

## **Annexe II**

***Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présentés par  
l'Agence européenne des médicaments***

## Conclusions scientifiques

### **Résumé général de l'évaluation scientifique de Dexamed (voir annexe I)**

La dexamfétamine, (2S)-1-phénylpropan-2-amine, est le stéréoisomère dextrogyre de l'amphétamine. Il s'agit d'un stimulant du système nerveux central, plus puissant que le mélange racémique. Les amphétamines augmentent les niveaux de catécholamine dans la fente synaptique en bloquant le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine par les neurones présynaptiques, en libérant la dopamine et la noradrénaline des neurones dopaminergiques, et probablement en inhibant la monoamine oxydase. Il a également été démontré que les amphétamines augmentent la libération et le renouvellement de la sérotonine.

La dexamfétamine est actuellement utilisée pour le traitement de la narcolepsie et du trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) dans plusieurs pays de l'Union européenne, notamment l'État membre de référence dans cette procédure. Son mécanisme d'action dans le THADA n'est pas intégralement compris, mais son efficacité dans le traitement du THADA n'a pas été remise en cause dans le cadre de cette procédure. Pendant la procédure CMDh, il a été admis que dans le traitement du THADA, l'efficacité de la dexamfétamine n'est en aucun cas inférieure aux autres stimulants.

Toutefois, des risques perçus de détournement et d'abus médicamenteux ont été associés à ce médicament. Par conséquent, le demandeur a adopté une mesure d'atténuation des risques, consistant à proposer de déclasser la dexamfétamine en tant que traitement de deuxième intention du THADA chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, si aucun autre médicament ou si aucune option de traitement médical ne permet d'obtenir des résultats satisfaisants.

En outre, le demandeur a proposé de réaliser une étude d'utilisation du médicament afin de surveiller les rapports d'abus et/ou de surdose, ainsi qu'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle visant à surveiller les principaux événements indésirables. Du matériel didactique, et notamment des listes de contrôle, sera également mis à la disposition des médecins et des patients, en conformité avec le matériel didactique fourni pour d'autres médicaments indiqués pour le traitement du THADA.

Lors de la discussion finale du groupe CMDh, deux questions majeures n'avaient pas pu être réglées par les États membres. Le CHMP a par conséquent été invité à déterminer :

- si le déclassement du produit en tant que traitement de deuxième intention et les mesures proposées du PGR sont suffisants pour dissiper les inquiétudes liées au risque perçu de mauvais usage et de détournement médicamenteux.
- si les données scientifiques et cliniques sont suffisantes pour appuyer l'utilisation du produit en tant que traitement de deuxième intention du THADA.

### **Efficacité du traitement de deuxième intention du THADA**

La présente demande relative au Dexamed en tant que traitement de deuxième intention du THADA est une demande bibliographique (usage médical bien établi). Par conséquent, l'évaluation de l'efficacité est basée sur une recherche bibliographique approfondie ainsi que sur les directives européennes actuelles en matière de traitement. Cela est acceptable car pour les demandes associées à un usage bien établi, les demandeurs ne sont pas tenus de fournir les résultats de tests précliniques et d'essais cliniques, ceux-ci étant remplacés par des ouvrages scientifiques appropriés.

Les études cliniques démontrent que des patients atteints du THADA peuvent réagir au méthylphénidate mais pas à la dexamfétamine, et vice versa. L'étude réalisée par Elia et al. (1991) a

conclu que les deux stimulants devaient être essayés en raison de la variabilité individuelle de la réponse. Des mécanismes d'action pharmacologiques différents pourraient être à l'origine des diverses réactions. Le méthylphénidate se lie de manière réversible à la protéine de transport présynaptique, entraînant une inhibition du recaptage des catécholamines dans le neurone présynaptique (Volkow et al., 2002), augmente la libération de la dopamine des vésicules de stockage cytoplasmiques présynaptiques et bloque l'absorption de la dopamine dans les vésicules de stockage cytoplasmiques neuronales, ce qui augmente la disponibilité de la dopamine dans le cytoplasme présynaptique en vue de sa libération dans la fente synaptique (Sulzer et al., 2005).

Dans l'étude de Elia et al., 30 % des participants environ n'ont pas réagi à un traitement mais 4 % seulement n'ont réagi à aucun des deux traitements. Bien qu'aucune information ne soit disponible sur la séquence des traitements, principalement en raison du plan avec permutation des groupes, les résultats sont convaincants. Cette étude comporte toutefois des problèmes méthodologiques. Le nombre de patients était faible et la signification statistique des résultats est incertaine. Par ailleurs, il existe une étude indépendante publiée en 1991 qui conteste l'évaluation des données originales. Le CHMP suppose par conséquent que cette publication peut être considérée comme appuyant l'efficacité sans toutefois offrir de preuve concluante.

Ces données sont en outre étayées par l'étude de Arnold et al. (1978). De manière plus significative, l'étude comparative de Arnold LE (2000) a analysé six études non duplicatives à partir desquelles il a été calculé un taux de réponse de 66 % pour le sulfate de dexamfétamine, de 56 % pour le méthylphénidate et une réponse aux stimulants de 85 % en cas d'essai des deux stimulants. L'auteur conclut que les profils de réaction des patients individuels ne sont pas congruents et que l'absence de réaction ou la survenue d'effets secondaires intolérables avec la prise d'un stimulant n'empêchent pas une bonne réaction à l'autre stimulant. Bien que l'étude présente des limites méthodologiques, les conclusions obtenues sont basées sur des preuves pertinentes. Cette publication inclut également une étude exhaustive de la pharmacodynamie préclinique des deux composés, ce qui peut expliquer la variabilité des réactions observées. Elle conclut que le méthylphénidate est plus sélectif vis-à-vis du transporteur de la dopamine, alors que la dexamfétamine assure d'autres actions, notamment des actions directes sur les récepteurs et la modulation d'autres modes d'absorption de la dopamine, ainsi que des effets sur les autres catécholamines.

Ramtvedt et al. (2013) ont signalé que dans une étude clinique avec permutation des groupes incluant 36 enfants diagnostiqués comme atteints du THADA (conformément aux directives norvégiennes en matière de diagnostic) et ayant reçu un traitement à base de méthylphénidate, de dexamfétamine et de placebo, chacun pendant une durée de 2 semaines et dans l'ordre indiqué, la dexamfétamine et le méthylphénidate ont chacun produit une réaction favorable chez 26 enfants (72 %), mais pas toujours chez le même enfant. Toutefois, le nombre de répondants est passé à 33 (92 %) après que les deux stimulants ont été testés. Sur la base de ce seul document, il est difficile d'évaluer le caractère significatif de l'ampleur de l'effet servant de base à l'évaluation du niveau de réaction. Toutefois, en dépit d'un certain manque de clarté en matière de méthodologie, on note que les conclusions sont conformes à celles de l'étude de Elia et al.

En outre, au moins sept directives fondées sur des données probantes pour le traitement pharmacologique du THADA recommandent la dexamfétamine comme traitement de première intention ; d'autres directives émettent une recommandation favorable explicite pour une utilisation en tant qu'option thérapeutique (Seixas et al., 2012). Il est à noter que toutes les directives mentionnées dans cet article proviennent de pays où la dexamfétamine est déjà commercialisée pour le traitement du THADA.

Enfin, la lisdexamfétamine est un promédicament inactif qui est absorbé dans le sang où il est progressivement converti en dexamfétamine. La lisdexamfétamine a été récemment approuvée dans

certaines États membres dans le cadre d'un programme de traitement exhaustif pour le THADA chez les enfants âgés de 6 ans et plus pour lesquels la réaction au traitement précédent à base de méthylphénidate est considérée comme cliniquement inadéquate. La lisdexamfétamine et la dexamfétamine peuvent être considérées comme identiques en termes pharmacodynamiques. Par conséquent, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour la dexamfétamine en tant que traitement de deuxième intention pour le THADA serait cohérent avec la récente approbation de la lisdexamfétamine pour l'utilisation dans la même population de patients.

En tenant compte de l'ensemble des données disponibles, le Comité a considéré qu'il existe suffisamment de données pour conclure que la dexamfétamine peut être bénéfique aux patients ne réagissant pas au méthylphénidate. Les deux substances présentent la même efficacité dans le traitement du THADA, mais avec des mécanismes d'action différents. Le méthylphénidate est plus sélectif vis-à-vis du transporteur de la dopamine, alors que la dexamfétamine assure d'autres actions, notamment des actions directes sur les récepteurs et la modulation d'autres modes d'absorption de la dopamine, ainsi que des effets sur les autres catécholamines. Même si aucune étude individuelle ne peut servir de preuve formelle, les publications fournies dans le cadre de la demande, incluant non seulement des études publiées mais également des directives thérapeutiques et des manuels scientifiques, démontrent l'efficacité de ce médicament dans le traitement de deuxième intention du THADA.

### **Risque d'abus et de dépendance**

Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Dexamed, des inquiétudes ont été soulevées quant au risque d'abus et de dépendance vis-à-vis de la dexamfétamine. L'État membre ayant formulé des objections a considéré que, sur la base du profil pharmacodynamique et pharmacocinétique de la dexamfétamine, le risque potentiel de dépendance et d'abus associé à ce produit est supérieur aux risques associés aux autres options de traitement du THADA.

Il est en effet accepté que les stimulants, y compris la dexamfétamine, peuvent potentiellement créer des risques de mauvais usage, de détournement médicamenteux et de dépendance. L'efficacité de la dexamfétamine dans le traitement du THADA n'est toutefois pas remise en question. Dans la demande en cours, l'utilisation de la dexamfétamine en tant que traitement de deuxième intention du THADA est une mesure introduite pour atténuer cette inquiétude. L'indication inclut également une mention selon laquelle le traitement doit être mis en place et régulièrement évalué par un médecin spécialisé dans la santé mentale de l'enfant et de l'adolescent, après qu'une évaluation complète a permis d'établir un diagnostic de THADA. Ces mesures ainsi que celles prévues dans le plan de gestion des risques sont proposées pour s'assurer que la dexamfétamine n'est administrée qu'aux patients qui en ont réellement besoin et qui peuvent en bénéficier, en atténuant ainsi les risques de mauvais usage et de détournement médicamenteux.

En ce qui concerne le risque de mauvais usage et de détournement médicamenteux au sein de la population de patients atteints de THADA, une méta-analyse réalisée par Lee et al. (2011) a conclu que les patients atteints de THADA sont exposés à des risques d'abus de substances bien plus élevés que la population générale de la même tranche. Dans d'autres publications, les auteurs semblent avoir conclu que le traitement du THADA à base de stimulants pendant l'enfance est associé à une réduction du risque de troubles liés à l'usage de substances à un âge plus avancé (Biederman et al. 1999 ; Wilens et al. 2003). Toutefois, une méta-analyse plus récente réalisée par Humpreys et al. (2013) a passé en revue des rapports publiés et non publiés sur un total de 15 études différentes et a conclu que le traitement efficace du THADA, généralement à base de méthylphénidate, ne semble pas avoir d'incidence sur l'abus de substances à un âge plus avancé. Cette méta-analyse a permis d'identifier un certain nombre de questions clés susceptibles d'expliquer les différences observées dans le résultat des études, et les auteurs ont noté que ladite méta-analyse, bien que se fondant sur l'étude de Wilens et

al. (2003), demeure relativement modeste en termes de nombre d'études incluses. Par conséquent, il n'est actuellement pas possible d'établir avec précision si le traitement à base de stimulants des patients atteints de THADA influe sur le risque de troubles liés à l'abus de substances à un âge plus avancé. Certaines données semblent toutefois indiquer que la population atteinte de THADA et traitée par des stimulants n'est pas exposée à des risques plus élevés que la population atteinte de THADA non traitée.

Dans le cadre de la procédure, le titulaire de l'AMM a réalisé d'autres recherches dans les documents scientifiques portant sur le sujet, la documentation disponible en ligne, les bases de données des autorités de santé européennes et de l'OMS et dans sa propre base de données sur la sécurité. Bien qu'il soit reconnu que lesdits mauvais usages, abus, dépendance et détournement médicamenteux sont des événements qui ne sont pas toujours signalés aux médecins ordonnateurs, les résultats de la recherche ont mis en évidence un très faible taux d'événements dans les pays où la dexamfétamine est disponible sur le marché pour le traitement du THADA.

Il est signalé que l'âge peut être un facteur dominant dans les troubles liés à l'usage de substances. L'expérimentation des drogues à usage récréatif débute généralement à l'adolescence, alors que le traitement du THADA peut commencer à un âge plus précoce. En outre, les stimulants sont prescrits aux patients atteints de THADA suite à l'établissement d'un diagnostic de THADA, par opposition à une quête délibérée de stimulants. Il est reconnu que l'abus et la dépendance sont des risques potentiels, mais une distinction doit être établie entre la population qui abuse des stimulants et la population générale atteinte de THADA. Les experts consultés ont exprimé le fait que le THADA est moins susceptible de provoquer un état euphorique chez les enfants lorsque les indications du produit sont respectées. Les experts pensent qu'actuellement peu de données indiquent que la dexamfétamine est associée à un risque plus élevé de dépendance dans la population de patients atteints de THADA et traités que dans la population ne souffrant pas de THADA.

De plus, les traitements à action rapide présentent généralement plus d'avantages que les traitements à action prolongée. En effet, les traitements à action rapide sont moins susceptibles d'affecter la structure du sommeil et l'appétit que les produits à action prolongée. L'optimisation du traitement peut également être plus facilement atteinte avec les formes à libération immédiate lorsqu'une phase initiale d'ajustement posologique est nécessaire pour déterminer les niveaux de dosage corrects.

Le Comité a également noté que les produits contenant de la dexamfétamine sont commercialisés dans l'Union européenne depuis plusieurs années sans plan de gestion des risques et que, par conséquent, l'introduction d'un produit à base de dexamfétamine accompagné d'un plan de gestion des risques constituera vraisemblablement une amélioration significative pour les patients.

### **Risques associés à l'usage à long terme**

En ce qui concerne les autres risques potentiels associés à l'usage à long terme de la dexamfétamine, tels que la défaillance éventuelle du développement neurocognitif et le risque de cardiomyopathie, aucune preuve clinique ne permet de démontrer que le traitement à long terme a une quelconque influence négative sur le développement neurocognitif.

Il doit toutefois être noté que, de manière générale, très peu de données sont disponibles dans la pratique clinique pour étayer cette hypothèse. Le risque identifié de cardiomyopathie est principalement associé à un usage chronique, en particulier à haute dose. Le groupe d'experts reconnaît ce risque mais considère que sa fréquence est faible. Une augmentation de la pression artérielle et une tachycardie peuvent survenir. En sus des mesures spécifiques énoncées dans le plan de gestion des risques, le comité a recommandé de surveiller la pression artérielle et la fréquence du pouls afin de minimiser ces risques.

En tenant compte de l'ensemble des données disponibles, le Comité a accepté que la dexamfétamine puisse potentiellement être associée à un mauvais usage, un détournement médicamenteux et également une dépendance. Toutefois, le Comité considère également que les mesures d'atténuation des risques proposées sont appropriées pour atténuer les risques. L'indication a été restreinte à un traitement de deuxième intention, le plan de gestion des risques du produit inclut du matériel didactique à l'intention aussi bien des médecins ordonnateurs que des patients et des aidants, ainsi qu'une étude d'utilisation du médicament qui a été étendue pour collecter des informations portant spécifiquement sur l'abus et le mauvais usage. Toutes ces mesures, associées à la législation nationale existante relative à la fabrication, la distribution et la prescription des médicaments réglementés, sont censées atténuer les risques.

### **Plan de gestion des risques**

Les mesures proposées d'atténuation des risques combinent des activités systématiques (intégration de mises en garde dans les informations sur les produits) et les matériels et outils pédagogiques suivants :

- un guide de prescription à l'intention des médecins incluant des directives pour l'établissement du diagnostic en conformité avec les directives DSM/ICD et pour la reconnaissance et l'exclusion des patients ayant des antécédents d'abus, de mauvais usage, de détournement médicamenteux et de dépendance ;
- des listes de contrôle pour le dépistage et la surveillance continue de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la croissance (poids, taille, appétit) des patients et l'émergence des psychoses.

Pendant l'évaluation de la demande au niveau des États membres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a été consulté concernant le plan de gestion des risques et le demandeur a accepté les recommandations visant à :

- Réaliser une étude d'utilisation du médicament pour suivre l'usage de la dexamfétamine prescrite dans l'Union européenne à l'aide de multiples sources de données. En outre, l'étude d'utilisation du médicament doit être élargie pour obtenir de manière active des rapports sur l'abus, le mauvais usage, le détournement médicamenteux et la dépendance chez les enfants atteints de THADA, auprès des centres antipoison, des centres de surveillance des médicaments, d'autres bases de données, des informations accessibles au public provenant des documents scientifiques portant sur le sujet et des informations en ligne.
- Réaliser une étude de sécurité post-autorisation pour évaluer le profil de sécurité à long terme de la dexamfétamine chez les enfants atteints de THADA, en ciblant spécifiquement les principaux problèmes tels que les accidents cardiovasculaires, la croissance et les événements indésirables de nature psychiatrique. Cette étude rétrospective (nouveaux utilisateurs) comparera également le risque relatif entre la dexamfétamine et les autres stimulants dans la population de patients.

Le CHMP a également recommandé la mise à jour ultérieure du plan de gestion des risques (voir annexe IV).

Au cours de la procédure de saisine, le CHMP a recommandé d'apporter des modifications relatives à la sécurité dans les informations sur le produit :

- Amendement de la rubrique 4.1 pour indiquer que « Le traitement doit être administré sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent » et que « La dexamfétamine n'est pas indiquée pour tous les enfants atteints de THADA. La décision d'utiliser de la dexamfétamine doit se fonder sur une évaluation exhaustive de la

sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de l'âge de l'enfant et du risque d'abus, de mauvais usage ou de détournement médicamenteux. »

- Introduction d'un énoncé dans la rubrique 4.4 concernant « L'abus, le mauvais usage et le détournement médicamenteux » signalant que les stimulants à action rapide présentent généralement des risques plus élevés que ceux liés aux produits à action prolongée correspondants.
- Introduction d'un énoncé dans la rubrique 4.8 concernant le signalement des réactions indésirables suspectées.

Les rubriques concernées des informations sur le produit ont été mises à jour en conséquence.

Le CHMP, ayant examiné les données soumises dans le cadre de la demande, a émis un avis selon lequel les activités de gestion des risques ci-dessus sont nécessaires pour garantir la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du médicament.

### **Rapport bénéfice / risque global**

En tenant compte des données soumises par le demandeur, le CHMP a considéré qu'il existe suffisamment d'éléments probants pour conclure que le méthylphénidate peut être bénéfique aux patients ne réagissant pas à la dexamfétamine. Les données cliniques disponibles, associées aux directives cliniques et au fait que le mécanisme d'action est différent de celui des autres options thérapeutiques, confirment l'efficacité de la dexamfétamine dans le traitement de deuxième intention du THADA.

Il est admis que la dexamfétamine présente un risque de mauvais usage, de détournement médicamenteux et de dépendance. Son utilisation en tant que traitement de deuxième intention uniquement, en dépit de son efficacité prouvée, est une mesure introduite dans le but d'atténuer cette inquiétude. L'indication inclut également un énoncé selon lequel ce médicament ne doit être prescrit que par un spécialiste, lorsque le diagnostic du THADA a été établi après une évaluation exhaustive de la chronicité et de la sévérité, conformément aux notes explicatives DSM ou ICD et uniquement lorsque le méthylphénidate s'est avéré inefficace. Pendant la durée du traitement, des évaluations régulières doivent être réalisées sur la nécessité du traitement (voir ci-dessous) et l'occurrence éventuelle d'un usage abusif, d'une dépendance ou d'un détournement médicamenteux.

Globalement, le Comité considère que les mesures d'atténuation proposées pour le risque d'abus sont appropriées. Le plan de gestion des risques du produit inclut du matériel didactique à l'intention aussi bien des médecins ordonnateurs que des patients et des aidants, ainsi qu'une étude d'utilisation du médicament qui a été étendue pour collecter des informations portant spécifiquement sur l'abus et le mauvais usage. Toutes ces mesures, associées à la législation nationale existante relative à la fabrication, la distribution et la prescription des médicaments réglementés, sont censées compenser les risques.

Le CHMP a pris note du fait que le plan de gestion des risques proposé est conforme aux plans de gestion des risques en vigueur pour les autres stimulants (le méthylphénidate et la lisdexamfétamine), et également que les produits contenant de la dexamfétamine sont commercialisés dans l'Union européenne depuis plusieurs décennies sans plan de gestion des risques. Par conséquent, il est considéré comme prévisible que l'introduction d'un produit à base de dexamfétamine avec un plan de gestion des risques apporte des améliorations significatives grâce à la collecte d'informations sur l'usage du produit en situation réelle, et à l'introduction et la mise en œuvre de mesures d'atténuation des risques.

***Motifs de l'avis positif, amendements au résumé des caractéristiques du produit et à la notice et conditions des autorisations de mise sur le marché***

Considérant que

- Le Comité a pris en compte la notification de saisine formée par le Royaume-Uni sur le fondement de l'article 29(4) de la Directive 2001/83/CE. Les Pays-Bas ont considéré que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché constitue un risque potentiel sérieux pour la santé publique.
- Le Comité a examiné toutes les données fournies par le demandeur à l'appui de l'efficacité de la dexamfétamine en tant que traitement de deuxième intention du THADA, et les propositions d'atténuation du risque de mauvais usage et de détournement médicamenteux.
- Le Comité est d'avis que la dexamfétamine a un mécanisme d'action différent de celui du méthylphénidate, et que les données disponibles démontrent l'efficacité de la dexamfétamine dans le traitement du THADA.
- Le Comité est également d'avis que les mesures proposées d'atténuation des risques liés au mauvais usage et au détournement médicamenteux sont appropriées. Une étude d'utilisation du médicament visant à suivre l'usage de la dexamfétamine prescrite dans l'Union européenne à l'aide de multiples sources de données a également été requise. Le Comité a en outre demandé qu'une étude de sécurité post-autorisation soit réalisée pour évaluer le profil de sécurité à long terme de la dexamfétamine chez les enfants atteints de THADA, en ciblant particulièrement les problèmes majeurs de santé tels que les accidents cardiovasculaires, la croissance et les événements indésirables de nature psychiatrique.

Ainsi, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du Dexamed et noms associés soit considéré comme étant favorable. Le CHMP a émis un avis favorable recommandant l'octroi des autorisations de mise sur le marché du produit dont le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont tels que définis dans l'Annexe III de l'avis du CHMP et dont les conditions d'autorisation de mise sur le marché sont telles qu'énoncées dans l'Annexe IV de l'Avis du CHMP émis pour le Dexamed et noms associés (voir Annexe I).