



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ANNEXE

Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé

Avis

3 octobre 2012

Spécialités concernées :

- RITALINE 10 mg comprimé
- RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule
- CONCERTA LP 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimé
- QUASYM LP 10 mg, 20 mg, 30 mg gélule

Méthylphénidate

Code ATC : N06BA04 (psychostimulants et nootropiques)

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES	2
CONTEXTE ET INTRODUCTION.....	3
I. Objet de la saisine	4
II. description des spécialités concernées.....	4
II.I. Classe ATC.....	4
II.II. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique	4
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	6
DONNEES CLINIQUES	7
I. Méta-analyse NICE, 2009.....	7
II. Etude MTA.....	8
III. Tolérance.....	9
III.I. Principaux effets indésirables.....	9
III.II. Réévaluation par l'agence européenne du médicament (EMA).....	10
III.III. Mesures mises en place par l'ANSM.....	13
IV. Abus et dépendance.....	14
V. Conclusion.....	15
DONNÉES D'UTILISATION	17
I. Données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)	17
I.I. Nombre de personnes ayant bénéficié d'un remboursement de méthylphénidate en 2011.....	17
I.II. Analyse des caractéristiques des patients entre 2006 et 2009 par l'ANSM	17
II. Données issues de la base de donnée ims.....	18
CONCLUSIONS DE LA COMMISSION.....	19
I. Réévaluation du service médical rendu (SMR)	19
II. Recommandations de la Commission de la transparence.....	20
ANNEXES	21

CONTEXTE ET INTRODUCTION

Le méthylphénidate est disponible en France depuis 1995 dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Le TDAH est défini principalement par des signes d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité. Il est le plus souvent associé à d'autres troubles (trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, tics et syndrome de la Tourette). Selon la classification DSM-IV, il comporte trois sous-types :

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

Le TDAH peut entraîner une altération importante de la vie relationnelle et de l'intégration scolaire.

Le méthylphénidate est un psychostimulant ayant une structure chimique de type amphotaminique. Trois spécialités sont actuellement commercialisées : RITALINE, CONCERTA, QUASYM. Ces spécialités sont inscrites sur la liste des stupéfiants et soumises à une restriction de prescription et de délivrance.

En 2007, une saisine de la Commission européenne a conduit l'agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer le profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate. Le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques, le risque de troubles psychiatriques, l'effet sur la croissance et la maturation sexuelle, les effets à long terme et le risque d'usage détourné ont été examinés.

En janvier 2009, l'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du méthylphénidate dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de six ans restait favorable. Cependant, il a été reconnu que davantage de données étaient nécessaires concernant l'effet du méthylphénidate à long terme notamment sur l'incidence des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et psychiatriques. A l'issue de cette réévaluation, l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate a été renforcée et harmonisée dans les RCP et les notices. Un plan européen de gestion des risques (PGR) commun à l'ensemble des spécialités a été mis en place.

En France, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a instauré depuis 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

En 2011, un état des lieux des données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance a été présenté à la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et à la commission nationale de pharmacovigilance qui ont souligné le manque de données sur les effets à long terme du méthylphénidate et le risque important d'abus et de dépendance. Plusieurs actions visant à limiter les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate sont actuellement en cours à l'ANSM (information à destination des familles et des prescripteurs, demandes d'études complémentaires...).

I. OBJET DE LA SAISINE

Compte-tenu des inquiétudes sur les effets à long terme du méthylphénidate et du risque de détournement d'usage, le Directeur Général de la santé a saisi la Commission de la Transparence le 22 mai 2012 afin qu'elle réévalue le service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate et se prononce sur les conditions d'utilisation de ces spécialités dans le TDAH.

II. DESCRIPTION DES SPECIALITES CONCERNEES

II.I. Classe ATC

N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
N06B	Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH (hyperactivité) et nootropiques
N06BA	Sympathomimétiques d'action centrale
N06BA04	Méthylphénidate

II.II. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Trois spécialités à base de méthylphénidate sont actuellement disponibles en France. Une quatrième spécialité MEDIKINET a obtenu l'AMM en 2011 mais n'est pas commercialisée à ce jour. Ces différentes spécialités se distinguent par la cinétique de libération du méthylphénidate (cf. tableau 1).

Tableau 1. Description des spécialités à base de méthylphénidate

Spécialité	RITALINE	RITALINE LP	CONCERTA LP	QUASYM LP	MEDIKINET	MEDIKINET LM
Dosage	comprimé 10 mg	gélule 20 mg, 30 mg, 40 mg	comprimé 18 mg, 36 mg, 54 mg	gélule 10 mg, 20 mg, 30 mg	comprimé 5 mg, 10 mg, 20 mg	gélule 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma		Janssen Cilag	Shire	HAC Pharma	
Date d'AMM (procédure d'enregistrement)	31/07/1995 (nationale)	5/05/2003 (nationale)	28/03/2003 (reconnaissance mutuelle)	27/12/2006 (reconnaissance mutuelle)	18/07/2011 (décentralisée)	
Avis de la Commission de la transparence (date)	SMR important ASMR II (22/11/1995)	SMR important ASMR IV (14/01/2004)	SMR important ASMR IV (29/10/2003)	SMR important ASMR V (10/03/2010)	En cours d'examen	
Proportion de méthylphénidate LI/LP	100 % LI	50 % LI 50 % LP	22 % LI 78 % LP	30 % LI 70 % LP	100 % LI	50 % LI 50 % LP
Durée d'action	3-4 heures	~8 heures	~12 heures	~8 heures	3-4 heures	~8 heures
Indication dans le TDAH	<p><i>Le libellé d'indication dans le TDAH a été harmonisé pour toutes les spécialités à base de méthylphénidate suite à la réévaluation par l'EMA en 2009.</i></p> <p>« Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.</p> <p>Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure: des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.</p> <p>Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.</p> <p>Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic. »</p>					
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.</p>					

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; LM : libération modifiée

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les méta-analyses, revues de la littérature et études cliniques comparant l'efficacité du méthylphénidate au placebo ou à des prises en charge non médicamenteuses dans le TDAH chez l'enfant d'âge scolaire publiées entre le 01/01/2008 et le 01/07/2012 ont été recherchées dans les sources suivantes :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Les données de tolérance reposent sur les informations transmises par l'ANSM, les informations contenues sur le site de l'EMA et les dossiers fournis par les laboratoires.

Les données d'utilisation reposent sur les informations transmises par l'ANSM et les dossiers fournis par les laboratoires.

DONNEES CLINIQUES

I. META-ANALYSE NICE, 2009¹

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

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

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

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

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

La durée de suivi des études était comprise entre 3 semaines et 3 mois. Les critères d'évaluation du TDAH étaient l'amélioration des symptômes du TDAH, les troubles du comportement, l'amélioration clinique globale. De façon générale, il a été observé une diminution plus importante des symptômes du TDAH, des troubles du comportement et de l'amélioration clinique globale avec le méthylphénidate par rapport au placebo. Cependant, la grande diversité des échelles utilisées rend l'interprétation des résultats difficile (cf. tableau détaillé des résultats en annexe 1).

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

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

L'efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul a été comparable sur les symptômes du TDAH, l'état émotionnel et l'efficacité personnelle (« self efficacy »). Une différence en faveur du traitement combiné a été observée sur l'évaluation par les parents du trouble du comportement à la fin du traitement (3 études ; n = 378 ; standardised mean difference [SMD] - 0,21 IC 95 % [-0,41 à -0,01]) (cf. tableau détaillé des résultats en annexe 1).

¹ 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.

II. ETUDE MTA

a. Méthodologie

L'étude « Multimodal Treatment for ADHD » est une étude randomisée menée au Etats-Unis chez 579 enfants de 7 à 10 ans atteints de TDAH sur une période de 14 mois. Les enfants ont été randomisés dans quatre groupes :

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

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

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

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

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

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

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

b. Résultats

- Résultats à 14 mois²

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).

² 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.

- *Données observationnelles à 24, 36 mois et 8 ans*^{3,4,5}

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.

III. TOLERANCE

III.I. Principaux effets indésirables

D'après les RCP, les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le méthylphénidate ($\geq 1/10$) sont une nervosité, une insomnie et des céphalées.

Les autres événements indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont :

- une anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant,
- des vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice et somnolence,
- une labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal,
- des modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie),
- des troubles gastro-intestinaux tels que douleur abdominale, nausées et vomissements survenant en début de traitement et pouvant être atténués par la prise concomitante de nourriture, une bouche sèche,
- des réactions cutanées : alopecie, prurit, rash et urticaire.

Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de troubles psychiatriques : symptômes psychotiques ou maniaques ou des tics, moteurs ou verbaux.

Des interrogations demeurent sur les événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques à long terme.

³ MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2004; 56: 1088–1096.

⁴ Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46: 989–1002.

⁵ Molina B. et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ;48 : 484–500.

III.II. Réévaluation par l'agence européenne du médicament (EMA)

En 2009, l'EMA a réévalué le profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate en raison des inquiétudes concernant le risque d'événements cardiovasculaires et neurologiques (accident vasculaire cérébral). Le risque de troubles psychiatriques (dépression, troubles psychotiques, risque suicidaire), l'effet sur la croissance et sur la maturation sexuelle, et les effets à long terme ont également été étudiés.

L'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risques des spécialités à base de méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants de six ans ou plus restait favorable et recommandé le maintien de l'AMM⁶.

Cependant, suite à cette évaluation, l'information contenue dans les RCP et les notices sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate a été renforcée et harmonisée.

L'EMA a par ailleurs établi une liste de conditions en vue du maintien de l'AMM (« follow-up mesures ») incluant notamment :

- 1) la demande de réalisation d'études complémentaires sur les risques associés au méthylphénidate en particulier :
 - les effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires,
 - le risque carcinogène (étude cytogénétique),
 - les effets sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle,
 - le risque de suicide,
 - les effets d'une utilisation à long terme concernant les effets cognitifs et psychiatriques (troubles de l'humeur, hostilité et troubles psychotiques)
 - l'utilisation du médicament y compris l'utilisation hors AMM et les abus.
- 2) la mise en place d'un plan de gestion des risques commun à l'ensemble des spécialités. Les risques importants identifiés et potentiels surveillés dans le cadre du plan de gestion des risques sont détaillés en annexe 2.
- 3) la mise en place d'outils d'information pour les professionnels de santé.

1. Modifications du RCP

Les mises en garde et précautions d'emploi (rubrique 4.4), les effets indésirables et les contre-indications (rubrique 4.8 et 4.3) concernant les effets cardiovasculaires, les troubles vasculaires cérébraux, les troubles psychiatriques, la survenue de tics, les effets sur la croissance, les convulsions et le risque d'abus et de mésusage ont été actualisés et renforcés.

Les amendements au RCP incluent également l'ajout de restrictions dans l'instauration et le suivi du traitement par méthylphénidate (rubrique 4.2) :

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

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicable; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance [...].

⁶ EMA. Methylphenidate - Article 31 referral - Annex I, II, III, IV. www.emea.europa.eu

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu [...].

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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

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

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. 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 enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de ré-évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif. »

2. Etudes menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen

L'état des lieux des études menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2. Etat des lieux des études menées dans le cadre du plan de gestion des risques

Problématiques	Etat des lieux (été 2012)
Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires	<p>En avril 2012, les laboratoires ont transmis à l'EMA une analyse de l'étude de la FDA/AHRQ/Vanderbilt University publiée en 2011 dans le NEJM⁷.</p> <p>Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux Etats-Unis à partir de quatre bases de données médicalisées. L'objectif était de comparer la survenue d'événements cardiovasculaire graves (arrêts cardiaques et ischémies myocardiques) chez des patients traités actuellement ou par le passé par psychostimulants par rapport à une population n'ayant jamais reçu de traitement psychostimulant. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus correspondant à 2 579 104 personnes-années. Les patients actuellement traités et traités par le passé par psychostimulants totalisaient respectivement 373 667 et 607 475 personnes-année. La survenue d'événements cardiovasculaires a été évaluée sur une période de suivi moyenne de 2,1 ans.</p> <p>Au total, 81 événements cardiovasculaires graves ont été recensés (3,1 événements pour 100 000 personne-année).</p> <p>L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves dans la population traitée par psychostimulants (actuellement ou par le passé) par rapport à la population jamais traitée par psychostimulant (population actuellement traitée versus jamais traitée : hazard ratio [HR] 0,75 ; IC 95 % 0,31 à 1,85 ; population traitée par le passé versus jamais traitée : HR 1,03 ; IC 95 % 0,57 à 1,89).</p> <p>De même, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans la population actuellement traitée par méthylphénidate par rapport à la population jamais traitée (HR : 0,96 ; IC 0,31 à 2,97).</p> <p><i>Les auteurs concluent que cette étude ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves chez les patients avec un traitement psychostimulant en cours, bien que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % indique qu'un doublement du risque ne peut être exclu.</i></p> <p><u>L'analyse de ces résultats par l'EMA est en cours.</u></p>
Carcinogénicité	<p>Les résultats de deux études cytogénétiques ont été transmis par les laboratoires à l'EMA. Sur la base de ces résultats, le MHRA a recommandé que le risque carcinogène reste mentionné comme risque potentiel dans le plan de gestion des risques et suivi dans le cadre de la pharmacovigilance.</p>
Croissance, développement et maturation sexuelle	<p>Étude sur la croissance et le développement : étude en cours.</p> <p>Étude sur la maturation sexuelle : étude en cours.</p>
Risque suicidaire	<p>Une méta-analyse d'évaluation des risques suicidaires associés à l'utilisation du méthylphénidate a été transmise à l'EMA en décembre 2011. <u>L'analyse des résultats est en cours.</u></p>
Effets d'une utilisation à long terme visant à évaluer les effets cognitifs et psychiatriques	<p>A ce jour, pas d'étude mise en place.</p>
Études sur l'utilisation du médicament, y compris évaluation d'une utilisation hors AMM/abus	<p>Les laboratoires transmettent annuellement à l'EMA les données d'utilisation issues de la base de données IMS Disease Analyser (cf. données d'utilisation).</p>

⁷ Cooper WO et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. NEJM (2011). doi:10.1056/NEJMoa1110212

III.III. Mesures mises en place par l'ANSM

L'ANSM a mis en place depuis 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

En 2011, la commission nationale des stupéfiants et la commission nationale de pharmacovigilance se sont prononcées en faveur des actions suivantes^{8,9} :

- la poursuite du suivi national du méthylphénidate, avec un nouveau point à un an,
- la diffusion par les laboratoires d'une information, approuvée par l'ANSM, à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables,
- l'étude, par l'ANSM, des modalités disponibles en France pour renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance (ex : Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, Ordre des médecins, sociétés savantes, ARS...),
- la nécessité d'attirer l'attention de la Caisse d'Assurance Maladie, afin qu'elle mette en place un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate,
- la requête auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, de fournir des données pharmacologiques, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour certains récepteurs et en particulier le récepteur 5HT2B, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel,
- la poursuite d'un appui à la demande européenne d'une étude pour évaluer les effets à long-terme du méthylphénidate, en complément des études déjà menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

⁸ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 16 juin 2011. www.ansm.sante.fr

⁹ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance du 22 novembre 2011. www.ansm.sante.fr

IV. ABUS ET DEPENDANCE

En 2011, un état des lieux des cas d'abus, dépendance ou mésusage du méthylphénidate a été présenté à la commission nationale des stupéfiants et psychotropes⁸.

Cet état des lieux reposait notamment sur :

- les données cliniques collectées par les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP),
- les résultats d'une étude réalisée en 2011 en région PACA-CORSE,
- l'analyse par l'ANSM des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie.

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP) conclut de la façon suivante :

« Les 3 enquêtes réalisées montrent :

- une augmentation du nombre des cas d'usage détourné entre 2000-2006 et 2006-2011(21 vs 83), une augmentation des doses utilisées et une forte consommation dans la région PACA Corse.
- cet usage détourné concerne une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle. Le méthylphénidate est également utilisé dans un but à visée amaigrissante.
- toutes les spécialités (mais plus particulièrement la forme à libération immédiate) sont concernées et la voie d'administration est souvent détournée (« sniff » et injection 20 %).
- des problèmes de violence lors de la « descente » sont soulignés par les structures spécialisées de prise en charge des toxicomanes ainsi qu'un syndrome d'épuisement.
- de nombreux médecins prescrivent le méthylphénidate hors des indications de l'AMM.
- des informations circulent notamment sur Internet sur la substitution de la cocaïne par le méthylphénidate. »

A l'issue de cet état des lieux, la CNSP s'est prononcée en faveur des recommandations suivantes :

« Devant un risque important d'abus et de dépendance et d'une dérive des prescriptions et des délivrances, la CNSP est favorable à la diffusion d'une mise au point sur la prescription et la délivrance des médicaments à base de méthylphénidate.

Il est également nécessaire d'informer les professionnels de santé sur ces dérives : l'Afssaps devra communiquer vers la Caisse nationale d'assurance maladie, le Conseil national de l'ordre des médecins, le Conseil national de l'ordre des médecins qui devront ensuite relayer ces informations au niveau régional. Une communication vers les ARS devra également être mise en œuvre.

La CNSP souhaite que la Commission de publicité soit sensibilisée aux risques liés au méthylphénidate en particulier pour être attentifs aux messages destinés aux professionnels de santé et au grand public. »

V. CONCLUSION

La revue par le NICE des études comparant la méthylphénidate au placebo montre des résultats en faveur d'une efficacité du méthylphénidate sur les symptômes du TDAH chez les enfants d'âge scolaire. La durée de suivi des études est généralement très courte (3 semaines à 3 mois).

Peu d'études ont comparé l'efficacité du méthylphénidate à une prise en charge psychosociale ou à l'association des deux traitements. A l'heure actuelle, l'étude américaine MTA reste l'étude de référence dans ce domaine. L'étude MTA a montré à 14 mois une efficacité supérieure du méthylphénidate, associé ou non à une thérapie comportementale, à celles des prestations habituelles de soins et à une thérapie comportementale seule, en termes de symptômes du TDAH. Le traitement associant méthylphénidate à la prise en charge comportementale a été supérieur aux prestations habituelles de soins et à la thérapie comportementale sur plusieurs critères d'évaluation (symptômes d'opposition/agressivité, l'anxiété et la dépression, comportement social apprécié par l'enseignant, relation parents-enfant et capacités de lecture).

Après plusieurs années de commercialisation (le méthylphénidate est disponible depuis 1955 aux Etats-Unis), le profil de tolérance du méthylphénidate à court terme est bien connu. Les effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate incluent une nervosité, des insomnies et céphalées, une diminution de l'appétit, des effets gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, sécheresse buccale), des effets cardiovasculaires (modifications de la pression artérielle, palpitations, arythmies, tachycardie). Des effets cutanés, alopecie, prurit, rash et urticaire, peuvent également survenir. Plus rarement, l'administration de méthylphénidate peut être associée à l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques.

Malgré ce recul d'utilisation, des inquiétudes persistent sur les conséquences à long terme d'un traitement par méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques. Le risque de détournement d'usage est également une préoccupation.

L'EMA a réévalué le profil de tolérance des spécialités à base de méthylphénidate et conclu en janvier 2009, que le rapport bénéfice/risques des spécialités à base de méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les enfants à partir de six ans reste favorable. Cependant, l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate des RCP et des notices a été renforcée et harmonisée et une liste de conditions en vue du maintien de l'AMM incluant notamment des demandes d'études sur les risques du méthylphénidate a été établie.

En France, plusieurs actions visant à limiter les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate sont actuellement en cours à l'ANSM (information à destination des familles et des prescripteurs, demandes d'études complémentaires...).

Place du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant d'âge scolaire^{1,10,11}

Le méthylphénidate est 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 ».

La prescription de méthylphénidate s'adresse aux enfants d'âge scolaire 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. Le traitement doit être instauré par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

Un diagnostic bien étayé est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge qui comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales destinées à l'enfant et son entourage.

Il est fortement recommandé 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 sa posologie.

Une fois le traitement instauré, la croissance, l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés régulièrement (cf. modalités détaillées dans le RCP des produits).

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

Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate sont limitées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires).

¹⁰ RCP des spécialités à base de méthylphénidate. www.anism.sante.fr

¹¹ Bailly D. et Mouren M-C. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ouvrage collectif. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Ed. MASSON. 2007.

DONNÉES D'UTILISATION

I. DONNEES ISSUES DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES (EGB)

I.I. Nombre de personnes ayant bénéficié d'un remboursement de méthylphénidate en 2011

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française¹², le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate en 2011 est estimé à **41 557 (IC 95 % : [37 880 ; 45 734])**.

La répartition par spécialité est la suivante :

spécialité	N	n extrapolé	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
RITALINE LI	139	15 201	12 674	17 728
RITALINE LP	180	19 685	16 810	22 560
CONCERTA LP	147	16 076	13 478	18 675
QUASYM LP	55	6 015	4 425	7 604
Nombre total*	380	41 557	37 380	45 734

* un même individu peut avoir eu plusieurs spécialités à base de méthylphénidate remboursées en 2011

La répartition par âge est la suivante :

Age (années)	n	%	n cumulé	% cumulé
< 6	4	1,05	4	1,05
[6-10[75	19,74	79	20,79
[10-15[182	47,89	261	68,68
[15-20[65	17,11	326	85,79
>=20	54	14,21	380	100,00

I.II. Analyse des caractéristiques des patients entre 2006 et 2009 par l'ANSM

Les résultats détaillés de cette analyse ont été présentés dans le compte-rendu de la commission nationale des psychotropes et stupéfiants du 16 juin 2011⁸.

1. Objectif et méthodes

L'ANSM a étudié les caractéristiques de patients nouvellement traités par méthylphénidate à partir des données de l'EGB¹².

Les patients débutant un traitement par méthylphénidate entre octobre 2006 et octobre 2009 ont été sélectionnés et leur parcours de soin reconstitué (remboursements de médicaments, consultations médicales, hospitalisations).

Au total, 250 patients ont été inclus.

¹² L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux français. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

2. Résultats

Cent quarante-huit patients (59,2 %) ont bénéficié d'au moins 5 remboursements de méthylphénidate sur la période de l'étude.

Parmi eux, 137 (92,7 %) ont arrêté le traitement (pas de remboursement de méthylphénidate au cours des 6 premiers mois de l'année 2011).

La médiane d'âge des patients était de 9 ans, majoritairement des garçons (76 %). Le nomadisme médical concernait 7,4 % des patients et le nomadisme pharmaceutique 2 % des patients. Le nombre médian de consultations médicales était de 11 pour un temps de traitement moyen de 25 mois. Le méthylphénidate était prescrit dans 80 % des cas par des médecins exerçant en établissement de santé (spécialité médicale non précisée).

Les prescriptions associées à celles de méthylphénidate étaient principalement les médicaments des affections bénignes de la sphère ORL. Selon l'analyse de l'ASNMM, deux groupes de sujets correspondant au total à 7,5 % des patients ont été identifiés comme ayant un comportement potentiellement déviant par rapport à l'utilisation du méthylphénidate :

- le premier groupe (6,1 %) était constitué par des patients d'âge moyen de 18 ans, majoritairement des hommes, avec un nomadisme pharmaceutique dans 11 % des cas, un délai de dispensation moyen (40 jours) consommant du méthylphénidate à des doses journalières élevées (supérieures à 60 mg).
- le second groupe (1,4 %) était constitué par un enfant de 6 ans et un homme de 59 ans consommant des doses très fortes (227 mg) et un délai très faible entre deux délivrances (25 jours), sans nomadisme médical et pharmaceutique et n'utilisant que la forme à libération modifiée.

II. DONNEES ISSUES DE LA BASE DE DONNEE IMS

Depuis 2009, et dans le cadre des actions requises pour le maintien de l'AMM, les laboratoires exploitants des spécialités à base de méthylphénidate transmettent chaque année aux autorités de santé européennes une analyse de l'utilisation du méthylphénidate en Europe à partir des bases de données IMS.

Les résultats présentés concernent l'année 2010.

1. Données européennes

En 2010, il a été estimé que plus de 5 millions d'ordonnances de méthylphénidate ont été émises dans les 21 pays inclus dans l'analyse. La majorité des prescriptions concernait des patients âgés de 6 à 18 ans (78 %). Le diagnostic le plus fréquent associé à ces prescriptions était le diagnostic CIM 10 « troubles hyperkinétiques » (F90) (74 %). La dose quotidienne moyenne variait de 23,92 mg/jour à 36,65 mg/jour, selon le pays analysé. La moyenne pondérée était de 29,30 mg/jour.

2. Données françaises

Les données françaises ont été recueillies auprès d'un échantillon de 435 médecins généralistes et spécialistes libéraux issus de la base de données IMS Disease Analyser.

Sur l'année 2010 en France, seulement 58 prescriptions contenant du méthylphénidate ont pu être analysées. Les restrictions de distribution du produit, et notamment l'obligation de prescription initiale hospitalière par des médecins spécialistes, peuvent vraisemblablement expliquer le faible nombre d'ordonnances recueillies en médecine de ville.

Les restrictions en termes de prescription du méthylphénidate, ainsi que la présence uniquement de médecins libéraux dans le panel IMS ne permet pas une analyse pertinente de l'utilisation du méthylphénidate en France.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

I. REEVALUATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (SMR)

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. D'autres troubles tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette peuvent être associés. Le TDAH peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

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.

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de sa prévalence, estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire¹³, et des retentissements familiaux, éducationnels et sociaux qu'il engendre, le fardeau de santé publique induit par le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de ce trouble fréquemment associé à d'autres comorbidités (troubles du langage, troubles psychiatriques, troubles du sommeil...) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Psychiatrie Santé mentale).

La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse (nécessité de mettre en œuvre des mesures psychologiques, éducatives et familiales). Lorsqu'un traitement médicamenteux est préconisé, les spécialités à base de méthylphénidate, contribuent à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles il est possible de considérer que ces spécialités apportent un impact faible en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement socio-éducatif pour les patients traités.

De plus, la transposabilité des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée du fait des incertitudes qui demeurent sur les effets à moyen et long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il existe un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, les spécialités à base de méthylphénidate présentent un intérêt de santé publique dans cette indication. Cet intérêt est faible.

¹³ Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. Les Editions INSERM 2002

La Commission de la transparence considère que :

Le service médical rendu par les spécialités à base de méthylphénidate (RITALINE, RITALINE LP, CONCERTA LP, QUASYM LP) reste important 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'avère insuffisante.

La Commission rappelle que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphétaminique.

II. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

En conséquence de ses conclusions, la Commission de la transparence recommande la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate.

Conditionnements : le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants.

Les conditionnements de RITALINE (boîte de 30), RITALINE LP (boîte de 28) et CONCERTA LP (boîte de 28) ne sont pas adaptés :

- RITALINE 10 mg comprimé : une boîte contient 30 comprimés regroupés en 3 blisters. Le numéro de lot et la date de péremption de la boîte ne sont inscrits que sur une extrémité de chaque blister ce qui est problématique lorsque le pharmacien doit procéder au déconditionnement.
- RITALINE LP 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule et CONCERTA LP 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimé : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXES

ANNEXE 1. RESULTATS DE LA META-ANALYSE DES ETUDES COMPARANT METHYLPHENIDATE AU PLACEBO OU A L'ABSENCE DE TRAITEMENT PSYCHOSTIMULANT CHEZ L'ENFANT D'AGE SCOLAIRE (NICE, 2009)

	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Total no. of trials (total no. of participants)	12 (1582)	1 (58)	1 (20)
Study ID	BUTTER1983 CONNERS1980 FINDLING2006 GITTELMANKLEIN1976A GREENHILL2002 GREENHILL2006 IALONGO1994 KOLLINS2006 KURLAN2002 LERER1977 PLISZKA2000 WILENS2006	KUPIETZ1988	BROWN1985
Diagnosis	ADD with hyperkinesis, ADHD, hyperkinetic disorder, hyperkinetic reaction of childhood, MBD (common coexisting conditions: oppositional defiant disorder and/or conduct disorder)	ADD with hyperactivity and developmental reading disorder	ADHD symptoms
Baseline severity (mean range)	CRS range: 35.48 to 42.05	CPRS: 20.55 (4.69)	CTRS (Abbrev): 18.55 (4.30)
Dose	Low: ≤ 0.4 mg/kg/day Medium: $> 0.4 > 0.8$ mg/kg/day High: ≤ 0.8 mg/kg/day	Low: 0.3 mg/kg Medium: 0.5 mg/kg High: 0.7 mg/kg	0.3 mg/kg/day
Treatment length (mean range)	7–112 days	196 days	84 days

	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Benefits			
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (teacher-rated)	Various measures: Low dose: SMD -0.40 (-0.95 to 0.15) Quality: High K : 2, N : 78 High dose: SMD -0.84 (-1.06 to -0.62) Quality: High K : 5, N : 806	CTRS (hyperactivity): Low dose: SMD -1.61 (-2.69 to -0.53) Quality: High K : 1, N : 58 Medium dose: SMD -1.35 (-2.29 to -0.40) Quality: High K : 1, N : 58 High dose: SMD -2.37 (-3.54 to -1.20) Quality: High K : 1, N : 58	CTRS: SMD -1.11 (-2.07 to -0.15) Quality: High K : 1, N : 20
ADHD core symptoms (mean change) (teacher-rated)	CATQ: Medium dose: SMD -1.69 (-2.24 to -1.14) Quality: High K : 1, N : 136	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (parent-rated)	CPRS: Low dose: SMD 0.66 (-0.06 to 1.37) Quality: high K : 1, N : 48 High dose: SMD -0.79 (-1.14 to -0.45) Quality: High K - 4, N : 747	–	CPRS: SMD -1.29 (-2.27 to -0.3) Quality: Moderate K : 1, N : 20
ADHD core symptoms (mean change) (parent-rated)	Various measures: Medium dose: SMD -1.34 (-3.26 to 0.58) Quality: High K - 2, N : 186	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (investigator-rated)	–	–	–
ADHD core symptoms (mean at endpoint) (self-report)	–	–	–
Conduct problems (mean at endpoint) (teacher-rated)	Various measures: Low dose: SMD -0.43 (-1.13 to 0.27) Quality: Moderate K : 1, N : 48 High dose: SMD -0.58 (-0.84 to -0.31) Quality: High K : 4, N : 485	–	–
	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list

	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity
Conduct problems (mean change) (teacher-rated)	IOWA (oppositional/defiant): Medium dose: SMD -1.21 (-1.72 to -0.71) Quality: High K : 1, N : 136	–	–
Conduct problems (mean at endpoint) (parent-rated)	Various measures: High dose: SMD -0.73 (-1.06 to -0.41) Quality: High K : 2, N : 378	–	–
Clinical improvement (clinician-rated)	Various measures: Medium dose: RR 3.08 (1.40 to 6.78) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: RR 1.81 (1.46 to 2.24) Quality: High K : 5, N : 823	–	–
Clinical improvement (parent and teacher)	–	–	–
Harms			
Insomnia	High dose: NNTH 12 (7 to 33) Quality: High K : 3, N : 318	–	–
Anorexia	High dose: NNTH 16 (11 to 50) Quality: High K : 4, N : 634	–	–
Increased crying	High dose: NNTH 3 (NNTH 1 to ∞ to NNTB 50) Quality: Moderate K : 1, N : 1	–	–
Increased irritability	High dose: NNTH 14 (NNTH 4 to ∞ to NNTB 16) Quality: Moderate K : 2, N : 119	–	–
Moodiness	High dose: NNTH 16 (NNTH 8 to ∞ to NNTB 100) Quality: High K : 2, N : 141	–	–
Thirst	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Itching	High dose: NNTH 10 (NNTH 4 to ∞ to NNTB 20) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Diarrhoea	High dose: NNTH 50 (NNTH 20 to ∞ to NNTB 100) Quality: High K : 3, N : 318	–	–
Palpitations	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Stuttering	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Negativism	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
Reddened eyes	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
	Methylphenidate versus placebo		Methylphenidate versus wait-list
	Mixed comorbidity	Specific comorbidity (developmental reading disorder)	Mixed comorbidity

Incoherent speech	High dose: NNTH 20 (NNTH 5 to ∞ to NNTB 13) Quality: Moderate K : 1, N : 41	–	–
7% decrease in bodyweight	High dose: NNTH 9 (5 to 50) Quality: Moderate K : 1, N : 100	–	–
Decreased appetite	High dose: NNTH 9 (5 to 50) Quality: Moderate K : 1, N : 59	–	–
Leaving study early due to adverse events	Low dose: not estimable Quality: High K : 1, N : 30 Medium dose: NNTB 100 (NNTB 25 to ∞ to NNTH 50) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: ∞ (∞ to NNTH 33) Quality: High K : 2, N : 424	–	–
Leaving study early due to any reason	Low dose: NNTB 25 (NNTB 4 to ∞ to NNTH 6) Quality: High K : 2, N : 78 Medium dose: NNTB 8 (4 to 50) Quality: High K : 2, N : 186 High dose: NNTB 11 (6 to 25) Quality: High K : 5, N : 767	NNTB 14 (NNTH 9 to ∞ to NNTB 4) Quality: Moderate K : 1, N : 58	–

ANNEXE 2. RISQUES IMPORTANTS IDENTIFIES ET POTENTIELS SURVEILLES DANS LE CADRE DU PLAN DE GESTION DES RISQUES EUROPEEN DES SPECIALITES A BASE DE METHYLPHENIDATE

Important identified risks

Hypertension
Tachycardia
Raynaud's phenomenon
Psychosis/Mania
Hallucinations (auditory, skin sensation, visual disturbance)
Anorexia
Decreased rate of growth
Aggression
Depression

Important potential risks

QT prolongation
Arrhythmias
Ischaemic cardiac events
Cyanosis
Sudden death
Cerebrovascular disorders
Hostility
Suicidality
Repetitive behaviours
Migraine
Tics/Tourette's syndrome/Dystonias
Effect on final height
Sexual maturation (delayed)
Drug abuse and drug dependence
Withdrawal syndrome
Diversion
Off-label use
Carcinogenicity
Lymphocytic leukaemia
Neonatal cardiorespiratory toxicity
Neonatal effects on growth

Long-term safety (cardiovascular, cerebrovascular, and psychiatric effects) is identified as important missing information.