus efficace sur les principaux symptômes de TDAH que les prestations habituelles de soin ou la thérapie comportementale. Le traitement combiné a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture). Il n'a été pas observé de différence d'efficacité entre le groupe traité par méthylphénidate seul et le groupe recevant le traitement combiné (méthylphénidate + thérapie comportementale).

Les données observationnelles issues de l'étude MTA représentent une source d'information importante sur l'évolution d'enfants atteints de TDAH dans l'enfance. L'évolution des groupes de traitement a été comparée à 24 mois, 36 mois et 8 ans. Cette comparaison est basée sur les traitements attribués au moment de la randomisation et ne tient pas compte du traitement suivi par les enfants à l'issue de la phase initiale de 14 mois. A 24 mois, 540 (93 %) enfants ont été évalués et il a été observé une persistance de la supériorité du traitement pharmacologique associé ou non à une thérapie comportementale par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sur les symptômes du TDAH. A 36 mois, 485 (84 %) enfants de 10 à 13 ans ont été évalués. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les quatre groupes. A 8 ans, 436 (75 %) enfants et adolescents ont été évalués. De même que lors de l'analyse à 36 mois, il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur les variables analysées, notamment les résultats scolaires, les cas de détention policière et les hospitalisations psychiatriques.

► Méta-analyses de 2015, 2017 et 2018¹³⁻¹⁵

Les nouvelles données issues de ces 3 méta-analyses ont présenté des résultats de faible niveau de preuve. Les résultats observés ont été cohérents avec l'efficacité déjà établie depuis plusieurs années du méthylphénidate, par rapport au placebo, sur l'amélioration des symptômes du TDAH (signes d'hyperactivité, inattention et impulsivité) chez les enfants et adolescents d'âge scolaire à court terme, ces résultats ayant principalement porté sur des études de durées de suivi courtes (< 6 mois). Il n'existe aucune donnée probante sur l'amélioration de la réussite scolaire avec le méthylphénidate.

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

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

La demande d'extension d'indication de RITALINE LP (méthylphénidate) repose sur 2 études cliniques de phase IIIb, réalisées chez des patients adultes atteints de TDAH ayant débuté durant l'enfance :

- une étude principale (étude CRIT124D2302) de 40 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.1.2.1 Etude principale de phase IIIb versus placebo » du présent avis),
- une étude de suivi (étude CRIT124D2302E1) de 26 semaines, multicentrique, en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer la sécurité d'emploi à 6 mois de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.3.1.2. Nouvelles données de tolérance chez l'adulte fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication » du présent avis).

8.1.2.1 Etude principale de phase IIIb versus placebo

Référence	Etude CRIT124D2302
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01259492
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de RITALINE LP (méthylphénidate) chez l'adulte atteint de TDAH ayant débuté durant l'enfance.

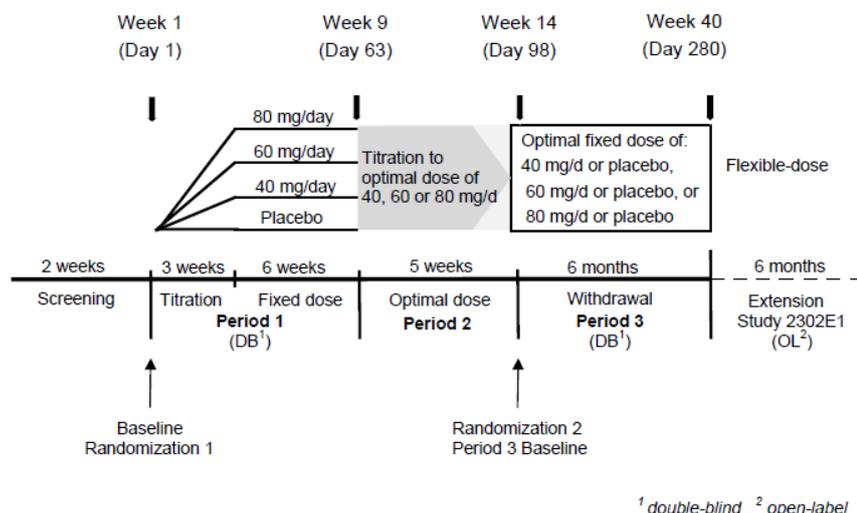
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient inclus – dernière visite du dernier patient inclus) : 24/11/2010 – 07/08/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 07/11/2012 Etude conduite dans 67 centres dans 9 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme adulte âgé(e) de 18 à 60 ans, - Diagnostic de TDAH de tous type, avec des symptômes ayant débuté durant l'enfance, selon les critères diagnostiques du DSM-IV, - Score total de l'échelle d'évaluation ADHD¹⁶ du DSM-IV \geq 30 lors des visites de sélection et initiale de l'étude (visites 1 et 2), - Femme en âge de procréer ayant recours à une méthode de contraception.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - IMC $<$ 18,5 kg/m² ou $>$ 35 kg/m², - Amélioration \geq 30% du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV au moment de la visite initiale (semaine 1) par rapport à celui obtenu lors de la visite de sélection (visite 1), - Antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à tout autre substance au cours des 6 derniers mois, - Antécédents de crise épileptique ou de prise d'un traitement antiépileptique, - Troubles psychiatriques (anxiété, tension, agitation, comportement agressif, symptômes psychotiques, tendances suicidaires) nécessitant un traitement médicamenteux ou qui pourraient interférer avec la participation à l'étude et/ou les évaluations de l'étude, selon l'investigateur, - Troubles cardio-vasculaires (hypertension sévère, angine de poitrine, artériopathie oblitérante, insuffisance cardiaque, cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies potentiellement mortelles et canalopathies) ou cérébrovasculaires (anévrisme cérébral, anomalies vasculaires y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral), - Diagnostic de glaucome, hyperthyroïdisme ou phéochromocytome, - Diagnostic ou antécédents familiaux de syndrome de la Tourette, - Antécédents d'hypersensibilité à un traitement médicamenteux de classe thérapeutique similaire, - Patient suivant une thérapie comportementale ou psychologique dans le cadre d'une prise en charge du TDAH au moins un mois avant la visite de sélection (visite 1) - Patient ayant initié une thérapie comportementale ou psychologique pour un motif autre que le TDAH au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (visite 1), - Prise de traitement psychotrope (incluant des psychostimulants tels que le méthylphénidate, une semaine avant la visite de sélection), - Patient ayant des antécédents de faible réponse ou d'intolérance aux médicaments stimulants, dont le méthylphénidate, selon l'investigateur, - Femme enceinte ou allaitante.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du consentement, - Grossesse, - Événements indésirables intolérables, considérés comme liés au traitement de l'étude, - Développement d'une pathologie incluse dans les critères d'exclusion, - Toute déviation au protocole pouvant entraîner un risque pour la sécurité du patient, - Utilisation de traitements interdits, - Echec du traitement à la fin de la période 2 (semaine 14), définie par une absence d'amélioration d'au moins 30% du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV à la semaine 14 par rapport à la visite initiale (semaine 1), - Absence d'efficacité thérapeutique au cours de la période 3, soit une aggravation \geq 30% du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV par rapport au

¹⁶ L'échelle *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD) du DSM-IV est un outil d'évaluation du comportement de 18 items (ou symptômes) basé sur les critères diagnostiques du DSM-IV. Elle est spécifique du TDAH et permet une quantification de l'intensité du trouble. 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. Plus le score total est élevé, plus le TDAH est considéré comme significatif.

score de la visite initiale de la période 3 (semaine 14) ET moins de 30% d'amélioration restante du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV depuis la visite initiale de la période 1 (semaine 1),

- Incapacité à tolérer les schémas posologiques du protocole.

Schéma de l'étude



L'étude est composée d'une période de pré-randomisation de 2 semaines puis de 3 périodes de traitement d'une durée totale de 40 semaines :

- **Période 1 (semaines 1 à 9)** : 9 semaines de traitement en double aveugle, dont une période de titration de 3 semaines et une période de traitement de 6 semaines à dose fixe quotidienne de 40, 60 ou 80 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) ou de placebo, afin de confirmer la dose efficace de RITALINE LP (méthylphénidate).
- **Période 2 (semaines 10 à 14)** : nouvelle période de titration de 5 semaines pour obtenir la dose optimale de RITALINE LP (40, 60 ou 80 mg de méthylphénidate) par jour).
- **Période 3 (semaines 15 à 40)** : 6 mois de traitement en double aveugle pour évaluer l'efficacité de la RITALINE LP (méthylphénidate).

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1:1 pour recevoir une dose quotidienne de 40 mg, 60 mg, ou 80 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) ou une dose de placebo au cours des 3 périodes (pas de placebo durant la période 2).

A l'issue de la dernière visite de la période 2 (semaine 14), les patients répondeurs définis par tous les patients ayant une amélioration supérieure ou égale à 30% du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV à la semaine 14 par rapport à la visite initiale (semaine 1) ont été de nouveau randomisés selon un ratio 3:1 pour recevoir une dose optimale de 40 mg, 60 mg, ou 80 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) ou de placebo. Les patients non répondeurs ont été exclus de l'étude principale.

Période 1 (semaines 1 à 9) :

- Groupe traitement : instauration à 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) par jour pendant 1 semaine, puis augmentation hebdomadaire par palier de 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) jusqu'à la dose de traitement assignée (RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg) jusqu'à la 3^{ème} semaine. Après cette période de titration, dose assignée pendant 6 semaines.
- Groupe placebo : placebo pendant 9 semaines.

Bras de traitement	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaines 5 à 9
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
RITALINE LP 40 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg

RITALINE LP 60 mg	20 mg	40 mg	60 mg	60 mg	60 mg
RITALINE LP 80 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	80 mg

Période 2 (semaines 10 à 14) :

Le traitement de tous les patients, y compris celui des patients inclus dans le groupe placebo lors de la période 1, est de nouveau titré : instauration à 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) par jour, puis augmentation hebdomadaire par palier de 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) jusqu'à la dose optimale de traitement (RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg).

Tous les bras de traitement	Semaine 10	Semaine 11	Semaine 12	Semaine 13	Semaine 14
RITALINE LP	20 mg	40 mg	40 ou 60 mg	40, 60 ou 80 mg	40, 60 ou 80 mg

Si le patient est répondeur¹⁷ à la semaine 14 : poursuite de l'étude principale.

Si le patient est non-répondeur à la semaine 14 : exclusion de l'étude principale.

Période 3 (semaine 15 à 40) :

Les patients répondeurs à la semaine 14 ont été de nouveau randomisés selon un ratio 3:1 pour recevoir une dose optimale quotidienne de 40 mg, 60 mg, ou 80 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) ou une dose quotidienne de placebo.

Bras de traitement	Semaines 15 à 40
RITALINE LP 40 mg	40 mg ou placebo
RITALINE LP 60 mg	60 mg ou placebo
RITALINE LP 80 mg	80 mg ou placebo

Au cours de la période 3, les patients remplissant les 2 critères suivants ont été exclus de l'étude principale et inclus dans l'étude d'extension (CRIT124D2302E1) :

- Aggravation \geq 30% du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV par rapport au score de la visite initiale de la période 3 (semaine 14),
- ET amélioration restante du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV $<$ 30% depuis la visite initiale de la période 1 (semaine 1).

Tous traitements concomitants (médicamenteux ou non) devaient être notifiés par les patients ou leur entourage afin d'être enregistrés dans le cadre de l'essai clinique.

Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux hiérarchisés ont été les suivants :

- Critère 1 : Variation du score total de l'échelle ADHD DSM-IV à la fin de la période 1 (semaine 9) par rapport à la visite initiale (semaine 1),
- Critère 2 : Variation du score total de l'échelle *Sheehan Disability Scale*¹⁸ (SDS) à la fin de la période 1 (semaine 9) par rapport à la visite initiale (semaine 1),

¹⁷ Les patients répondeurs ont été définis par tous les patients ayant une amélioration supérieure ou égale à 30% du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV à la semaine 14 par rapport à la visite initiale (semaine 1). Les patients non répondeurs étaient exclus de l'étude principale.

¹⁸ L'échelle *Sheehan Disability Scale* (SDS) mesure l'invalidité du patient au niveau professionnel, familial et social. Elle comporte 3 items évaluant 3 composantes (professionnelle, familiale et sociale) de 0 à 10. Le score total, obtenu par la somme des scores des 3 composantes, est compris entre 0 (absence d'impact) et 30 (impact le plus sévère). Un score total \leq 12 est considéré comme une réponse et \leq 6 comme une rémission.

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Critère 3</u> : Pourcentage d'échec au traitement à la fin de période 3 (semaine 40), défini par une aggravation $\geq 30\%$ du score total de l'échelle d'évaluation ADHD DSM-IV par rapport au score de la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et moins de 30% d'amélioration restante du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV depuis la visite initiale (semaine 1). Les critères ont été analysés dans la population FAS P1 ou P3. 							
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u> Proportion de patients présentant une amélioration clinique sur l'échelle <i>Clinical Global Impression – Improvement Scale</i>¹⁹ (CGI-I) à la fin de la période 1 (semaine 9), définie par un score de 1 (très nette amélioration) ou 2 (nette amélioration).</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score total et des sous-scores d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité de l'échelle ADHD DSM-IV de la visite initiale (semaine 1) à la fin des périodes 1 (semaine 9) ou 3 (semaine 14), - Variation du score total et des sous-scores professionnel, social et familial de l'échelle SDS de la visite initiale (semaine 1) à la fin des périodes 1 (semaine 9) ou 3 (semaine 14), - Proportion de patients dans chaque niveau lors des visites finales de chaque période selon l'échelle CGI-I, - Proportion de patients avec une amélioration à la fin des périodes 1 et 3 (semaines 9 et 14) par rapport à la visite initiale (semaine 1) selon l'échelle <i>Clinical Global Impression-Severity Scale</i>²⁰ (CGI-S), - Variation du score total de l'observateur et des sous-scores inattention/trouble de la mémoire, hyperactivité/agitation, impulsivité/labilité émotionnelle et des problèmes d'image de soi à la fin des périodes 1 et 3 (semaines 9 et 14) par rapport à la visite initiale (semaine 1) selon l'échelle <i>Conners' Adult ADHD Rating Scale</i>²¹ (CAARS), - Variation du score total et des sous-scores d'inattention et d'hyperactivité à la fin des périodes 1 et 3 (semaines 9 et 14) par rapport à la visite initiale (semaine 1) selon l'échelle <i>Adult Self-Report Scale</i>²² (ASRS). <p>Les critères ont été analysés dans la population FAS.</p>							
<p>Taille de l'échantillon</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Variation du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV à la fin de la période 1 (semaine 9)</u> : pour détecter une différence significative avec une taille d'effet de 0,5 (variabilité estimée obtenue dans l'étude CRIT124E2302), à un risque alpha bilatéral de 0,0167 et à la puissance de 96%, une taille d'échantillon de 140 patients par groupe de traitement est nécessaire. - <u>Variation du score total de l'échelle SDS à la fin de la période 1 (semaine 9)</u> : Une différence significative par rapport au placebo doit se situer dans l'intervalle 2,5-3 points, avec un écart type situé dans l'intervalle 4-8. Le tableau ci-dessous montre la puissance de cette différence avec un risque alpha bilatéral de 0,0167 et avec une taille d'échantillon de 140 patients par groupe de traitement. <table border="1" data-bbox="448 1473 1433 1507"> <tr> <td>Différence cliniquement pertinente</td> <td>2,5</td> <td>3</td> <td>2,5</td> <td>3</td> <td>2,5</td> <td>3</td> </tr> </table>	Différence cliniquement pertinente	2,5	3	2,5	3	2,5	3
Différence cliniquement pertinente	2,5	3	2,5	3	2,5	3		

¹⁹ L'échelle *Clinical Global Impression – Improvement Scale* (CGI-I) est un outil d'évaluation utilisé par le clinicien mesurant l'évolution générale de la maladie après prescription d'un traitement ou son arrêt par rapport à une évaluation initiale. Elle consiste en 7 scores allant de 1 (très nette amélioration) à 7 (très nette dégradation).

²⁰ L'échelle *Clinical Global Impression-Severity Scale* (CGI-S) est un outil d'évaluation utilisé par le clinicien mesurant la sévérité de l'état actuel du patient, en prenant en compte la symptomatologie, le comportement et l'impact fonctionnel du trouble. Elle consiste en 7 notes, qui vont de 1 (normal, pas malade du tout) à 7 (parmi les patients les plus sévèrement malades).

²¹ L'échelle *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) est un outil d'évaluation des symptômes et comportements du TDAH chez l'adulte. Elle consiste en 26 items et 6 sous-échelles (ex inattention/problème de mémoire, hyperactivité/ impatience; impulsivité/labilité émotionnelle et problèmes avec l'estime de soi etc). Elle est utilisée par un observateur fixe (famille, collègue, ami, etc). L'observateur enregistre la fréquence de chaque symptôme durant la semaine passée.

²² L'échelle *Adult Self-Report Scale* (ASRS) est une échelle d'auto-évaluation désignée pour mesurer les symptômes du TDAH chez l'adulte. Les 18 items reflètent les critères de diagnostic du DSM IV et sont notés de 0 (jamais) à 4 (très fréquent).

Ecart-type	7	7	6	6	5	5
Puissance	71%	88%	86%	96%	96%	>99%

A la période 1, en assumant un taux d'abandon de 20%, un total de 700 patients randomisés est nécessaire.

A la période 2, en assumant un taux de répondeurs de 80% et un taux d'abandon de 15%, environ 380 patients sont randomisés de nouveau selon le ratio 3:1.

A la période 3, en assumant un taux d'abandon de 40%, environ 230 patients complètent les 6 mois de traitement.

Cette taille d'échantillon de 700 patients permettrait de détecter une différence du taux d'échec de traitement de 30% entre les groupes de traitement RITALINE LP (méthylphénidate) et placebo, à la puissance de 89% et au risque alpha bilatéral de 0,0083.

Analyse des critères de jugement

L'analyse a été hiérarchisée à l'aide d'une procédure de type *gate-keeping*²³ afin de gérer la multiplicité des tests sur les 3 critères de jugement (critères 1 à 3) et le critère de jugement secondaire, en testant 10 hypothèses nulles.

La séquence de hiérarchisation était la suivante : les critères 1 et 2 avaient une importance égale suivis du critère 3 puis, du critère de jugement secondaire. L'hypothèse nulle du critère 3 ne pouvait être testée que si une des hypothèses nulles des critères 1 et 2 étaient rejetées, etc.

La variation du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV a été analysée à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance ANCOVA, incluant comme facteurs le groupe de traitement et le centre et comme covariable le score total de l'échelle ADHD du DSM-IV à la visite initiale (semaine 1). L'analyse a été réalisée sur la population FAS P1.

La variation du score total de l'échelle SDS a été analysée à l'aide du même modèle d'analyse de la covariance ANCOVA, incluant comme facteurs le groupe de traitement et le centre et comme covariable le score total SDS à la visite initiale (semaine 1). L'analyse a été réalisée sur la population FAS P1.

Le pourcentage d'échec au traitement a été analysé à l'aide d'une analyse de régression logistique, incluant le traitement comme facteur et le score total de l'échelle ADHD du DSM-IV aux visites initiales 1 (pré-randomisation) et 2 (semaine 1) comme variable. Pour les patients ayant arrêté l'étude prématurément, des statuts d'échec manquant et de score ADHD du DSM-IV manquant ont été attribués. Tout score ADHD du DSM-IV manquant était imputé selon l'approche de « Multiple Imputation » et des réponses dichotomiques (échec/absence d'échec) ont été créées selon la définition d'échec au traitement. L'analyse a été réalisée sur la population FAS P3.

La proportion de patients avec une amélioration clinique de l'échelle CGI-I a été analysée à l'aide d'un modèle de régression logistique, incluant comme facteur le traitement et comme covariable la visite initiale (semaine 1). Le même modèle de régression logistique a été appliqué pour l'échelle CGI-S.

Le même modèle d'analyse de la covariance ANCOVA a été utilisé pour les échelles CAARS et ASRS.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour les périodes 1 et 3 sur les 3 critères de jugement principaux.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été réalisées uniquement au cours des périodes 1 et 3 en population Full Set Analysis pour les périodes 1 (FAS P1) et 3 (FAS P3), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu une dose de traitement de l'étude au cours de la période 1 ou 3, respectivement.

Une analyse supplémentaire des critères de jugement principaux d'efficacité a été réalisée en population Per Protocol pour les périodes 1 (PPS P1) et 3 (PPS P3), définie par l'ensemble des patients FAS P1 ou FAS P3 en excluant ceux avec une déviation majeure au protocole susceptible d'affecter l'évaluation de l'efficacité au cours des périodes 1 ou 3, respectivement.

Aucune analyse inférentielle n'était prévue pour la période 2.

Méthode d'analyse des résultats

²³ Bretz F. et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009;28(4):586-604.

Les analyses de tolérance ont été réalisées pour chaque période en population d'analyse de la tolérance, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude durant la période concernée.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 (20/12/2010) : modification des critères d'exclusion (précision des contre-indications au cours du traitement et augmentation de l'IMC) et autorisation d'entrée dans l'étude d'extension pour les patients en échec de traitement qui arrêtent l'étude principale.

Amendement 2 (05/07/2011) : ajout d'un critère d'exclusion (pathologies cérébrovasculaires) et précision d'un critère d'inclusion (méthodes contraceptives).

Amendement 3 (11/10/2011) : modification des critères d'arrêt de la période 3 relatifs à l'absence d'effet thérapeutique avec ajout du critère d'amélioration restante du score total de l'échelle d'évaluation ADHD du DSM-IV < 30% depuis la visite initiale de la période 1 (semaine 1), en plus du critère d'aggravation ≥ 30% du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV par rapport au score de la visite initiale de la période 3 (semaine 14).

Amendement 4 (28/03/2012) : modification de la définition d'échec au traitement et de l'analyse statistique.

Résultats :

Effectifs

Au total, 863 patients ont été inclus dans l'étude principale et 725 patients ont été randomisés (ratio 1:1:1:1) lors de la période 1. Parmi eux, 83,2% (603/725) ont terminé la période 1 et 80,6% (584/725) ont intégré la période 2. Un total de 92,0% (537/584) des patients a terminé la période 2. Plus de 67,4% (489/725) ont répondu au traitement et ont été de nouveau randomisés (ratio 3:1) pour intégrer la période 3. Parmi eux, 48,1% (235/489) patients ont terminé la période 3.

Les populations d'analyse sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Populations d'analyse de l'étude principale (CRIT124D2302)

n (%)	Période 1 (P1)	Période 2 (P2)	Période 3 (P3)
Randomisée	725 (100,0)	-	489 (100,0)
Full Set Analysis (FAS)	700 (96,6)	563 (77,7)	467 (95,5)
Per Protocol (PPS)	678 (93,5)	-	443 (90,6)
Tolérance	722 (99,6)	580 (80,0)	482 (98,6)

Au cours de la période 1, 34 (12,5%) patients ont présenté une déviation majeure au protocole les excluant de l'analyse PPS P1. Pour la période 3, 8 (2,2%) patients ont présenté une déviation majeure au protocole les excluant de l'analyse PPS P3

Les déviations majeures au protocole rapportées au cours de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Résumé des déviations majeures au protocole durant l'étude principale (CRIT124D2302)

n (%)	Période 1	Période 2	Période 3
Non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques (ICH-GCP)	22 (3,0)	-	-
Score total ADHD DSM-IV < 30			
à la visite de sélection (visite 1)	5 (0,7)	-	-
à la visite initiale (semaine 1)	3 (0,4)	-	-
Utilisation par du personnel non formé d'échelles d'évaluation	6 (0,8)	-	-
Utilisation de stimulants	3 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,2)
Mauvais traitement d'étude administré	6 (0,8)	8 (1,1)	7 (1,4)
Randomisation incorrecte à la période 3	-	1 (0,1)	-
Dispensation du traitement d'étude non conforme au protocole	-	1 (0,1)	-

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Période 1 :

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion de la période 1 étaient comparables entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 35,4 ± 11,38 ans (médiane : 35,0 ans) avec 37,8% (287/725) des patients âgés de 18 à 30 ans. La majorité des patients étaient des hommes (54,5%, 395/725) non-fumeurs (68,7%, 498/725). Le poids moyen était de 77,0 ± 15,42 kg. Les patients précédemment traités par méthylphénidate étaient au nombre de 13/542 (2,4%) dans le groupe traitement contre 3/180 (1,7%) dans le groupe placebo.

Les différents scores étaient homogènes entre les groupes et sont détaillés dans le tableau ci-dessous. La majorité des patients de chaque groupe présentait un score CGI-S égal à 5 à l'inclusion (maladie marquée), sur une échelle allant de 1 (normal, pas malade du tout) à 7 (parmi les patients les plus sévèrement malades).

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients de la période 1 (population randomisée – période 1)

	Groupe RITALINE LP			Groupe placebo (N=181)	Total (N=725)
	40 mg (N=181)	60 mg (N=182)	80 mg (N=181)		
Age, ans					
Moyenne (ET)	35,1 (11,37)	34,8 (10,79)	34,9 (11,13)	36,8 (12,15)	35,4 (11,38)
Sexe, n (%)					
Homme	94 (51,9)	105 (57,7)	95 (52,5)	101 (55,8)	395 (54,5)
Poids, kg					
Moyenne (ET)	76,5 (15,35)	77,1 (14,92)	76,8 (14,82)	77,8 (16,64)	77,0 (15,42)
IMC, kg/m²					
Moyenne (ET)	25,5 (3,55)	25,5 (4,08)	25,4 (3,80)	25,9 (4,12)	25,6 (3,89)
Score total des différentes échelles d'évaluation					
Moyenne (ET)					
ADHD DSM-IV	39,6 (6,10)	39,1 (5,64)	39,3 (5,55)	39,0 (5,85)	39,2 (5,78)
SDS	20,7 (5,77)	19,4 (6,14)	19,7 (5,89)	19,9 (5,16)	19,9 (5,76)
CAARS	48,0 (13,18)	46,1 (13,02)	46,7 (12,50)	45,9 (12,33)	46,7 (12,76)
ASRS	52,7 (9,98)	51,3 (9,67)	52,4 (9,01)	51,7 (9,56)	52,0 (9,56)
n (%)					
CGI-S (scores 1 à 2) (%)	1 (0,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (0,6)

Période 3 :

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion de la période 3 étaient comparables entre les groupes de traitement et avec celles des patients de la période 1. L'âge moyen des patients était de 35,8 ± 11,44 ans (médiane : 37,0 ans) avec 37,8% (185/489) des patients âgés de 18 à 30 ans. Les patients étaient le plus souvent des hommes (55,8%, 273/489) non-fumeurs (70,1%, 343/489).

La majorité des patients de chaque groupe présentait un score CGI-S compris entre 1 (normal, pas du tout malade) et 2 (malade limite) à l'inclusion, sur une échelle allant de 1 (normal, pas malade du tout) à 7 (parmi les patients les plus sévèrement malades).

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients de la période 3 (population randomisée – période 3)

	Groupe RITALINE LP			Groupe placebo (N=123)	Total (N=489)
	40 mg (N=114)	60 mg (N=132)	80 mg (N=121)		
Age, ans					
Moyenne (ET)	34,6 (11,65)	35,9 (11,57)	37,8 (10,89)	34,8 (11,51)	35,8 (11,44)
Sexe, n (%)					
Homme	54 (47,4)	74 (56,1)	74 (61,7)	71 (57,7)	273 (55,8)
Poids, kg					
Moyenne (ET)	72,9 (13,76)	77,0 (13,42)	82,8 (16,09)	78,4 (16,20)	77,8 (15,26)
IMC, kg/m²					
Moyenne (ET)	24,8 (3,75)	25,5 (3,81)	26,8 (3,87)	25,9 (4,12)	25,7 (3,98)
Score total des différentes échelles d'évaluation					
Moyenne (ET)					
ADHD DSM-IV	12,1 (7,12)	12,9 (6,11)	14,6 (7,49)	13,7 (7,41)	13,3 (7,07)
SDS	8,6 (5,30)	9,8 (6,31)	11,2 (6,48)	9,7 (5,76)	9,8 (6,04)
CAARS	27,9 (13,01)	29,3 (12,69)	33,5 (14,83)	31,8 (14,05)	30,7 5(3,79)
ASRS	26,3 (13,41)	27,7 (11,25)	30,2 (11,56)	29,4 (11,95)	28,4 (12,08)
n (%)					
CGI-S (scores 1 à 2) (%)	68 (59,6)	63 (47,7)	57 (47,3)	67 (54,5)	255 (52,2)

► Critères de jugement principaux hiérarchisés évalués par l'investigateur (population FAS P1 et FAS P3)

Critères 1 et 2 (population FAS P1) :

A la fin de la période 1 (semaine 9), une différence statistiquement significative sur la variation du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV a été observée par rapport à la visite initiale (semaine 1) entre les 3 groupes de traitement RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg et le groupe placebo ($p < 0,0001$, inférieur au seuil de significativité défini, pour chaque groupe), traduisant une amélioration des symptômes du TDAH. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Une différence statistiquement significative a également été observée sur la variation du score total de l'échelle SDS à la fin de la période 1 (semaine 9) par rapport à la visite initiale (semaine 1) ($p = 0,0003$, $p = 0,0176$ et $p < 0,0001$, pour RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, inférieurs aux seuils de significativité définis pour chaque groupe), traduisant une amélioration fonctionnelle du TDAH. L'incapacité fonctionnelle a été significativement améliorée dans les 3 groupes de traitement (RITALINE LP 40, 60 ou 80 mg) par rapport au groupe placebo, avec une amélioration moyenne du score total, selon les dosages, de 4,7 à 6,4 points. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Résultats des critères de jugement principaux hiérarchisés 1 et 2 de l'étude à la fin de la période 1 (semaine 9) par rapport à la visite initiale (semaine 1) (population FAS P1)

Amélioration par rapport à la visite initiale (semaine 1)	Groupe RITALINE LP			Groupe placebo
	40 mg	60 mg	80 mg	
Echelle ADHD DSM-IV	N=160	N=155	N=156	N=161
Moyenne des moindres carrés (MMC)	15,45	14,71	16,36	9,35
Différence des MMC versus placebo (IC _{95%})	6,10 [3,68 ; 8,53]	5,36 [2,92 ; 7,79]	7,01 [4,59 ; 9,42]	-
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-
Seuil de significativité	0,0167	0,0208	0,0313	-
Echelle SDS	N=151	N=146	N=148	N=152
Moyenne MMC	5,89	4,90	6,47	3,03

Différence des MMC versus placebo (IC _{95%})	2,86 [1,33 ; 4,39]	1,87 [0,33 ; 3,41]	3,44 [1,91 ; 4,97]	-
p	0,0003	0,0176	< 0,0001	-
Seuil de significativité	0,0167	0,0208	0,0313	-

Une différence significative ayant été observée entre les groupes de traitement et le groupe placebo, les hypothèses nulles concernant ces 2 critères de jugement principaux (critères 1 et 2) ont été rejetées. L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur le dernier co-critère de jugement principal (critère 3) et le critère de jugement secondaire concerné.

Les analyses de sensibilité ont montré des résultats similaires à ceux observés lors de l'analyse principale dans la population FAS P1.

Critère 3 (population FAS P3) :

A la fin de la période 3 (semaine 40), une proportion significativement moins importante d'échec de traitement a été observée dans le groupe traitement RITALINE LP (ensemble des 3 groupes de traitement RITALINE LP) par rapport au groupe placebo : 21,3% (75/352) versus 49,6% (57/115), respectivement, $p < 0,0001$, selon une analyse en multiple imputation. Le risque d'échec de traitement a été 3 fois plus important dans le groupe placebo que dans le groupe traitement (OR = 0,3 ; IC_{95%} [0,2 ; 0,4]).

L'hypothèse nulle concernant ce co-critère de jugement principal (critère 3) ayant été rejetée, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur le critère de jugement secondaire.

Les analyses de sensibilité ont mis en évidence des résultats similaires à ceux décrits ci-dessus dans l'analyse principale.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué par l'investigateur (population FAS P1)

Au début de la période 1 (semaine 1), la proportion de patients présentant un score égal à 1 ou 2 sur l'échelle CGI-I a été pour les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg de 22,9% (40/174 patients), 17,1% (30/175) et 22,4% (40/179), respectivement, versus 7,6% (13/172) dans le groupe placebo.

La proportion de patients présentant une amélioration clinique, soit un score égal à 1 ou 2 sur l'échelle CGI-I à la fin de la période 1 (semaine 9), a été significativement plus importante dans les 3 groupes de traitement RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg par rapport au groupe placebo ($p=0,0002$, $p=0,0009$ et $p=0,0002$, respectivement, inférieur au seuil de significativité défini pour chaque groupe de traitement). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Résultats du critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude à la fin de la période 1 (semaine 9) (population FAS P1)

	Groupe RITALINE LP			Groupe placebo N=172
	40 mg N=174	60 mg N=175	80 mg N=179	
n (%)	90 (56,3)	85 (54,8)	89 (57,1)	51 (31,7)
Odds-ratio (OR)	2,44	2,25	2,51	-
OR IC _{95%}	[1,52 ; 3,93]	[1,40 ; 3,64]	[1,56 ; 4,05]	-
p	0,0002	0,0009	0,0002	-
Seuil de significativité	0,0167	0,0208	0,0313	-

08.2 Qualité de vie

8.2.1 Etude principale de phase IIIb versus placebo

La qualité de vie a été évaluée en tant que co-critère de jugement principal hiérarchisé à l'aide de l'auto-questionnaire SDS. Les résultats sont détaillés au paragraphe « 8.1.2.1. Etude principale de phase IIIb versus placebo » du présent avis.

8.2.2 Etude d'extension de phase IIIb versus placebo

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

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

Les nouvelles données de tolérance et d'utilisation de la réévaluation de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate du 24 juin 2020 ont été issues du rapport « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi » publié en avril 2017 et compilant les données relatives au méthylphénidate dans le cadre de son suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance national. Ces données ont de plus été actualisées par l'ANSM.

Les nouvelles données collectées à court ou long terme n'ont globalement pas identifié de nouveau risque. Le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu avec comme effets indésirables les plus fréquents : la nervosité, l'insomnie et les céphalées. Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière tout au long de la prescription du méthylphénidate sont principalement neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et chez l'enfant des effets sur la croissance staturo-pondérale.

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

► Etude principale de phase IIIb versus placebo

Période 1 :

Au total, parmi les 725 patients randomisés dans l'étude, 584/725 (80,6%) ont terminé la période 1 dont 152/181 (84,0%), 141/182 (77,5%) et 138/181 (76,2%) patients dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 153/181 (84,5%) patients dans le groupe placebo. La principale raison d'arrêt de l'étude a été les événements indésirables (EI) : 13/181 (7,2%), 18/182 (9,9%) et 26/181 (14,4%) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 3/181 (1,7%) dans le groupe placebo.

L'incidence totale des EI au cours de la période 1 a été plus importante dans les groupes de traitement que dans le groupe placebo (60,0%, 108/180), avec 72,8% (131/180), 74,0% (134/181) et 75,1% (136/181) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement.

Les EI considérés comme liés au traitement sont de 58,3% (105/180), 58,0% (105/181) et 62,4% (113/181) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 36,7% (66/180) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment retrouvés ont été une perte d'appétit (25,1% (136/542) dans le groupe RITALINE LP (tous dosages confondus) versus 4,4% (8/180) dans le groupe placebo), des céphalées (20,5% (111/542) versus 16,7% (30/180)), et une sécheresse buccale (20,3% (110/542) versus 2,2% (4/180)). L'incidence des EI dans les 3 groupe de traitement RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période 1. Des EI graves (EIG) ont été rapporté pour 1/181 (0,6%), 2/181 (1,1%) et 1/181 (0,6%) patients dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, (goitre, morsure infectée, perte de connaissance et rupture de kyste ovarien) contre 2/180 (1,1%) patients dans le groupe placebo (perte auditive soudaine, infection oculaire, syncope, agitation et dépression). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Des anomalies à l'ECG ont été observées dans les groupes de traitement (tous groupes confondus), notamment des anomalies de conduction (bloc AV de 1^{er} degré, 3/542 patients (3,2%)) et des anomalies de rythme (bradycardie et tachycardie sinusales, 2/542 patients (2,2%), respectivement) Aucun patient n'a présenté d'intervalle QT > 500 ms.

Période 2 :

Au total, parmi les 584 patients inclus dans la période 2, 489/584 (83,7%) ont terminé la période 2. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été l'insatisfaction du traitement (40/584, 6,8%), les EI (22/584, 3,8%) et le retrait du consentement (20/584, 3,4%).

Les EI considérés comme liés au traitement dans 48,1% (279/580) des cas dans le groupe de traitement RITALINE LP.

Les EI les plus fréquemment retrouvés ont été identiques à ceux observés lors de la période 1 : céphalées (13,4%, 78/580), perte d'appétit (10,7%, 62/580) et sécheresse buccale (8,6%, 62/580). Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période 2 et 2/580 (0,3%) patients ont présenté des EIG (fracture des côtes, attaque de panique et commotion cérébrale). Néanmoins, aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Des anomalies à l'ECG ont été observées : tachycardie sinusale (17/580, 3,1%), bloc AV de 1^{er} degré (12/580, 2,2%) et ondes T plates (7/580, 1,3%) ou inversées (6/580, 1,1%). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QT > 500 ms.

Période 3 :

Au total, parmi les 489 patients randomisés dans la période 3, 235/489 (48,1%) ont terminé la période 3 dont 60/114 (52,6%), 63/132 (47,7%) et 70/120 (58,3%) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 42/123 (34,1%) dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été l'insatisfaction du traitement (28/114 (24,6%), 42/132 (31,8%), 29/120 (24,2%) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 62/123 (50,4%) dans le groupe placebo) et les EI (5/114 (4,4%), 11/132 (8,3%) et 6/120 (5,0%) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 5/123 (4,1%) dans le groupe placebo).

Les EI considérés comme liés au traitement sont de 23,9% (27/113), 26,2% (24/130) et 22,0% (26/118) dans les groupes RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg, respectivement, versus 9,9% (12/121) dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période 3. Dans le groupe RITALINE LP 80 mg, 3/118 patients (2,5%) ont présenté des EIG (troubles hépatiques, infection, tentative de suicide, lithiase néphrétique) contre 2/121 (1,7%) patients dans le groupe placebo (infection et hypertrophie des amygdales). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Des anomalies à l'ECG ont été observées dans le groupe RITALINE LP (tous dosages confondus) : tachycardie sinusale (8/361, 2,4%), contraction ventriculaire prématurée (6/361, 1,8%), bradycardie sinusale et bloc AV de 1^{er} degré (4/361, 1,2%, respectivement). Aucun patient n'a présenté un intervalle QT > 500 ms.

Tableau 7. Incidence des EI retrouvés dans l'étude principale (population d'analyse de la tolérance – périodes 1 et 3)

n (%)	Groupe RITALINE LP			Groupe placebo
	40 mg	60 mg	80 mg	
Période 1	N=180	N=181	N=181	N=180
Perte d'appétit	39 (21,7)	49 (27,1)	48 (26,5)	8 (4,4)
Céphalées	39 (21,7)	42 (23,2)	30 (16,6)	30 (16,7)
Sècheresse buccale	34 (18,9)	39 (21,5)	37 (20,4)	4 (2,2)
Insomnie	13 (7,2)	18 (9,9)	13 (7,2)	7 (3,9)
Irritabilité	11 (6,1)	12 (6,6)	9 (5,0)	8 (4,4)
Anxiété	8 (4,4)	11 (6,1)	10 (5,5)	1 (0,6)
Tachycardie	6 (3,3)	10 (5,5)	10 (5,5)	0 (0,0)
Période 3	N=151	N=146	N=148	N=152
Perte d'appétit	4 (3,5)	6 (4,6)	3 (2,5)	0 (0,0)
Céphalées	12 (10,6)	14 (10,8)	11 (9,3)	9 (7,4)
Sècheresse buccale	2 (1,8)	2 (1,5)	3 (2,5)	0 (0,0)

Insomnie	1 (0,9)	2 (1,5)	2 (1,7)	3 (2,5)
Irritabilité	3 (2,7)	2 (1,5)	1 (0,8)	1 (0,8)
Anxiété	1 (0,9)	3 (2,3)	4 (3,4)	2 (1,7)
Tachycardie	4 (3,5)	1 (0,8)	5 (4,2)	0 (0,0)

Etude d'extension de phase IIIb versus placebo

Référence	Etude CRIT124D2302E1
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01338818
Objectif principal de l'étude	Evaluer la sécurité d'emploi à 6 mois de RITALINE LP (méthylphénidate) chez l'adulte atteint de TDAH ayant débuté durant l'enfance.
Type de l'étude	Étude d'extension de phase IIIb, multicentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient inclus – dernière visite du dernier patient inclus) : 12/04/2011 – 05/02/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/06/2013 Etude conduite dans 48 centres dans 6 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant terminé l'étude principale avec visite d'évaluation à la semaine 40 ou répondant aux critères d'échec de traitement lors de la période 3 de l'étude principale, - Femme en âge de procréer ayant recours à une méthode de contraception.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant développé des troubles psychiatriques lors de l'étude principale incluant anxiété, tension, agitation, comportement agressif, symptômes psychotiques, tendances suicidaires nécessitant un traitement médicamenteux ou qui pourraient interférer avec la participation à l'étude et/ou les évaluations de l'étude, selon l'investigateur, - Patient ayant développé des troubles cardio-vasculaires lors de l'étude principale (hypertension sévère, angine de poitrine, artériopathie oblitérante, insuffisance cardiaque, cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies potentiellement mortelles et canalopathies) ou cérébrovasculaires (anévrisme cérébral, anomalies vasculaires y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral), - Patient avec un test de dépistage urinaire de drogue positif, - Patient avec un ECG anormal à la fin de l'étude principale, - Patient présentant un trouble épileptique lors de l'étude principale, - Diagnostic de glaucome, hyperthyroïdisme, phéochromocytome, - Diagnostic ou antécédents familiaux de syndrome de la Tourette, - Femme enceinte.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du consentement, - Grossesse, - Evénements indésirables intolérables, considérés comme liés au traitement de l'étude, - Développement d'une pathologie incluse dans les critères d'exclusion, - Toute déviation au protocole pouvant entraîner un risque pour la sécurité du patient, - Utilisation de traitements interdits.
Schéma de l'étude	<p>(b)</p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 1 (Week 1 - Day 1) à Week 14 (Day 98) : Une phase de confirmation de dose à double-aveugle de 9 semaines, suivie d'une phase d'optimisation de dose de 5 semaines. Phase 2 (Week 14 - Day 98) à Week 40 : Une phase de maintenance à double-aveugle de 6 mois, où les patients sont randomisés (3:1) à continuer une dose optimale (40, 60, 80 mg/d) ou un placebo. Phase 3 (Week 40 - Week 66) : Une phase d'extension de titration de MPH-LA flexible (40, 60 ou 80 mg/d) en ouvert, commençant à la semaine 40. <p>Les visites sont indiquées par des flèches verticales : Week 1 (Day 1), Week 13 (Day 98), et une série de visites de la semaine 21 à la semaine 30 (Week 21 à Week 30) pendant la phase d'extension. Les semaines de traitement sont numérotées de Week 41 à Week 66.</p> <p>Notes de bas de page :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose confirmation baseline (Start of the core study) : Correspond à la semaine 1. Maintenance of effect baseline (All patients were responders to MPH-LA at the maintenance of effect baseline) : Correspond à la semaine 14. Extension baseline (All patients start titration at MPH-LA 20 mg/d) : Correspond à la semaine 40.

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir une dose quotidienne de 40 mg, 60 mg, ou 80 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) pendant 6 mois.</p> <p>Instauration à 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) par jour pendant 1 semaine, puis augmentation hebdomadaire par palier de 20 mg de RITALINE LP (méthylphénidate) pendant 3 semaines jusqu'à la dose de traitement assignée (RITALINE LP 40 mg, 60 mg ou 80 mg). Après la période de titration, dose assignée de RITALINE LP (méthylphénidate) pendant 23 semaines.</p> <table border="1" data-bbox="448 477 1445 667"> <thead> <tr> <th>Tous les bras de traitement</th> <th>Semaine 40</th> <th>Semaine 41</th> <th>Semaine 42</th> <th>Semaine 43</th> <th>Semaines 44-66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RITALINE LP</td> <td>20 mg</td> <td>40 mg</td> <td>40 ou 60 mg</td> <td>40, 60 ou 80 mg</td> <td>40, 60 ou 80 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tous les traitements concomitants (médicamenteux ou non) devaient être notifiés par les patients ou leur entourage.</p>	Tous les bras de traitement	Semaine 40	Semaine 41	Semaine 42	Semaine 43	Semaines 44-66	RITALINE LP	20 mg	40 mg	40 ou 60 mg	40, 60 ou 80 mg	40, 60 ou 80 mg
Tous les bras de traitement	Semaine 40	Semaine 41	Semaine 42	Semaine 43	Semaines 44-66								
RITALINE LP	20 mg	40 mg	40 ou 60 mg	40, 60 ou 80 mg	40, 60 ou 80 mg								
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la sécurité d'emploi de RITALINE LP (méthylphénidate) à long terme.</p>												
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score total de l'échelle ADHD du DSM-IV à la fin de l'étude d'extension (semaine 66) par rapport à la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et de la fin de la période 3 (semaine 40), - Variation du score total de l'échelle SDS à la fin de l'étude d'extension (semaine 66) par rapport à la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et de la fin de la période 3 (semaine 40), - Proportion de patients avec une amélioration du score CGI-I (score 1 ou 2) à la fin de l'étude d'extension (semaine 66), - Proportion de patients avec une amélioration du score CGI-S (diminution) à la fin de l'étude d'extension (semaine 66) par rapport à la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et de la fin de la période 3 (semaine 40), - Variation des sous-scores d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité de l'échelle ADHD du DSM-IV à la fin de l'étude d'extension (semaine 66) par rapport à la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et de la fin de la période 3 (semaine 40), - Variation des sous-scores professionnel, social et familial de l'échelle SDS à la fin de l'étude d'extension (semaine 66) par rapport à la visite initiale de la période 3 (semaine 14) et de la fin de la période 3 (semaine 40). 												
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il a été estimé que 180 patients ayant terminé l'étude principale et 110 patients en échec de traitement lors de l'étude principale seraient admis dans l'étude d'extension, en assumant un taux d'abandon de 25% à 12 semaines et de 4% à 26 semaines au cours de l'étude d'extension.</p>												
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les paramètres. Pour les données d'efficacité, les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF (<i>Last observation carried forward</i>).</p> <p><u>Population d'analyse</u> L'ensemble des analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées à partir de la population d'extension définie par l'ensemble des patients inclus dans l'étude d'extension et ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de cette étude. Une analyse supplémentaire a été réalisée en population d'analyse de la tolérance pour la période 1 définie par l'ensemble des patients randomisés au début de l'étude principale afin d'évaluer l'exposition continue maximale au traitement et les EI combinés entre les études principale et d'extension.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Amendement 1 (07/2011) : ajout et précision de critères d'exclusion (pathologies cérébrovasculaires et méthodes contraceptives).</p>												

Résultats :

► Effectifs

Au total, 298 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux, 160 (53,7%) patients avaient terminé l'étude principale et 91 (30,5%) patients étaient en échec de traitement lors de la période 3 de l'étude principale (les patients ayant arrêté l'étude principale à la période 3 avant l'implémentation de l'amendement 2 de l'étude d'extension n'ont pas été inclus). Deux cent soixante-deux (87,9%) patients ont terminé l'étude.

Une déviation majeure au protocole a été observée pour un patient inclus dans l'étude qui n'a reçu aucune dose de traitement. Il a été exclu des analyses.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population d'extension)

Parmi les différents groupes de traitement, les caractéristiques démographiques étaient comparables. L'âge moyen des patients était de $36,3 \pm 11,40$ ans (médiane : 38,0 ans) avec 35,9% (107/298) des patients âgés de 18 à 30 ans. La majorité des patients étaient des hommes (53,7%, 160/298) caucasiens (91,3%, 272/298) et non-fumeurs (72,1%, 215/298). Le poids moyen était de $76,4 \pm 15,65$ kg.

► Critère de jugement principal de tolérance

Au total, parmi les 298 patients inclus dans l'étude d'extension, 262/298 (87,9%) ont terminé l'étude. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait du consentement (11/298, 3,7%) et les EI (8/298, 2,7%).

Les EI les plus fréquemment retrouvés ont été : rhinopharyngite (57/298, 19,1%), céphalées (42/298, 14,1%), perte d'appétit (23/298, 7,7%), bouche sèche (20/298, 6,7%) et nausées (15/298, 5,0%).

Pour 20,8% (62/298) des patients, des troubles psychiatriques ont été observés et pour moins de 5% (15/298 et 12/298, respectivement) des patients des troubles cardiaques et vasculaires.

Aucun décès n'a été signalé, et 2 (0,7%) EI sont survenus à la dose de 60 mg, dont une exostose pour un patient et une pancréatite ainsi qu'un lymphome non hodgkinien pour un autre patient. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement, ni n'a nécessité l'arrêt du traitement. Néanmoins, une interruption temporaire est survenue pour le second patient.

Une perte de poids a été rapportée chez 2,0% (6/298) patients.

Sept (2,3%) patients ont arrêté l'étude pour EI, dont la majorité (5/7) ayant reçu une dose ≤ 40 mg. Des anomalies à l'ECG au cours de l'étude d'extension ont été relevées chez 34/298 (12,0%) patients incluant des anomalies de rythme (tachycardie (9/298, 3,2%) et bradycardie (7/298, 2,5%) sinusales) et des troubles de la conduction (bloc AV du 1^{er} degré (7/298, 2,5%)).

Au total, plus de 50% (354/695) des patients ont été exposés en continu (études principale et d'extension) au traitement de l'étude > 180 jours et 19,6% (136/695) pendant plus de 365 jours. L'incidence des EI a été similaire selon les durées de traitement : 81,8% (457/559) pour une durée ≤ 365 jours et 88,2% (120/136) pour une durée > 365 jours.

► Critères de jugement secondaires exploratoires évalués par l'investigateur (population d'extension)

Compte-tenu de leur caractère exploratoire, les résultats des critères de jugement secondaires ne seront pas détaillés dans le présent avis.

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

Le résumé des risques du PGR de RITALINE LP (méthylphénidate) (version 8.2 du 02 mai 2019) a été examiné lors de la précédente évaluation par la Commission de RITALINE LP (méthylphénidate) (avis de réévaluation du 24 juin 2020³). Le rappel du PGR est effectué ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Evènements cardiovasculaires graves - Psychose / manie - Tics verbaux et moteurs - Dépression - Agressivité - Abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse - Retard de croissance* - Troubles cérébrovasculaires - Toxicité néonatale**
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Maturation sexuelle (retardée)* - Risque suicidaire - Syndrome de sevrage
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Effets à long terme

* : population pédiatrique uniquement

** : population adulte uniquement

Une mesure additionnelle a été mise en place en plus des mesures de routine de minimisation des risques : du matériel éducatif sous forme de site web à destination des médecins. L'objectif étant de minimiser les risques liés aux troubles cardiovasculaires, psychiatriques, du développement (retard de croissance et effets potentiels sur la taille, spécifique à la population pédiatrique) et du système nerveux, ainsi qu'à l'abus de médicaments, au mésusage ou au détournement du méthylphénidate.

A noter que suite à l'avis du PRAC du 14 juin 2019, les modifications suivantes seront apportées au à la prochaine version du PGR (version 9.0) qui est en cours d'évaluation par l'ANSM :

- Ajout du risque « crises épileptiques » en tant que risque important identifié,
- Reclassification du risque « syndrome de sevrage » en risque important identifié (actuellement identifié comme risque important potentiel),
- Réintroduction du risque « utilisation hors AMM » en tant que risque important potentiel.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR de la spécialité RITALINE (méthylphénidate) couvrant la période du 1^{er} novembre 2018 au 31 octobre 2019.

Au cours de cette période, 4 signaux ont été détectés (syndrome de Reynaud, dyspnée, bruxisme et trismus). Un signal a été réfuté (dyspnée) et 3 signaux ont été catégorisés comme EI (syndrome de Reynaud, bruxisme et trismus).

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la spécialité RITALINE LP (méthylphénidate), les modifications suivantes ont été apportées au RCP (dates des rectificatifs : 21/04/2021^a et 13/09/2021^b) :

▮ Rubrique « 4.2. Posologie et mode d'administration »^a

Ajout de précision concernant le dépistage cardiaque avant la mise sous traitement, la surveillance continue, et sur la conduite à tenir lors de l'instauration du traitement chez l'adulte.

▮ Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »^a

Ajout de mises en garde concernant l'instauration de traitement chez les patients âgés de plus de 50 ans (en cas de nécessité *i.e* impact professionnel et familial majeur), compte tenu du risque cardiovasculaire, et de la perte de poids.

Précision concernant l'absence d'étude chez les patients âgés de plus de 60 ans.

▮ Rubrique « 4.8. Effets indésirables »^a

- Ajout des EI suivants :

- Affections psychiatriques : diminution de la libido*, attaque de panique*, stress*, tension nerveuse*,
- Affection du système nerveux : akathisie*, dysphémie,
- Affections gastro-intestinales : douleurs dentaires*,
- Infections et infestation : gastro-entérite*,
- Troubles généraux : soif*,
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : tension musculaire*.

* : effet indésirable observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes, non rapportés chez les enfants et les adolescents.

- Modifications des EI suivants :

- En très fréquent : diminution de l'appétit**, nausées** et sécheresse buccale**,
- En fréquent : troubles du sommeil**, impatiences**, tremblement**, extrémités froides**, dyspnée**, hyperhidrose** et fatigue**.

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

▮ Rubrique « conditions de prescription et délivrance »^b

Suppression de la mention de prescription initiale hospitalière permettant ainsi la prescription initiale de méthylphénidate à tout médecin spécialiste en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital, et suppression de la restriction de renouvellement.

8.3.5 Analyse comparative des données de tolérance post-commercialisation entre les populations adulte et pédiatrique à la demande de l'ANSM

A la demande de l'ANSM, une analyse comparative des données de tolérance et des données d'exposition entre les populations adulte et pédiatrique a été réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire jusqu'au 30 septembre 2020.

L'objectif de cette analyse a été de comparer le profil de tolérance de RITALINE (méthylphénidate) et FOCALIN (dexméthylphénidate) dans les populations adulte et pédiatrique.

Conformément au RCP, les jeunes enfants et nouveau-nés ont été exclus de l'analyse.

L'analyse a porté sur les données de tolérance obtenues après commercialisation reçues par le laboratoire pour RITALINE (méthylphénidate) et FOCALIN (dexméthylphénidate), toutes indications et formulations comprises, et a été réalisée à l'aide de la méthode de disproportionnalité (*proportional reporting ratio* (PRR)).

De manière cumulative, jusqu'au 30 septembre 2020, 35 400 cas rapportant 91 228 EI ont été identifiés pour RITALINE (méthylphénidate) ou FOCALIN (dexméthylphénidate) dans la base de pharmacovigilance. Parmi les 26 261/35 400 (74,2%) cas dont l'âge était renseigné, 66,9% (17 562/26 261) ont été rapportés dans la population pédiatrique et 32,6% (8 565/26 621) dans la population adulte, dont 2,2% (587/ 26 261) chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Au total, 47 236 EI ont été rapportés dans la population pédiatrique contre 26 824 EI dans la population adulte.

L'analyse comparative des EI basée sur les risques du PGR a mis en évidence les risques suivants avec un PRR > 2 : événements cardiaques ischémiques, cardiomyopathie, troubles cérébrovasculaires, abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse, syndrome de sevrage, suicidalité, utilisation hors-AMM et carcinogénicité. Les données sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Analyse comparative des risques pour les populations pédiatrique et adulte traitées par RITALINE (méthylphénidate) ou FOCALIN (dexméthylphénidate)

Risques	Population pédiatrique		Population adulte		PRR
	EI (n)	Fréquence rapportée (%)	EI (n)	Fréquence rapportée (%)	
Prolongation du QT	27	0,0006	30	0,0011	1,96
Arythmies	256	0,0054	185	0,0069	1,27
Événements cardiaques ischémiques	45	0,0010	113	0,0042	4,42
Mort subite	21	0,0004	14	0,0005	1,17
Cardiomyopathie	12	0,0003	30	0,0011	4,40
Troubles cérébrovasculaires	67	0,0014	120	0,0045	3,15
Psychose/manie	718	0,0152	595	0,0222	1,46
Dépression	973	0,0206	921	0,0343	1,67
Agressivité	1313	0,0278	243	0,0091	0,33
Abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse	510	0,0108	1219	0,0454	4,21
Syndrome de sevrage	142	0,0030	178	0,0066	2,21
Suicidalité	221	0,0047	275	0,0103	2,19
Carcinogénicité	40	0,0008	70	0,0026	3,08
Crise épileptique	384	0,01	121	0,00	0,55
Utilisation hors-AMM	6644	0,14	8324	0,31	2,21
Maturation sexuelle (retardée)	11	0,0002	2	0,0001	0,32

A noter qu'un PRR ≥ 2 entre les populations adultes et pédiatriques a été retrouvé pour les SOC suivants : affections gravidiques, puerpérales et périnatales (PRR=16,81), tumeurs bénignes, malignes ou non précisées (PRR=3,08), procédures médicales et chirurgicales (PRR=2,29) et trouble de l'appareil reproducteur (PRR=2,02).

8.3.6 Rappel des données du rapport de l'ANSM de 2017 « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France »²⁴

► « Etat des lieux de l'utilisation du méthylphénidate en France

Une augmentation des chiffres de vente est observée entre 1996 et 2014 ; cependant, l'utilisation de ce médicament en France reste faible notamment en comparaison à d'autres pays européens. D'après les chiffres issus des données de remboursement de l'Assurance Maladie, l'utilisation de méthylphénidate a poursuivi sa progression en France entre 2012 et 2014 et ce, quel que soit le sexe et la catégorie d'âge considérée.

Conformément à l'épidémiologie du TDAH et aux indications du méthylphénidate, les utilisateurs sont principalement de sexe masculin et sont âgés de 6 à 17 ans. Les initiations de traitement concernent principalement des enfants âgés de 6 à 11 ans.

Parmi l'ensemble des initiateurs de traitement entre 2008 et 2014, la durée médiane de traitement a été de 1,6 an. Cette durée ne diffère pas selon le sexe mais elle est plus élevée chez les moins de 18 ans que chez les adultes.

On notera la persistance d'un nombre restreint d'initiations du traitement chez l'adulte. Parmi les patients adultes qui initient le traitement, la durée de traitement est limitée.

²⁴ ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. 2017. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/methylphenidate-donnees-dutilisation-et-de-securite-demploi-en-france> (consulté en ligne le 01/10/2021).

Environ 30% des initiations de traitement sont mises en œuvre par des médecins libéraux, spécialistes et généralistes, allant ainsi à l'encontre des recommandations de primo-prescription hospitalière par un spécialiste.

▮ Sécurité d'emploi du méthylphénidate

Comme pour tout médicament, l'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue peut être limité par le respect des conditions d'utilisation.

Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont principalement les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires; et chez l'enfant, le risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale. Ces risques surviennent en particulier lors d'une utilisation prolongée ce qui explique pourquoi la nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée.

La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. Les données collectées n'ont globalement pas identifié de nouveau risque.

Les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent en évidence des initiations de traitement chez des adultes atteints de TDAH. Cette utilisation est hors AMM en France et peut favoriser la survenue d'effets indésirables notamment cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Les conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mises en place en France semblent limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné. En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, les médicaments en contenant font l'objet d'une surveillance renforcée en pharmacovigilance comme en addictovigilance et de mesures de réduction des risques mises en place par l'ANSM et l'agence européenne des médicaments (EMA).

En septembre 2012, l'ANSM a procédé à une sensibilisation des professionnels de santé sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate. Par ailleurs, un feuillet d'information à remettre aux patients et/ou à leur famille est disponible sur le site de l'ANSM depuis le 7 juillet 2013.

Les données collectées et présentées dans ce rapport montrent globalement, malgré sa progression, une utilisation du méthylphénidate qui reste faible en comparaison à d'autres pays européens et à la prévalence de la maladie. La poursuite du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, mis en place depuis 2006, est justifiée par la population pédiatrique à laquelle il s'adresse, le suivi des mesures de réduction des risques mises en place, la persistance d'une utilisation en initiation chez l'adulte et l'existence de pratiques de mésusage. ».

A noter qu'une enquête de pharmacovigilance permettant une actualisation des données de tolérance françaises est en cours de réalisation.

8.3.7 Autres informations

Une étude de tolérance post-autorisation (PASS) de catégorie 1 a été demandée par le PRAC pour évaluer les effets du méthylphénidate au long cours chez les patients adultes. Le protocole a récemment été adopté par le PRAC.

Les données de fertilité du méthylphénidate ont été évaluées chez le rat et discutées au cours de 2 publications de Abdollahzadeh et al. (2016 et 2017)^{25,26}. Le PRAC a conclu que les informations disponibles ne permettaient pas de conclure sur le lien entre le méthylphénidate et diminution de la fertilité chez l'homme.

²⁵ Abdollahzadeh A., Kianifard D.. The effects of time dependent administration of methylphenidate on the alterations of spermatogenic cells population in adult rats. J Reprod Infertil; 17 (Suppl 2):120. [2016 Meeting abstract only].

²⁶ Abdollahzadeh A, Kianifard D, Vafaei Saiah G. Study of the Long-Term and Dose Dependent Effects of Methylphenidate and Monosodium Glutamate on the Hormonal Alterations of the Pituitary-Testicular Axis and Sperm Analysis in Adolescence Rats. Bulletin UASVM Veterinary Medicine; 74(1). 2017.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de RITALINE LP (méthylphénidate) repose sur 2 études cliniques de phase IIIb, réalisées chez des patients adultes âgés de 18 à 60 ans atteints de TDAH ayant débuté durant l'enfance :

- une étude principale (étude CRIT124D2302) de 40 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.1.2.1 Etude principale de phase IIIb versus placebo » du présent avis),
- une étude de suivi (étude CRIT124D2302E1) de 26 semaines, multicentrique, en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer la sécurité d'emploi à 6 mois de RITALINE LP (méthylphénidate) (décrite au paragraphe « 8.3.1.2. Nouvelles données de tolérance chez l'adulte fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication » du présent avis).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, la supériorité du méthylphénidate a été démontrée versus placebo chez l'adulte âgé de 18 à 60 ans atteint de TDAH avec des symptômes ayant débuté dans l'enfance au cours de l'étude principale sur les critères de jugements principaux et secondaires hiérarchisés, avec :

- une amélioration de la composante symptomatique après 9 semaines de traitement, objectivée par une amélioration l'intensité du trouble : variation moyenne du score total ADHD versus placebo de RITALINE LP à la dose de 40 mg : 6,10 [3,68 ; 8,53] ; 60 mg : 5,36 [2,92 ; 7,79] et 80 mg : 7,01 [4,59 ; 9,42], $p < 0,0001$.
- une amélioration de la composante fonctionnelle après 9 semaines de traitement, objectivée par une amélioration de l'invalidité sociale, familiale et professionnelle : variation moyenne du score total SDS versus placebo de RITALINE LP à la dose de 40 mg : 2,86 [1,33 ; 4,39] ($p = 0,0003$) ; 60 mg : 1,87 [0,33 ; 3,41] ($p = 0,0208$) et 80 mg : 3,44 [1,91 ; 4,97] ($p < 0,0001$).
- un taux d'échec après 6 mois de traitement dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo : 21,3% (75/352) versus 49,6% (57/115), respectivement ($p < 0,0001$).
- une amélioration de l'évolution générale de la maladie après 9 semaines de traitement, avec une amélioration du score CGI-I plus importante dans les groupes de traitement par rapport au placebo (RITALINE LP 40 mg, 60 mg et 80 mg : 56,3% (90/174 patients, $p = 0,0002$), 54,8% (85/175, $p = 0,0009$) et 57,1% (89/179, $p = 0,0002$), respectivement, versus 31,7% (51/172)).

La qualité de vie a été évaluée lors de l'étude principale comme co-critère de jugement principal hiérarchisé à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation SDS. L'incapacité fonctionnelle a été significativement améliorée dans les 3 groupes de traitement (RITALINE LP 40, 60 ou 80 mg) par rapport au groupe placebo après 9 semaines de traitement ($p = 0,0003$, $p = 0,0176$ et $p < 0,0001$, respectivement).

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

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

► Tolérance

Au total, plus de 50% (354/695) des patients ont été exposés en continu (études principale et d'extension) au traitement de l'étude pendant plus de 180 jours et 19,6% (136/695) pendant plus de 365 jours. Le profil d'effets indésirables observé dans l'extension d'étude était semblable à celui observé dans l'étude principale.

Les EI les plus fréquemment retrouvés au cours des 2 études, principale et de suivi, ont été : perte d'appétit, céphalées, sècheresse buccale et rhinopharyngite. Une perte de poids (9,9%, 29/294) et des anomalies à l'ECG (16,1%, 48/298) ont également été observées.

Les risques importants suivants ont été identifiés dans le PGR de RITALINE LP (méthylphénidate, version 8.2 du 2 mai 2019) : événements cardiovasculaires graves, psychose/manie, tics verbaux et moteurs, dépression, agressivité, abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse, retard de croissance, troubles cérébrovasculaires et toxicité néonatale.

Discussion

L'efficacité de RITALINE LP (méthylphénidate) a été démontrée dans le traitement du TDAH de l'adulte âgé de 18 à 60 ans par rapport au placebo à court terme (14 semaines) sur les composantes symptomatiques et fonctionnelles évaluées par le clinicien à l'aide d'échelles de mesure. La quantité d'effet est toutefois difficilement interprétable en raison d'un seuil de pertinence clinique mal connu s'agissant de l'échelle ADHD (amélioration symptomatique). Celle-ci a été modeste pour l'amélioration fonctionnelle, considérée comme un critère de qualité de vie, de l'ordre de 1,8 à 3,5 points (sur 30).

Le pourcentage d'échec en situation de poursuite du traitement pendant 6 mois versus le passage à un placebo (3^{ème} co-critère de jugement principal) a été de 21,3% (75/352) dans le groupe méthylphénidate versus 49,6% (57/115) dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 28,3% en faveur du méthylphénidate (OR=0,3 ; IC_{95%} [0,2 ; 0,4], p<0,0001).

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

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

- Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'utilisation du méthylphénidate à long terme sont manquantes, le rapport bénéfice/risque à long terme n'ayant pas été évalué de manière systématique. Le RCP rappelle par ailleurs que compte tenu de l'absence d'évaluation systématique de l'efficacité et de la tolérance du méthylphénidate au-delà de 12 mois, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient au-delà de cette période,
- L'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses.

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

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

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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Prise en charge

Chez l'enfant et l'adolescent, la prise en charge actuelle du TDAH (période au cours de laquelle le TDAH est le plus souvent diagnostiqué) doit être globale et coordonnée. Elle comprend deux cadres thérapeutiques : la prise en charge des symptômes du TDAH et celle des comorbidités (rééducations spécifiques, intervention auprès de l'école, etc.). Cette prise en charge multimodale repose en première intention sur des mesures correctives notamment des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques. La prescription de méthylphénidate n'est établie qu'en seconde intention chez l'enfant de 6 ans et plus ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

Les spécialités INTUNIV (guanfacine) disposent d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate.

Concernant l'adulte, un consensus d'experts européen²⁷ sur le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de TDAH a été récemment actualisé (2019). La prise en charge proposée doit être multimodale et multidisciplinaire et repose en premier lieu sur des mesures correctives non médicamenteuses avec des approches éducatives, familiales, rééducatives et psychothérapeutiques (psychoéducation, thérapies cognitivo-comportementales, etc.). Ces mesures peuvent être associées en seconde intention à un traitement pharmacologique à base de méthylphénidate, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes. La présence de comorbidités sera à considérer dans la prise en charge globale du TDAH de l'adulte.

Aucun traitement médicamenteux ne dispose à ce jour d'une AMM en instauration de traitement du TDAH chez l'adulte. Cependant, la poursuite du traitement initié durant l'enfance ou l'adolescence est autorisée à ce jour chez les patients adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte pour les spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) et MEDIKINET (méthylphénidate), avec une nécessité de réévaluation régulière.

Place de RITALINE LP (méthylphénidate) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

Conditions de prescription et de délivrance

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

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

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

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

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

- une évaluation rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez l'adulte, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise sous traitement afin notamment de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être contrôlées à chaque renouvellement, soit tous les mois,
- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé,

Concernant la posologie, le traitement par méthylphénidate chez l'adulte peut être débuté à la dose quotidienne de 20 mg, sauf en cas de poids corporel < 70 kg où la dose quotidienne initiée sera de 10 mg. La posologie de RITALINE LP (méthylphénidate) sera ajustée par intervalle d'une semaine en augmentant la dose de 10 à 20 mg. Le schéma posologique utilisé devra permettre d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne minimale efficace la plus faible. La

²⁷ Kooji J.J.S., Bijlenga D., Salerno L., et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2018;56:14-34.

posologie journalière maximale ne devra pas dépasser 80 mg et devra être utilisée de façon exceptionnelle.

Chez l'adulte, seule l'utilisation de RITALINE LP (méthylphénidate), gélule à libération prolongée, est autorisée, les autres formes pharmaceutiques (comprimé à libération immédiate) n'ayant pas l'AMM dans cette indication. Chez les patients de plus de 50 ans, une instauration de traitement ne sera justifiée que lorsque le TDAH induit un impact professionnel et familial majeur. Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Chez la femme enceinte, l'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que le retard d'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

La prise en charge médicamenteuse par méthylphénidate implique :

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

S'agissant de la durée de traitement, l'efficacité et la sécurité d'emploi du méthylphénidate au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées de façon systématique ; il est nécessaire et souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit limitée, la balance bénéfique/risque à long terme du méthylphénidate n'ayant pas été évaluée de façon systématique. En cas d'utilisation du traitement sur une période au-delà de 12 mois, une réévaluation régulière de l'utilité à long terme du traitement devra être effectuée en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an pour évaluer l'état du patient.

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphétaminique et est inscrit sur la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours.

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

La délivrance du méthylphénidate par un pharmacien d'officine s'effectue sur présentation de la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription initiale datant de moins d'un an. La prescription doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. Le méthylphénidate fait d'autre part partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 pour lesquels la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à l'obligation faite au médecin d'inscrire le nom du pharmacien en charge de la délivrance sur l'ordonnance, compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif.

Il est rappelé que des documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'instauration et à la prescription du méthylphénidate et au suivi des patients (<http://methylphenidate-guide.eu/fr/welcome.php>) sont disponibles.

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut altérer de nombreuses composantes de la vie des patients et de leur entourage (sociale, familiale, professionnelle ou académique), par ses symptômes mais aussi ses conséquences indirectes et ses comorbidités associées.

► La spécialité RITALINE LP (méthylphénidate) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré à court terme et encore mal établi à long terme.

► La prise en charge du TDAH chez l'adulte repose en première intention sur des mesures correctives non médicamenteuses. Lorsque celles-ci s'avèrent insuffisantes, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en instauration de traitement chez l'adulte atteint de TDAH ; néanmoins, des alternatives médicamenteuses sont disponibles en poursuite de traitement instauré durant l'enfance ou l'adolescence si les symptômes persistent à l'âge adulte.

► Le méthylphénidate est indiqué en deuxième intention dans le traitement du TDAH chez l'adulte, ou poursuivi en cas d'instauration dans l'enfance ou l'adolescence dans le strict respect des critères de l'AMM et lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes, dans le cadre d'une prise en charge globale et coordonnée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié avec
 - une absence d'impact supplémentaire sur la morbidité au regard d'une efficacité modérée démontrée sur les symptômes du TDAH chez l'adulte versus placebo, ainsi que d'un profil de tolérance identifié à court terme et mal connu à long terme, dans un contexte où il persiste des incertitudes sur la prescription du traitement en échec ou non des mesures correctives,
 - d'un impact démontré sur la qualité de vie des patients en termes d'amélioration fonctionnelle du TDAH chez l'adulte, bien qu'avec une quantité d'effet faible,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient bien que la prescription de méthylphénidate s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globale associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales.

La prescription de méthylphénidate est à ce jour encadrée en termes de prescription et de délivrance avec :

- un statut de stupéfiant avec une prescription limitée à 28 jours,
- une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, en ville ou à l'hôpital,
- un renouvellement non restreint,
- une prise en charge par l'Assurance Maladie subordonnée à l'obligation faite au médecin de mentionner le nom du pharmacien qui assurera la délivrance, avec nécessité de présenter la prescription initiale ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale datant de moins d'un an,
- du fait que le méthylphénidate continue de participer à la couverture du besoin médical dans cette maladie,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RITALINE LP (méthylphénidate) est important dans l'extension d'indication AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité versus placebo en situation d'instauration de traitement :
 - sur la variation du score total de l'échelle ADHD (amélioration symptomatique) après 9 semaines (1^{er} co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 5,4 points (IC_{95%} [2,9 ; 7,8 p<0,0001] et 7,0 points (IC_{95%} [4,6 ; 9,4], p<0,0001), selon les doses de traitement, bien que le seuil de pertinence clinique soit incertain,
 - sur la qualité de vie en termes de variation du score total de l'échelle SDS (amélioration fonctionnelle) à 9 semaines de traitement (2^{ème} co-critère de jugement principal hiérarchisé), avec une différence moyenne comprise entre 1,87 points (IC_{95%} [1,33 ; 4,39], p =0,0176 et 3,44 points (IC_{95%} [1,91 ; 4,97], p<0,0001), selon les doses de traitement par rapport au placebo, avec une quantité d'effet toutefois modeste,
- de la démonstration d'une supériorité versus placebo sur le pourcentage d'échec en situation de poursuite du traitement pendant 6 mois versus le passage à un placebo (3^{ème} co-critère de jugement principal) avec une différence moyenne de 28,3% en faveur du méthylphénidate (OR=0,3 ; IC_{95%} [0,2 ; 0,4], p<0,0001).

mais au regard :

- de l'incertitude sur le fait que le traitement dans l'étude ait bien été instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,
- du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes toujours présentes sur les effets à long terme notamment en termes d'événements indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires,

la Commission considère que RITALINE LP (méthylphénidate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du TDAH chez l'adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale.

010.3 Population cible

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

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

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

Tableau 7. Données de remboursement du SNDS du méthylphénidate

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Tous utilisateurs (n)							
18-29 ans	4 869	5 715	6 377	7 217	8 082	9 017	10 114
30-49 ans	5 036	5 592	6 187	6 867	7 506	8 313	9 313
50 ans et plus	2 122	2 229	2 135	2 338	2 473	2 760	3 136
Total	12 027	13 536	14 699	16 422	18 061	20 090	22 563
Nouveaux utilisateurs (n)							
18-29 ans	1 709	1 936	2 016	2 330	2 468	2 779	3 302
30-49 ans	3 051	3 252	3 507	3 854	4 072	4 448	4 966
50 ans et plus	1 088	1 051	1 007	1 113	1 095	1 245	1 426
Total	5 848	6 239	6 530	7 297	7 635	8 472	9 694

Ainsi, la population cible de RITALINE LP (méthylphénidate) peut être estimée au minimum à 22 563 patients adultes par an, en raison d'un probable sous diagnostic des patients adultes pour lesquels un traitement de ce trouble est nécessaire.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Par conséquent, la Commission considère que les conditionnements en flacon ne sont pas adaptés. Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/07/2021 Date d'examen : 27/10/2021 Date d'adoption : 17/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (HyperSupers TDAH France)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée</u> Flacon de 28 gélules (CIP : 34009 416 865 3 5) <u>RITALINE LP 20 mg, gélule à libération prolongée</u> Flacon de 28 gélules (CIP : 34009 365 349 3 3) <u>RITALINE LP 30 mg, gélule à libération prolongée</u> Flacon de 28 gélules (CIP : 34009 365 350 1 5) <u>RITALINE LP 40 mg, gélule à libération prolongée</u> Flacon de 28 gélules (CIP : 34009 365 351 8 3)
Demandeur	Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 05/05/2003 pour RITALINE LP 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée et 01/08/2011 pour RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée. Date des rectificatifs et teneur : 21/04/2021 (extension d'indication) et 13/09/2021 (modification des conditions de prescription et de délivrance) L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiants. Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie. Renouvellement non restreint.
Code ATC	N06BA04

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