

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée pour le(s) médicament(s) contenant la substance active dexamphétamine et concerné(s) par le rapport final de la PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective (en ouvert) sur 5 ans portant sur les nouveaux utilisateurs, regroupant les données issues de trois bases de données de santé (au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Allemagne). Cette étude a évalué l'incidence, en proportion et en taux, des effets indésirables (EI) cardiovasculaires, psychiatriques et liés à la croissance et à la maturité sexuelle chez les enfants présentant un TDAH diagnostiqué et traités par dexamphétamine, méthylphénidate, lisdexamphétamine ou dexméthylphénidate (aux États-Unis uniquement), dans le but de comparer le risque de survenue de ces EI entre la dexamphétamine et les autres stimulants

La proportion d'incidence non ajustée des affections psychiatriques et du critère composite (la première occurrence de l'un des 4 EI d'intérêt) a été significativement plus élevée avec la dexamphétamine qu'avec le méthylphénidate et la lisdexamphétamine. L'étude a également mis en évidence un taux d'incidence non ajusté des affections psychiatriques plus élevé avec la dexamphétamine qu'avec le méthylphénidate et la lisdexamphétamine et un taux d'incidence non ajusté plus élevé avec la dexamphétamine qu'avec le méthylphénidate pour le critère composite. Lorsque les modèles ajustés multivariés et l'appariement sur score de propension ont été pris en considération, la dexamphétamine a été associée à un risque accru de troubles de la croissance (1,2) et à un risque accru concernant le critère composite (1,1) par comparaison avec le méthylphénidate. L'étude ne permet pas de quantifier les différences absolues au niveau de la croissance, elle permet uniquement de comparer la proportion de patients chez lesquels cet EI a été diagnostiqué (oui ou non) avec les différents médicaments étudiés. Cependant, les *hazard ratios* calculés à l'aide des modèles multivariés ajustés et des modèles d'appariement sur score de propension n'ont montré aucune différence au niveau des effets indésirables d'intérêt lors de la comparaison entre la dexamphétamine et les autres médicaments dans l'étude.

Globalement, l'étude indique que la dexamphétamine pourrait être aussi sûre que les autres stimulants prescrits pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité s'agissant des affections cardiovasculaires, psychiatriques ou des troubles de la maturité sexuelle. Il pourrait toutefois exister une augmentation légère mais cliniquement significative de l'incidence des troubles de la croissance chez les utilisateurs de dexamphétamine par comparaison avec le méthylphénidate. L'étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives étant donné que la taille de l'échantillon cible pour les utilisateurs de dexamphétamine n'était pas disponible dans les bases de données et que les estimations pour ce médicament sont associées à des intervalles de confiance larges.

Il existait une forte hétérogénéité entre les bases de données (des différences très importantes quant à l'incidence des effets indésirables ont été constatées entre les bases de données européennes et celle des États-Unis), les patients des États-Unis étant ceux chez lesquels l'incidence des événements indésirables a été la plus élevée et les intervalles de confiance ont été les plus étroits pour les estimations. L'étude se concentre donc principalement sur les résultats provenant des États-Unis. Il est probable que ces différences entre les bases de données soient essentiellement dues à leur capacité à collecter les données et non à des effets différents de ces médicaments entre les populations des États-Unis et de l'Europe.

Au cours de la procédure, le titulaire de l'AMM a fourni des clarifications, précisant en particulier que les différences entre les bases de données s'expliquaient par la façon dont les données étaient collectées. Considérant que la dexamphétamine est indiquée uniquement lorsque la réponse au traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement inadéquate, et que les risques

identifiés par l'étude PASS sont déjà décrits dans la version actuelle du RCP, le rapport bénéfice-risque demeure inchangé et l'ajout d'une mention dans la rubrique 4.8 n'a pas été jugé nécessaire. Les signaux de sécurité concernant les troubles de la croissance et de la maturité sexuelle mériteraient de faire l'objet d'investigations supplémentaires, mais le suivi de ces signaux pourrait être assuré dans le cadre des PSUR. Aucune mesure supplémentaire ne semble réellement nécessaire à ce stade.

Par conséquent, le titulaire de l'AMM devra soumettre un PGR actualisé à l'occasion de la prochaine échéance réglementaire de façon à s'assurer que cette condition de l'autorisation de mise sur le marché a été remplie.

L'étude requise ayant été menée, les produits devront être retirés de la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude menée pour le(s) médicament(s) contenant la substance active dexamphétamine et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) mentionnés ci-dessus demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final d'étude PASS doit/doivent être modifiées.

Annexe II

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché du/des médicament(s) contenant la substance active dexamphétamine concerné(s) par le rapport final d'étude PASS non interventionnelle imposée

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché devra/devront supprimer la/les condition(s) suivante(s) (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

~~Étude de sécurité post autorisation pour évaluer la sécurité à long terme de la dexamphétamine~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	01/11/2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	30/12/2021