

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Dexamphétamine

**TENTIN 5 mg, 10 mg et
20 mg,**

comprimé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 janvier 2026

- Trouble déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)
- Adolescent / enfant (≥ 6 ans à 17 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Le traitement pharmacologique par TENTIN (dexamphétamine) est une option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, scolaires et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Il n'existe pas de donnée comparative entre la dexamphétamine et à sa prodrogue la lisdexamphétamine ; le choix entre les deux psychostimulants dépend du contexte clinique.

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

Conformément au RCP, « le traitement doit être initié sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Le diagnostic doit être établi selon les critères actuels du DSM-5 ou des recommandations de la CIM-10 et doit s'appuyer sur une évaluation complète et pluridisciplinaire du patient.

Le diagnostic ne peut être posé uniquement sur la base d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique standard unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et psychologiques spécialisées, éducatives et sociales.

Le programme de traitement complet comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants atteints d'un syndrome comportemental caractérisé par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de courte durée d'attention, de distractibilité, de labilité émotionnelle, d'impulsivité, d'hyperactivité modérée à sévère, de signes neurologiques mineurs et d'anomalies de l'EEG. L'apprentissage peut être altéré ou non.

La dexamphétamine n'est pas indiquée chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser la dexamphétamine devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de l'âge de l'enfant et du risque potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement.

Un placement éducatif approprié est essentiel et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. TENTIN (dexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière, conformément à l'indication autorisée. »

La Commission insiste sur :

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

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

- les conditions de prescription et de délivrance spécifique à la dexamphétamine, notamment en termes de diagnostic, bilan pré-thérapeutique, adaptation posologique, surveillance continue et réévaluation du traitement au long cours, dans le respect des critères de l'AMM,
- les recommandations concernant l'intégration des patients au sein du parcours de soin notamment pour les enfants et adolescents au regard des recommandations récentes de la HAS 2024 sur le diagnostic et interventions thérapeutiques et des recommandations datant de 2014, sur la conduite à tenir du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH.

Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du profil pharmacologique similaire à celui de la lisdexamphétamine, sa prodrogue, – des données d'efficacité issues uniquement d'une étude observationnelle (étude ATTENTION) suggérant une amélioration du score total ADHD-RS au 6ème mois de traitement par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne de -11,9 points, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des différentes limites associées à ces études (arrêt précoce de l'étude, pourcentage de données manquantes sur le critère de jugement principal, absence

de comparaison, faible instauration de traitement en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses),

- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,
- du profil de tolérance avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et staturo-pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que TENTIN (dexamphétamine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Population cible	La population cible est estimée à environ 31 340 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	<p>→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</p> <p>Concernant les conditions de prescription de la dexamphétamine, conformément à son AMM, la Commission rappelle qu'aujourd'hui :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les spécialités à base de dexamphétamine sont soumises à une prescription initiale annuelle réservée uniquement aux spécialistes et aux services spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie, en ville ou à l'hôpital, – le renouvellement annuel de la prescription est également réservé à ces mêmes spécialistes tandis que les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. <p>La Commission rappelle également l'importance de maintenir les gardes fous et les modalités de prescription spécifiques de la dexamphétamine (notamment la prescription limitée à 28 jours) compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du risque important identifié de mésusage, d'abus, de dépendance et d'usage détourné avec ce médicament, – des données d'efficacité de la dexamphétamine qui ont suggéré l'intérêt de cette molécule sur les symptômes du TDAH uniquement à court terme, – des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques, cognitifs et cérébrovasculaires de la dexamphétamine. <p>→ Autres demandes</p> <p>En raison des données de tolérance avec des risques cardiovasculaires, staturo-pondéraux, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et cognitifs, la Commission recommande une réévaluation du traitement 3 à 6 mois après l'instauration.</p> <p>Aussi, compte-tenu du profil de tolérance mal connu à long terme, avec des incertitudes notamment en termes d'événements indésirables cardiovasculaires, et plus particulièrement des risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies inhérents à la classe médicamenteuse des amphétaminiques, la Commission recommande, en plus du contrôle de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à chaque ajustement posologique et au moins tous les 6 mois, une surveillance cardiologique spécialisée régulière avec réalisation d'une échographie cardiaque.</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.2.1 Etude observationnelle non comparative de 12 mois (étude ATTENTION)	15
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Synthèse des données de tolérance	19
3.3.2 Données du Plan de Gestion de Risques (PGR)	21
3.3.3 Données du <i>Periodic Safety Update Report</i> (PSUR)	22
3.3.4 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	23
3.4 Synthèse des données d'utilisation	27
3.5 Modification du parcours de soins	28
3.6 Programme d'études	28
4. Discussion	28
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	37
5.3 Service Médical Rendu	37
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	38
5.5 Population cible	39
5.6 Demande de données	39
5.7 Autres recommandations de la Commission	40
6. Annexes	41

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « La dexamphétamine est indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.</p> <p>Le diagnostic doit être établi selon les critères actuels du DSM-5 ou des recommandations de la CIM-10 et doit s'appuyer sur une évaluation complète et pluridisciplinaire du patient.</p> <p>Le traitement doit être effectué sous la supervision d'un spécialiste des troubles comportementaux de l'enfant et/ou l'adolescent.</p> <p>Le diagnostic ne peut être posé uniquement sur la base d'un ou plusieurs symptômes.</p> <p>L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique standard unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et psychologiques spécialisées, éducatives et sociales.</p> <p>Le programme de traitement complet comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants atteints d'un syndrome comportemental caractérisé par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de courte durée d'attention, de distractibilité, de labilité émotionnelle, d'impulsivité, d'hyperactivité modérée à sévère, de signes neurologiques mineurs et d'anomalies de l'EEG. L'apprentissage peut être altéré ou non.</p> <p>La dexamphétamine n'est pas indiquée chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser la dexamphétamine devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de l'âge de l'enfant et du risque potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement.</p> <p>Un placement éducatif approprié est essentiel et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. TENTIN (dexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière, conformément à l'indication autorisée. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Dexamphétamine (N06BA02)</p> <p>TENTIN 5 mg, comprimé</p> <p>– plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 948 3 3)</p> <p>TENTIN 10 mg, comprimé</p> <p>– plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 017 5 3)</p> <p>TENTIN 20 mg, comprimé</p> <p>– plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 948 6 4)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	BIOCODEX SAS (Exploitant)

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle – usage médical bien établie) : 14/05/2024</p> <p>Plan de Gestion des Risques (PGR)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Stupéfiants – Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie – Prescription limitée à 4 semaines sur ordonnance sécurisée – Renouvellement non restreint
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Le traitement doit se faire sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou l'adolescent.</p> <p><i>Contrôles préalables au traitement</i></p> <p>Avant toute prescription, l'état cardiovasculaire initial du patient, y compris sa pression artérielle et sa fréquence cardiaque, doit être évalué. Dans le cadre de l'anamnèse complète, il convient de documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes de comorbidités médicales et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque/décès inexpliqué et la mesure exacte du poids et de la taille antérieurs au traitement à reporter sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).</p> <p><i>Surveillance continue</i></p> <p>La croissance, l'état psychiatrique et l'état cardiovasculaire doivent être surveillés de façon continue (voir également rubrique 4.4 du RCP).</p> <ul style="list-style-type: none"> – La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe de percentiles lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum. – La taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés tous les 6 mois au minimum, en tenant à jour une courbe de croissance. – L'apparition de troubles psychiatriques de novo ou l'aggravation de troubles préexistants, y compris la dépression et le comportement agressif, doit être surveillée lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum et à chaque consultation. <p>Les risques de détournement, de mésusage et d'abus de la dexamphétamine doivent être surveillés chez les patients.</p> <p><i>Posologie</i></p> <p>Une titration prudente de la dose est nécessaire au début du traitement par la dexamphétamine. La dose la plus faible possible doit être utilisée pour commencer la titration.</p> <p>La dose quotidienne initiale recommandée est de 5 mg une ou deux fois par jour (au petit-déjeuner et au déjeuner, par exemple) et cette dose quotidienne peut ensuite être augmentée si nécessaire par paliers hebdomadaires de 5 mg en fonction de la tolérance et de l'efficacité observée.</p> <p>Lorsque TENTIN (dexamphétamine) est utilisé pour traiter des troubles hyperkinétiques/un TDAH, les horaires d'administration des doses doivent être choisis de façon à obtenir l'effet maximal au moment où il est le plus nécessaire pour lutter contre les difficultés scolaires et sociales liées au comportement. En principe, la première dose augmentée devra être administrée le matin. TENTIN (dexamphétamine) ne doit pas être pris trop tard après le déjeuner afin d'éviter les troubles du sommeil.</p>

	<p>La dose quotidienne totale la plus faible permettant d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes devra être utilisée.</p> <p>Chez l'enfant et l'adolescent, la dose quotidienne maximale est habituellement de 20 mg, bien que des doses de 40 mg puissent être nécessaires dans de rares cas pour une titration optimale. La décision d'administrer TENTIN (dexamphétamine) une ou deux fois par jour devra s'appuyer sur l'évolution des symptômes aux différents moments de la journée. »</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un psychostimulant sympathomimétique d'action centrale (amphétamine).
Mécanisme d'action	La dexamphétamine est une amine sympathomimétique exerçant une activité stimulante sur le système nerveux central et une action anorexigène.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : prise en charge dans l'indication AMM au Royaume-Uni, Allemagne, Suisse, Pays-Bas, Norvège, Suède, Finlande, Islande, Espagne et Danemark. – Pour les Etats-Unis : pris en charge dans l'indication suivante « <i>Attention Deficit Disorder with Hyperactivity as an integral part of a total treatment program that typically includes other measures (psychological, educational, social) for patients (ages 6 years to 16 years) with this syndrome.</i> »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 14 janvier 2026. • Date d'adoption : 28 janvier 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite – HyperSupers TDAH France) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental fréquent, affectant environ 5% des enfants¹. On estime que 65% des TDAH découverts dans l'enfance persistent à l'adolescence et à l'âge adulte², avec un maintien chez 15% des enfants des caractéristiques cliniques qui répondraient aux critères de diagnostic à l'âge de 25 ans, et chez plus de 50% d'altérations significatives dans divers domaines (notamment apprentissage, fonctionnement social, conduites à risque)¹.

Chez l'enfant de 6 ans et plus, des symptômes évocateurs de TDAH peuvent être présents dans le cadre du développement standard¹. Les manifestations cliniques du TDAH de l'enfant reposent sur une triade symptomatique associant, à des degrés variables, des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Les symptômes comme l'hyperactivité ont une expression cognitive plus importante à l'âge adulte que dans l'enfance et ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. En lien avec un

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

² 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.

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'acte rapides.

Le TDAH s'associe très souvent à des troubles ou des comorbidités, rendant le diagnostic complexe. Chez l'enfant, les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont les autres troubles neurodéveloppementaux (notamment, troubles du développement du langage, troubles des sons et de la parole, troubles de l'apprentissage), troubles externalisés (troubles d'opposition-provocation, troubles des conduites), et comme chez les adultes, troubles anxieux, troubles de l'humeur, comportements à risque (consommation de substances psychoactives, comportement sexuel à risque) et troubles du sommeil. Chez l'enfant, la prévalence des comorbidités associées varie selon le trouble. Le retentissement fonctionnel du TDAH peut être important par ses conséquences académiques, professionnelles, sociales, familiales, ou liées aux comorbidités.

On distingue ainsi trois sous-types cliniques :

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

Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes. Le diagnostic repose sur une démarche clinique, basée sur une anamnèse et une évaluation complète du patient. Les critères diagnostiques communément utilisés sont ceux du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V-TR)* (ou ceux de *l'International Classification of Diseases, ICD*) et portent sur³ :

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

Les critères obtenus définissent le sous-type de TDAH. Le degré de sévérité est également spécifié⁵ :

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

Chez l'enfant, l'évaluation clinique doit être conduite avec les parents de l'enfant et également avec l'adolescent seul. Une anamnèse développementale et historique sera réalisée, ainsi qu'un examen clinique de l'enfant avec une évaluation du comportement et des aptitudes, un recueil des

³ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2016.

caractéristiques familiales et sociales et de l'évolution du trouble⁴. Une évaluation des diagnostics différentiels sera également réalisée.

2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations françaises⁵ de 2024 proposent une prise en charge globale, multimodale et pluridisciplinaire du TDAH de l'enfant.

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

Le traitement pharmacologique recommandé en première intention est un psychostimulant à base de méthylphénidate. Lors de la réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate en 2020, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités restait important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH de l'enfant de 6 ans et plus, lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante^{6,7,8,9}. En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du méthylphénidate, il est recommandé d'adapter le dosage ou de proposer une autre spécialité galénique de méthylphénidate.

Parmi les autres alternatives médicamenteuses :

- la spécialité XURTA (lisdexamphétamine) indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus **lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante**. La Commission lui a octroyé dans son avis de primo-inscription de 2025¹⁰ un SMR modéré et a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. A ce jour, XURTA (lisdexamphétamine) n'est pas inscrit au Journal Officiel (JO),
- la spécialité INTUNIV (guanfacine, antihypertenseur adrénergique à action centrale) a obtenu une AMM dans le cadre d'une prise en charge globale dans le traitement du TDAH des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou sont inefficaces. La Commission a évalué cette

⁴ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁵ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁶ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités RITALINE (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18481_RITALINE_RITALINE_LP_PIC_REEV_AvisDef_CT18481.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

⁷ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités MEDIKINET (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18473_MEDIKINET_PIC_REEV_AvisDef_CT18473.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

⁸ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités CONCERTA LP (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18471_CONCERTA_PIC_REEV_RI_AvisDef_CT18471.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

⁹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités QUASYM LP (méthylphénidate) du 24/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18479_QUASYM_PIC_REEV_RI_AvisDef_CT18479.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités XURTA (lisdexamphétamine) du 08/10/2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21359_XURTA_PIC_INS_AvisDef_CT21359.pdf (consulté en ligne le 07/01/2026).

spécialité en 2017¹¹ et lui a octroyé un SMR faible et a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du TDAH **sévère** chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans **en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate** en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier. Cette spécialité n'est pas commercialisée à ce jour,

- les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine) disposent d'une AAC dans la prise en charge globale du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante¹²,
- les spécialités STRATTERA (atomoxétine, sympathomimétique à action centrale) ont initialement obtenu une AMM dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. La Commission a évalué ces spécialités en 2011¹³ et a estimé que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des données d'efficacité et des préoccupations en termes de tolérance et au regard du traitement de référence disponible. L'AMM de ces spécialités a été abrogée le 14 juin 2012. A ce jour, les spécialités STRATTERA (atomoxétine) et leurs génériques disposent d'une AAC dans le TDAH de l'enfant et de l'adolescent, après échec des traitements bénéficiant d'une AMM dans l'indication. Cependant, l'ANSM a été informée en octobre 2024 de l'arrêt de fabrication des spécialités princeps STRATTERA (atomoxétine) disponibles dans le cadre de l'AAC. Les prescripteurs ont néanmoins la possibilité d'effectuer une demande d'AAC pour les spécialités génériques disponibles. Les recommandations françaises¹⁴ citent leur usage dans le cadre de cet AAC, en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (niveau de preuve de grade B),
- la clonidine, un antihypertenseur d'action centrale n'ayant pas d'AMM pour le traitement du TDAH de l'enfant et d'adolescent, est citée par les recommandations françaises¹⁵ en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (grade de niveau de preuve non précisé).

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

Les recommandations internationales préconisent d'envisager une prescription de dexamphétamine chez l'enfant de 5 ans et plus en cas d'intolérance à la lisdexamphétamine (et son profil à libération prolongée) bien qu'une réponse clinique soit observée¹⁶ ou, de recourir à un autre traitement

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité INTUNIV (guanfacine) du 17/05/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15974_INTUNIV_PIC_INS_Avis3_CT15974.pdf (consulté en ligne le 09/07/2025).

¹² Les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine) 40 mg et 50 mg ne sont plus disponibles.

¹³ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités STRATTERA (atomoxétine) du 19/01/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-8904.pdf (consulté en ligne le 08/07/2025).

¹⁴ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

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

¹⁶ NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2019.

psychostimulant (méthylphénidate, lisdexamphétamine ou dexamphétamine) en cas d'inefficacité d'un premier traitement psychostimulant chez l'enfant de 6 ans et plus¹⁷.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH.

→ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
XURTA, gélule (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg) (lisdexamphétamine) HAC PHARMA	Dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.	08/10/2025 (inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V	Non (dosages à 50 mg, 60 mg et 70 mg non commercialisés)
INTUNIV, comprimé à libération prolongée (1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg) (guanfacine) TAKEDA	Traitement du TDAH des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. INTUNIV (guanfacine) doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales.	17/05/2017 (inscription)	Faible dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.	ASMR V dans la prise en charge du TDAH sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.	Non (non commercialisé)

Les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine, laboratoire TAKEDA), disponibles en gélule, disposent d'une AAC dans la prise en charge globale du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante¹⁸.

Les spécialités STRATTERA (atomoxétine, laboratoire LILLY), disponibles en gélules et en solution buvable, et leurs génériques, disponibles en gélules uniquement, disposent d'une AAC dans le TDAH de l'enfant et de l'adolescent, après échec des traitements bénéficiant d'une AMM dans l'indication. Cependant, l'ANSM a été informée en octobre 2024 de l'arrêt de fabrication des spécialités princeps STRATTERA (atomoxétine) disponibles dans le cadre de l'AAC. Les prescripteurs ont néanmoins la

¹⁷ AWFE. Long version of the interdisciplinary evidence- and consensus based guideline "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children, adolescents and adults". 2018.

¹⁸ Les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine) 40 mg et 50 mg ne sont plus disponibles.

possibilité d'effectuer une demande d'AAC pour les spécialités génériques disponibles. La Commission a cependant évalué les spécialités STRATTERA (atomoxétine) en 2011 dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents dans le cadre d'une prise en charge globale et a rendu un avis défavorable à leur inscription au remboursement dans cette indication¹⁹. Leur AMM a été abrogée depuis le 14 juin 2012. Les recommandations françaises citant leur usage dans le cadre de l'AAC, en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate, ces spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

La clonidine est proposée par les recommandations françaises de 2024 dans le cadre d'un usage hors AMM dans le traitement du TDAH de l'enfant à partir de 6 ans en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité et en cas de contre-indications aux psychostimulants, malgré différents essais de forme galénique ou d'adaptation posologique de méthylphénidate (grade de niveau de preuve non précisé)²⁰. Elle n'est par conséquent pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

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

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités STRATTERA (atomoxétine) du 19/01/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-_8904.pdf (consulté en ligne le 10/06/2025).

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

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TENTIN (dexamphétamine) chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans repose sur une étude observationnelle (étude ATTENTION²²), européenne (aucun centre français), multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance jusqu'à 12 mois de la dexamphétamine chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un TDAH et pour lesquels la réponse au traitement antérieur par méthylphénidate était cliniquement insuffisante.

Des données de tolérance reposant sur une étude post-autorisation de tolérance (*Post-Authorisation Safety Study* [PASS]) de 5 ans demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM ont également été fournies par le laboratoire. Les objectifs de cette étude étaient d'une part, d'évaluer la proportion et le taux d'incidence des événements indésirables (EI) cardiovasculaires, psychiatriques et relatifs à un retard de croissance ou un retard de la maturité sexuelle chez des enfants âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH et une première prescription de psychostimulants (dexamphétamine, méthylphénidate ou lisdexamphétamine) ; et d'autre part, de comparer leur risque à long terme dans cette même population. Les résultats sont présentés au paragraphe « 2.7.1. Synthèse des données de tolérance ».

Enfin, une étude sur l'utilisation de la dexamphétamine (*Drug Utilisation Study* [DUS]) pendant 5 ans également demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM a été fournie afin d'évaluer l'utilisation hors-AMM de la dexamphétamine en Europe et de recueillir des données sur l'abus, le mésusage, l'usage détourné et la dépendance liés à la dexamphétamine. Les résultats sont présentés au paragraphe « 2.7.1. Synthèse des données de tolérance ».

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

- une étude de phase IIIb (Dittmann et al. 2013 et 2014^{23,24} et Nagy et al. 2016²⁵) comparative, randomisée, en double-aveugle comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la lisdexamphétamine par rapport à l'atomoxétine pendant 9 semaines chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH significatif avec une réponse insuffisante à un traitement antérieur par le méthylphénidate ; l'étude ne portant pas sur la dexamphétamine et en l'absence de résultats relatifs à la dexamphétamine, cette dernière ne sera pas décrite dans le présent avis,
- neuf études bibliographiques²⁴⁻³², dont :
 - six études²⁴⁻²⁹ comparatives, en double-aveugle, en *cross-over* publiées entre 1984 et 2013 et réalisées chez des enfants et adolescents atteints de TDAH durant lesquelles les patients recevaient séquentiellement (selon un ordre non précisé) : dexamphétamine,

²² Henrik U., Oliver D., Roland F. Effectiveness and safety of dexamphetamine sulfate (Attentin®) in the routine treatment of children and adolescents with ADHD: results from a 12-month non-interventional study. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol.* 2021;23:9:73-86.

²³ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1081-92.

²⁴ Dittmann R.W., Cardo E., Nagy P., et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(11):1059-69.

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

méthylphénidate et placebo^{26, 27} ou, dexamphétamine, fenfluramine et placebo²⁸ ou, dexamphétamine à libération prolongée, dexamphétamine à libération immédiate et placebo²⁹ ou, dexamphétamine (sans précision de la forme de libération) et placebo³⁰ ou, dexamphétamine et méthylphénidate³¹,

- une étude bibliographique³² comparative *versus* placebo publiée en 1984 réalisée chez des garçons atteints de TDAH,
- la publication³³ d'une étude comparative de l'amphétamine *versus* placebo, en double-aveugle, en groupes parallèles, publiée en 1997 et réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 11 ans atteint de TDAH,
- la publication³⁴ en 1997 d'une étude comparative, en double-aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez des enfants âgés de 7 à 9,9 ans atteints de TDAH traités par traitements psychostimulants (dont méthylphénidate et dexamphétamine),

compte-tenu des limites méthodologiques suivantes, ces études ne seront pas décrites dans le présent avis :

- faible effectif de patients inclus^{25, 26, 27, 29,30},
- absence de données sur la proportion de patients précédemment traités par méthylphénidate et avec une réponse cliniquement insuffisante au méthylphénidate à l'inclusion^{24, 26, 27, 29, 30, 31, 32},
- absence de données sur la séquence des traitements psychostimulants reçus (ordre et/ou résultats)^{24, 25, 26, 27, 29, 30},
- population de patients inclus ne répondant pas à l'indication AMM de TENTIN (dexamphétamine)^{25, 27},
- absence de critères d'inclusion et d'exclusion définis²⁷,
- posologie hors-AMM^{24, 31}.

²⁶ Elia J., Borcherding B.G., Rapoport J.L., et al. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res.* 1991;36(2):141-55.

²⁷ Ramtvedt B.E., Røinås E., Aabech H.S., et al. Clinical gains from including both dextroamphetamine and methylphenidate in stimulant trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(9):597-604.

²⁸ Donnelly M., Rapoport J.L., Potter W.Z., et al. Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity. Clinical and biochemical findings. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(3):205-12.

²⁹ James R.S., Sharp W.S., Bastain T.M., et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(11):1268-76.

³⁰ Amery B., Minichiello M.D., Brown G.L. Aggression in hyperactive boys: response to d-amphetamine. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1984;23(3):291-4.

³¹ Efron D., Jarman F., Barker M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics.* 1997;100(6):E6.

³² Sharp W.S., Walter J.M., Marsh W.L., et al. ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(1):40-7.

³³ Gillberg C., Melander H., von Knorring A.L., et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(9):857-64.

³⁴ Jensen P., Arnold L.E., Richters J., et al. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHDMTA Cooperative Group *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1999;56:1073-86.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude observationnelle non comparative de 12 mois (étude ATTENTION³⁵)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique (réalisée en Allemagne et dans les pays scandinaves) évaluant l'efficacité et la tolérance jusqu'à 12 mois de la dexamphétamine chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un TDAH et pour lesquels la réponse à un traitement antérieur par méthylphénidate était cliniquement insuffisante.

L'étude a débuté le 01/06/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu de 29/10/2019.

A noter que l'étude a été précocement arrêtée en raison d'un recrutement insuffisant de patients (140 patients inclus contre 500 patients prévus au protocole).

Traitements reçus

Un total de 140 patients a été inclus pour recevoir la dexamphétamine jusqu'à 12 mois. Une période de titration a été réalisée à la dose de 5 à 10 mg de dexamphétamine une ou deux fois par jour suivie, si nécessaire, d'une augmentation hebdomadaire à la dose de 5 mg de dexamphétamine, selon l'efficacité et la tolérance observées. La dose maximale de 40 mg de dexamphétamine par jour pouvait être administrée dans de rares cas d'optimisation de titration.

En l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement posologie approprié d'un mois, le traitement par dexamphétamine pouvait être arrêté. Une réduction de dose pouvait être réalisée en cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou d'effet indésirable grave (EIG).

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 6 à 17 ans avec un TDAH documenté selon une classification validée (DSM ou ICD-10) et avoir une réponse cliniquement insuffisante à un traitement antérieur ou actuel par méthylphénidate (efficacité ou tolérance, sans plus de précision).

La très grande majorité des patients ont été inclus en Allemagne (95,0%) et seulement 5,0% (7/140) dans les pays scandinaves (Danemark, Norvège et Suède confondus).

Un total de 140 patients a été inclus. Parmi eux, 98,6% (138/140) ont réalisé la titration, 70,0% (98/140) ont participé à la visite de suivi après 6 mois de traitement et 63,6% (89/140) à la visite de suivi après 12 mois de traitement. Les motifs de non réalisation des visites de suivi ont été des visites réalisées trop tôt (environ 5% pour les 2 visites) ou trop tardivement (environ 25% pour les 2 visites), par rapport à la visite initialement prévue, soit à \pm 4 semaines.

Les motifs d'arrêt de l'étude les plus fréquemment rapportés (> 5%) étaient les suivants : absence de compliance du patient (8,6%), effet indésirable (7,1%) et manque d'efficacité du traitement (7,1%).

A l'inclusion, la majorité des patients était des garçons (71,4%). L'âge médian des patients de l'étude était de 11,0 ans (min-max : 6 ; 17 ans) et 58,6% (82/140) étaient âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 41,3% (58/140) de 12 ans à moins de 18 ans. Le poids moyen (ET) des patients était de 42,7 (17,7) kg, la taille moyenne (ET) 147,7 (18,9) cm et l'IMC moyen (ET) de 18,7 (3,8) kg/m². La pression

³⁵ Henrik U., Oliver D., Roland F. Effectiveness and safety of dexamphetamine sulfate (Attentin®) in the routine treatment of children and adolescents with ADHD: results from a 12-month non-interventional study. Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol. 2021;23:9:73-86.

artérielle systolique (PAS) moyenne (ET) était de 112,1 (12,0) mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) moyenne (ET) de 71,4 (8,6) mmHg.

Le délai moyen (ET) depuis le diagnostic de TDAH était de 32,2 (30,0) mois et la majorité (98,6%) des patients était diagnostiquée selon la classification ICD-10. Un total de 25,0% (35/140) des patients avait des troubles psychiatriques associés, dont les plus fréquents étaient un trouble du spectre autistique (6,4%) et un trouble du comportement social (5,0%).

Un total de 15,0% (21/140) des patients recevait un traitement médicamenteux concomitant. Les médicaments concomitants les plus fréquemment reçus (> 2%) étaient les suivants : antidépresseurs (4,3%) et antipsychotiques (2,9%).

Un total de 5,0% (7/140) des patients recevait une thérapie non médicamenteuse, dont 1,4% (2/140) une thérapie comportementale ou occupationnelle.

Tous les malades sauf un (139/140, 99,3%) étaient précédemment traités ou recevaient au cours de l'étude un traitement médicamenteux du TDAH. Parmi eux, 97,9% (137/140) ont été précédemment traités ou ont reçu au cours de l'étude du méthylphénidate, 25,7% (36/140) de la lisdexamphétamine, 15,7% (22/140) de l'atomoxétine, 4,3% (6/140) de la guanfacine et 1,4% (2/140) une amphétamine (sans précision).

Un total de 114 (83,2%) patients a reçu une forme à libération prolongée (LP) de méthylphénidate et 33 (24,1%) patients une forme à libération immédiate (LI). Un total de 67,4% (91/140) des patients ne présentait pas d'interférence avec le dernier traitement par méthylphénidate reçu et 21,5% (29/140) présentait une interférence non significative sur le fonctionnement. La compliance des patients pour le traitement par méthylphénidate était la suivante : 100% : 19,6% ; $\geq 90\%$ et $< 100\%$: 55,1% ; $\geq 75\%$ et $< 90\%$: 18,9% ; $\geq 50\%$ et $< 75\%$: 5,1% et $< 50\%$: 1,5%. **Les raisons de la modification de traitement du méthylphénidate à la dexamphétamine étaient les suivantes (plusieurs étaient possibles pour chaque patient) : manque d'efficacité (55,7%), courte durée d'action (23,7%), tolérance insuffisante (12,4%) et autres (8,2%, sans précision).** A noter que la proportion de patients ayant une modification de traitement pour manque d'efficacité de la lisdexamphétamine à la dexamphétamine était de 45,0%, de la guanfacine à la dexamphétamine de 55,6%, et de l'atomoxétine à la dexamphétamine de 61,1% ; pour tolérance insuffisante de la lisdexamphétamine à la dexamphétamine de 20,0%, de la guanfacine à la dexamphétamine de 11,1% et de l'atomoxétine à la dexamphétamine de 11,1% ; et pour courte durée d'action de la lisdexamphétamine à la dexamphétamine de 17,5%, de la guanfacine à la dexamphétamine de 22,2% et de l'atomoxétine à la dexamphétamine de 16,7%.

La dose totale moyenne (ET) de dexamphétamine reçue au cours de l'étude était de 15,1 (9,2) mg par jour et la dose selon le poids corporel moyenne (ET) reçue de 0,4 (0,3) mg/kg. La dose totale moyenne (ET) après 6 mois de traitement était de 14,9 (8,3) mg et après 12 mois de traitement de 16,8 (10,8) mg. La dose totale médiane de dexamphétamine reçue a été de 10 mg (min-max : 1,25 mg ; 60 mg, hors AMM). A noter qu'un patient adolescent a reçu une dose de 60 mg de dexamphétamine jusqu'à la visite de suivi du 12^{ème} mois (posologie hors AMM). Un total de 58,9% (76/140) des patients a reçu une unique administration quotidienne de dexamphétamine, 38,8% (50/140) deux administrations quotidiennes et 2,4% (3/140) au moins trois doses quotidiennes (schéma d'administration hors AMM).

Pour la majorité (32,9%) des patients, la dose optimale était obtenue après 2 adaptations posologiques. Le profil pharmacologique de la première dose administrée de dexamphétamine rapportait une durée d'action moyenne (ET) de 6,5 (2,2) heures, avec pour la majorité des patients (56,8%) une durée d'action comprise entre 6 à 7 heures, et un début d'action moyen (ET) de 36,2 (21,6) minutes, avec pour la majorité des patients (35,3%) un délai d'action supérieur à 40 minutes.

Un total de 20,7% (29/140) des patients recevait une association de médicaments du TDAH, avec 7,1% (10/140) de la lisdexamphétamine, 2,1% (3/140) de la guanfacine, 1,4% (2/140) du méthylphénidate (hors AMM).

A noter que, lors de la visite de suivi du 6^{ème} mois (N=96/140 ; 68,6%) :

- le poids moyen (ET) des patients était de 41,6 (15,6) kg, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : -1,2 (2,7) kg,
- la taille moyenne (ET) 149,3 (17,1) cm, soit Δ *versus* inclusion : +2,9 (2,1) cm,
- l'IMC moyen (ET) de 18,1 (3,3) kg/m², soit Δ *versus* inclusion : -0,1 (1,0) kg/m²,

et lors de la visite de suivi du 12^{ème} mois (N=86/140 ; 61,4%) :

- le poids moyen (ET) des patients était de 43,4 (15,7) kg, soit *versus* inclusion : +3,6 (3,7) kg,
- la taille moyenne (ET) 151,8 (16,6) cm, soit Δ *versus* inclusion : +5,7 (2,9) cm,
- l'IMC moyen (ET) de 18,3 (3,1) kg/m², soit Δ *versus* inclusion : +0,2 (1,3) kg/m².

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score total *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS-IV)³⁶ (sur 54 points) entre l'inclusion et le 6^{ème} mois de traitement, évaluée par l'investigateur.

Les principaux critères de jugement secondaires exploratoires étaient :

- la variation du score total de l'échelle ADHD-RS-IV entre l'inclusion et le 6^{ème} mois de traitement selon :
 - selon la dernière dose ajustée de méthylphénidate : ≤ 20 mg, > 20 et ≤ 30 mg, > 30 mg,
 - selon la dose quotidienne totale maximale de dexamphétamine : ≤ 10 mg, > 10 et ≤ 20 mg, > 20 mg,
 - selon le score total de l'échelle ADHD-RS-IV à l'inclusion : ≤ 20 points, > 20 et ≤ 40 points, > 40 points,
- la variation du score total de l'échelle ADHD-RS-IV entre l'inclusion et la titration ou le 12^{ème} mois de traitement,
- le taux de répondeurs au 6^{ème} mois de traitement, défini par une réduction relative du score total de l'échelle ADHD-RS-IV $\geq 30\%$,
- la relation dose-réponse entre la dose de la dexamphétamine (≤ 10 mg, > 10 à ≤ 20 mg et > 20 mg) et le score total de l'échelle ADHD-RS-IV après 6 mois de traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

A l'inclusion, le score total moyen (ET) ADHD-RS était de 27,1 (1,0) points (N=136/140, 97,1%) et après 6 mois de traitement de 13,4 (0,9) points (N=97/140, 69,3%).

Les résultats suggèrent une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne Δ (ET) = - 11,9 (1,1) points sur 54 points ; IC95% [-14,0 ; -9,7] (N=96/140 sujets évalués, 68,6%).

Le pourcentage de données manquantes a été de 31,4% (44/140).

³⁶ L'échelle *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) du DSM-IV est spécifique du TDAH et permet une quantification de l'intensité du trouble à l'aide de 18 items (ou symptômes) basé sur les critères diagnostiques du DSM-IV. En plus du score total (scoré sur 54 points), 3 sous-scores en sont dérivés pour évaluer différentes dimensions du trouble : inattention, hyperactivité et impulsivité. Un score total ≥ 28 points correspond à un TDAH significatif.

Les résultats avec imputation des données manquantes sont similaires.

Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats sur les principaux critères de jugement secondaires ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires et suggèrent :

- une amélioration du score total ADHD-RS au 12^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion : (données manquantes : 40,4%) : variation moyenne Δ (ET) = - 12,7 (1,2) points ; IC95% [-15,1 ; -10,4], avec un score total moyen (ET) à 12 mois de 12,3 (0,9) points,
- une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, quelque soit la dernière dose ajustée de méthylphénidate reçue :
 - ≤ 20 mg de méthylphénidate (données manquantes : 27,5%) : Δ (ET) = -10,9 (1,4) points, IC95% [-13,7 ; -8,1],
 - > 20 et ≤ 30 mg de méthylphénidate (données manquantes : 27,6%) : Δ (ET) = -13,8 (1,6) points, IC95% [-16,9 ; -10,6],
 - > 30 mg de méthylphénidate (données manquantes : 40,5%) : Δ (ET) = -13,0 (3,2) points, IC95% [-19,5 ; -6,5],
- une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, quelque soit la dose de dexamphétamine maximale reçue :
 - ≤ 10 mg de dexamphétamine (données manquantes : 30,6%) : Δ (ET) = -13,0 (1,6) points ; IC95% [-16,3 ; -9,7],
 - > 10 et ≤ 20 mg de dexamphétamine (données manquantes : 33,3%) : Δ (ET) = -10,4 (2,1) points ; IC95% [-14,7 ; -6,1],
 - > 20 mg de dexamphétamine (données manquantes : 27,3%) : Δ (ET) = -11,7 (1,2) points ; IC95% [-14,2 ; -9,2],
- une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, quelque soit le score total ADHD-RS à l'inclusion :
 - ≤ 20 points (données manquantes : 11,1%) : Δ (ET) = -4,5 (1,4) points ; IC95% [-7,3 ; -1,7],
 - > 20 et ≤ 40 points (données manquantes : 42,3%) : Δ (ET) = -15,0 (1,2) points ; IC95% [-17,5 ; -12,5],
 - > 40 points (données manquantes : 25,0%) : Δ (ET) = -22,8 (2,3) points ; IC95% [-27,8 ; -17,8],
- un taux de répondeurs après 6 mois de traitement : 78,1% (75/96),
- une amélioration de la réponse liée à la dose de dexamphétamine reçue :
 - ≤ 10 mg : 72,0% (36/50),
 - > 10 à ≤ 20 mg : 78,1% (25/32),
 - > 20 mg : 100% (14/14).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études fournies dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Synthèse des données de tolérance

3.3.1.1 Etude observationnelle non comparative de 12 mois (étude ATTENTION³⁷)

Un total de 13,7% (19/140) des patients traités par dexamphétamine a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Parmi ces EI, les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été les suivants : perte d'appétit (15,2%) et humeur dépressive (6,5%).

Les troubles cardiovasculaires représentaient 1,4% des EI et 0,7% (1/140) des troubles correspondaient à une hypotension ou une hypertension. Lors de la visite de suivi du 6^{ème} mois (N=96/140 ; 68,6%), la PAS moyenne (ET) était de 113,5 (12,0) mmHg, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +2,4 (9,7) mmHg, la PAD moyenne (ET) de 73,3 (8,4) mmHg, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +2,2 (8,8) mmHg et la fréquence cardiaque moyenne (ET) de 78,4 bpm, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +0,01 (9,5) bpm. Lors de la visite de suivi du 12^{ème} mois (N=86/140 ; 61,4%) : la PAS moyenne (ET) était de 114,3 (12,4) mmHg, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +3,8 (9,1) mmHg, et PAD moyenne (ET) de 74,7 (8,5) mmHg, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +3,8 (9,0) mmHg et la fréquence cardiaque moyenne (ET) de 80,1 (13,1) bpm, soit Δ moyenne (ET) *versus* inclusion : +0,6 (13,0) bpm.

Aucun signal d'abus médicamenteux, de mésusage, de dépendance ou d'utilisation hors AMM de la dexamphétamine n'a été rapporté après 6 mois de traitement (N=98/98, 100%) et après 12 mois de traitement (N=88/88, 100%). A noter que 2,4% (3/140) des patients ont présenté un effet rebond.

Un (0,7%) patient a rapporté un total de 3 EI graves (EIG) ayant débuté avant la prise de dexamphétamin (asthénie, fatigue et effet thérapeutique incomplet).

Il n'y a pas eu de décès au cours de l'étude.

3.3.1.2 Etude *Post-Authorisation Safety Study (PASS)* de 5 ans

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, multicentrique (Allemagne, Royaume-Uni et Etats-Unis) réalisée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019 et dont les données ont été extraites de bases de données de santé (dossiers médicaux électroniques ou données relatives au remboursement) d'enfants âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH et naïfs de traitement psychostimulant, c'est-à-dire avec une première prescription de psychostimulants à base de dexamphétamine, méthylphénidate ou lisdexamphétamine.

Les objectifs de cette étude étaient :

- d'évaluer la proportion et le taux d'incidence des EI cardiovasculaires, psychiatriques, relatifs à un retard de croissance ou de la maturité sexuelle chez des enfants âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH et une première prescription d'un des psychostimulants suivants : dexamphétamine, méthylphénidate ou lisdexamphétamine (ou dexméthylphénidate, non commercialisé en France),
- de comparer les risques à long terme d'EI cardiovasculaires, psychiatriques, relatifs à un retard de croissance ou de maturité sexuelle de la dexamphétamine par rapport au méthylphénidate ou à la lisdexamphétamine dans la même population de patients.

Les EI cardiovasculaires incluait l'hypertension artérielle, la tachycardie, l'arythmie cardiaque, l'infarctus du myocarde, la mort subite, la cyanose, l'allongement de l'intervalle QT, l'accident vasculaire

³⁷ Henrik U., Oliver D., Roland F. Effectiveness and safety of dexamphetamine sulfate (Attentin®) in the routine treatment of children and adolescents with ADHD: results from a 12-month non-interventional study. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol.* 2021;23:9:73-86.

cérébral et la cardiomyopathie. Les EI psychiatriques incluaient la dépression, les comportements hostiles et les réactions psychotiques (hallucinations, manie, troubles bipolaires, psychose). Les troubles liés à un retard de croissance ou de la maturité sexuelle répondaient aux définitions de classifications internationales. Le critère composite était composé des 4 troubles.

Ont été exclus de l'étude, les patients précédemment traités par dexamphétamine et les patients avec un diagnostic de maladie cardiovasculaire, de troubles psychiatriques ou avec un retard de croissance ou de la maturité sexuelle.

Au total, 324 029 enfants ont été inclus dans l'analyse avec 96,1% (311 254/324 029) des données issues de la base de données américaine (*IMS PharMetrics Plus*), 2,1% (6 674/324 029) de la base de données allemande (*IMS Disease Analyzer*) et 1,9% (6 101/324 029) de la base de données anglaise (*IQVIA Medical Research Data*).

Entre 2015 et 2019, 53,8% (174 291/324 029) des enfants ont reçu du méthylphénidate, 28,3% (91 654/324 029) de la lisdexamphétamine et **1,3% (4 085/324 029) de la dexamphétamine (inférieur au nombre prévu au protocole de 6 170 patients)**.

A noter que le nombre de sujets inclus étant très majoritairement issu de la base de données américaine *IMS PharMetrics Plus* (96,1%), seuls les résultats relatifs à cette base de données seront décrits dans le présent avis.

Les résultats sur la proportion et le taux d'incidence des EI cardiovasculaires, psychiatriques, relatifs à un retard de croissance ou de la maturité sexuelle sont rapportés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Proportion et taux d'incidence des EI d'intérêt – base de données *IMS PharMetrics Plus* (Etats-Unis) - étude PASS

	Troubles cardio-vasculaires	Troubles psy-chiatriques	Retard de crois-sance	Maturation sexuelle	Critère com-posite
Proportion (pour 100 patients exposés ; IC95%)					
Dexamphétamine	3,5 ; [3,0 ; 4,0]	11,9 ; [11,0 ; 12,8]	4,2 ; [3,7 ; 4,8]	0,7 ; [0,5 ; 0,9]	17,3 ; [16,2 ; 18,5]
Lisdexamphéta-mine	3,4 ; [3,3 ; 3,5]	10,3 ; [10,1 ; 10,5]	3,9 ; [3,8 ; 4,0]	0,5 ; [0,4 ; 0,5]	15,7 ; [15,4 ; 15,9]
Méthylphénidate	3,1 ; [3,0 ; 3,2]	9,3 ; [9,1 ; 9,3]	3,7 ; [3,6 ; 3,7]	0,5 ; [0,5 ; 0,5]	14,4 ; [14,2 ; 14,5]
Taux d'incidence (overall use, pour 1000 patient-années, IC95%)					
Dexamphétamine	18,8 ; [14,3 ; 24,3]	74,8 ; [64,6 ; 86,3]	27,5 ; [21,9 ; 34,0]	2,7 ; [1,2 ; 5,1]	119,1 ; [104,9 ; 134,6]
Lisdexamphéta-mine	21,8 ; [20,9 ; 22,7]	63,2 ; [61,6 ; 64,8]	26,5 ; [25,2 ; 27,2]	2,8 ; [2,5 ; 3,2]	105,5 ; [103,2 ; 107,7]
Méthylphénidate	18,7 ; [18,1 ; 19,4]	54,3 ; [53,2 ; 55,4]	21,5 ; [20,8 ; 22,1]	2,9 ; [2,7 ; 3,2]	90,0 ; [88,5 ; 91,5]

Les résultats des odd-ratios des EI cardiovasculaires, psychiatriques, relatifs à un retard de croissance ou à la maturité sexuelle sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Odds-ratios des EI d'intérêt – base de données *IMS PharMetrics Plus* (Etats-Unis) - étude PASS

	Dexamphétamine versus	Non ajusté	Ajustement par mo-dèle de régression multivariée	Ajustement par appariement sur score de propension
Troubles cardiovas-culaires	Lisdexamphétamine	1,01 [0,88 ; 1,16]	0,90 [0,78 ; 1,04]	0,86 [0,73 ; 1,00]
	Méthylphénidate	1,11 [0,97 ; 1,28]	0,97 [0,85 ; 1,12]	0,97 [0,83 ; 1,14]

Troubles psychiatriques	Lisdexamphétamine	1,17 [1,07 ; 1,27]	0,97 [0,89 ; 1,07]	0,97 [0,87 ; 1,07]
	Méthylphénidate	1,31 [1,20 ; 1,43]	1,07 [0,97 ; 1,17]	1,05 [0,95 ; 1,16]
Retard de croissance	Lisdexamphétamine	1,08 [0,95 ; 1,23]	1,08 [0,95 ; 1,23]	1,10 [0,95 ; 1,28]
	Méthylphénidate	1,16 [1,02 ; 1,32]	1,20 [1,05 ; 1,37]	1,22 [1,05 ; 1,41]
Maturation sexuelle	Lisdexamphétamine	1,45 [1,07 ; 1,97]	1,17 [0,86 ; 1,60]	1,15 [0,81 ; 1,62]
	Méthylphénidate	1,39 [1,03 ; 1,87]	1,15 [0,85 ; 1,57]	1,12 [0,79 ; 1,58]
Critère composite	Lisdexamphétamine	1,13 [1,04 ; 1,22]	0,99 [0,91 ; 1,08]	1,03 [0,93 ; 1,13]
	Méthylphénidate	1,25 [1,15 ; 1,35]	1,10 [1,02 ; 1,20]	1,12 [1,02 ; 1,23]

3.3.1.3 Etude *Drug Utilisation Study* (DUS) de 5 ans

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, européenne, multicentrique (aucun centre français inclus) réalisée entre le premier semestre 2015 et le quatrième semestre 2019 et dont les données ont été extraites de bases de données de santé chez des patients ayant au moins une prescription de dexamphétamine au cours de la période de l'étude.

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

- décrire les conditions de prescription par les médecins de dexamphétamine en Europe,
- évaluer l'usage hors-AMM de la dexamphétamine en Europe, en termes de prescription pour une indication autre que le TDAH, chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou de plus de 18 ans ou avec un surdosage en dexamphétamine,
- collecter des données de la littérature et en vie réelle (centre antipoison) relatives à l'abus, le mésusage, le surdosage, le détournement et la dépendance liés à la dexamphétamine

Les données ont été récoltées auprès de 7 pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Finlande, Danemark, Suède et Norvège) et un total de 324 302 prescriptions ont été récoltées. Seuls 2/7 (28,6%) pays ont rapporté une prescription de dexamphétamine en 2^{ème} ligne de traitement, les autres pays ne l'ayant pas précisé.

Les principaux résultats relatifs à l'utilisation hors-AMM de la dexamphétamine sont les suivants :

- indication autre que le TDAH (6/7 pays, 85,7%) : 0,8% à 98,9%,
- prescription chez des enfants âgés de moins de 6 ans (6/7 pays, 85,7%) : 0% à 1%,
- prescription chez des adolescents âgés de plus de 17 ans (6/7 pays, 85,7%) : 34,5% à 98,9%,
- prescription d'un dosage quotidien > 40 mg, hors AMM (5/7 pays, 71,4%) : 0% à 20,2%,
- développement d'une dépendance (2/7 pays, 28,6%) : 0% à 3,6%.

Pour plus de précisions sur les résultats de l'usage hors-AMM de la dexamphétamine par pays, se référer au tableau 3 en Annexe du présent avis.

A noter que les données de la littérature et autres bases de données n'ont rapporté que peu d'informations sur les risques d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépendance liés à la dexamphétamine. Selon l'EMA, l'absence de signalement relatif à l'usage non médical d'amphétamines prescrites par les pays européens indique qu'il n'y a pas d'abus, de mésusage, de surdosage, de détournement ou de dépendance liés à la dexamphétamine dans ces pays.

3.3.2 Données du Plan de Gestion de Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de la spécialité TENTIN (dexamphétamine) (version 8.0 du 25/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Infarctus du myocarde, mort subite, troubles cardiaques ou cardiovasculaires ischémiques graves, cardiomyopathie – Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et autres accidents vasculaires cérébraux – Troubles psychiatriques, incluant symptômes psychotiques, suicides, agressivité et hostilité, dépression, anorexie mentale/troubles anorexiques – Tics/syndrome de Tourette/dystonies – Diminution du taux de croissance et de développement – Abus, mésusage et usage détourné du médicament – Dépendance – Syndrome de sevrage
Risques importants potentiels	Utilisation hors AMM
Informations manquantes	Tolérance à long terme (cardiovasculaire, neurologique, cognitive, et psychotique)

Il n'y a pas d'activité de pharmacovigilance de routine ou additionnelles en cours ou planifiées.

3.3.3 Données du *Periodic Safety Update Report (PSUR)*

Au cours du dernier PSUR couvrant la période du 12 septembre 2023 au 11 septembre 2024, l'exposition patient totale à la dexamphétamine est estimée à 75 971 patients-années pour un total de 658 EI.

Au cours de la période, 7 signaux ont été analysés et tous ont été clôturés pour les raisons suivantes :

- hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), sur la base de preuves insuffisantes relatives à l'événement,
- hémorragie pontine et syndrome d'enfermement suite à l'abus de dexamphétamine, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé à la consommation d'amphétamines chez les grands brûlés, glaucome, et syndrome PHACES chez un nouveau-né, sur la base de données insuffisantes ou de qualité méthodologique faible,
- hypogonadisme, sur la base d'informations ambiguës,
- urgence hypertensive secondaire à l'association de champignons psilocybins, de dextroamphétamine à libération prolongée et de tranylcypromine, car le risque de traiter des patients avec des antécédents de toxicomanie est faible, que ces antécédents (toxicomanie ou alcoolisme) constituent une contre-indication et que ces informations apparaissent dans le RCP.

Le signal clos d'hypertension artérielle pulmonaire a été détecté en janvier 2024 par l'intermédiaire d'une publication³⁸ issue d'une revue bibliographique hebdomadaire. Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée chez 154 patients suivis au sein d'une clinique spécialisée d'HTAP. Parmi eux, 22 (14,3%) patients ont été exposés aux amphétamines et méthamphétamine. Ce signal a fait l'objet d'une évaluation des cas, sans revue de littérature supplémentaire. Le signal a été clôturé et réfuté en février 2024 sur la base de preuves insuffisantes (pas d'apport d'éléments nouveaux par les données et pas d'implication clinique, selon le laboratoire).

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

³⁸ Dubroff, J., Melendres, L., Lin, Y., et al. (2020). High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ.* 2020;10(1):2045894019894534.

3.3.4 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

D'après la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP en vigueur (11/04/2025) de TENTIN (dexamphétamine) :

« Utilisation au long cours (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

La sécurité et l'efficacité de la dexamphétamine utilisée au long cours n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'études contrôlées. Le traitement par la dexamphétamine ne doit pas être et n'a pas besoin d'être administré sur une durée indéfinie. Le traitement par la dexamphétamine est habituellement arrêté pendant ou après la puberté. En cas de traitement au long cours (plus de 12 mois), les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue et attentive conformément aux recommandations fournies dans les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP afin de surveiller l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit et l'apparition *de novo* de troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles préexistants. Les troubles psychiatriques à surveiller sont décrits ci-dessous et comprennent notamment (mais pas exclusivement) les tics moteurs ou verbaux, les comportements agressifs ou hostiles, l'agitation, l'anxiété, la dépression, la psychose, la manie, les idées délirantes, l'irritabilité, le manque de spontanéité, le retrait et la persévération excessive.

Le médecin choisissant d'utiliser la dexamphétamine sur une durée prolongée (plus de 12 mois) chez des enfants ou des adolescents présentant un TDAH devra réévaluer régulièrement l'utilité du médicament au long cours en effectuant des périodes d'essai sans médicament afin d'évaluer le fonctionnement du patient sans traitement pharmacologique. Il est recommandé de suspendre l'administration de la dexamphétamine au moins une fois par an pour évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Il est possible que l'amélioration persiste après l'arrêt temporaire ou définitif du médicament.

État cardiovasculaire

Lorsqu'un traitement par des médicaments psychostimulants est envisagé chez un patient, il convient d'effectuer une anamnèse rigoureuse (incluant l'évaluation des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué, ou d'arythmies malignes) ainsi qu'un examen clinique visant à rechercher la présence d'une maladie cardiaque. Si une maladie ou des antécédents de ce type sont initialement identifiés dans ce cadre, le patient devra être orienté vers un spécialiste pour une évaluation cardiaque complémentaire. En cas d'apparition de symptômes tels que des palpitations, une douleur thoracique pendant l'effort, une syncope inexpliquée, une dyspnée ou d'autres symptômes évocateurs d'une cardiopathie durant le traitement par la dexamphétamine, le patient doit être rapidement examiné par un spécialiste en cardiologie.

L'état cardiovasculaire doit être attentivement surveillé. La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe de percentiles lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum.

En règle générale, le traitement par les psychostimulants peut entraîner une augmentation mineure de la pression artérielle (d'environ 2-4 mmHg) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque (d'environ 3-6 battements/minute). Dans de rares cas, les augmentations peuvent être plus importantes.

Les conséquences cliniques à court et long termes de ces effets cardiovasculaires chez les enfants et les adolescents ne sont pas connues, mais l'éventualité de complications cliniques ne peut être exclue compte tenu des effets observés dans les données des essais cliniques. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients dont les pathologies sous-jacentes pourraient être aggravées par une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Pour les affections constituant une contre-indication au traitement par la dexamphétamine, voir rubrique 4.3 du RCP.

L'utilisation de la dexamphétamine est contre-indiquée en présence de certaines affections cardiovasculaires préexistantes, sauf si l'avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique a pu être obtenu (voir rubrique 4.3 du RCP).

Le traitement par dexamphétamine doit être interrompu chez les patients qui présentent de façon répétée une tachycardie, une arythmie ou une augmentation de la pression artérielle systolique (> 95^{ème} percentile, ajustée en fonction de l'âge, du sexe et de la taille). L'orientation du patient vers un cardiologue doit être envisagée.

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres affections cardiaques graves

Des cas de mort subite ont été rapportés en association avec l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses habituelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques graves. Bien que certains problèmes cardiaques graves puissent en eux-mêmes comporter un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne doivent pas être utilisés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles, une cardiomyopathie, de graves anomalies du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves qui pourraient les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament psychostimulant (voir rubrique 4.3 du RCP).

Événements cardiovasculaires

Le mésusage des stimulants du système nerveux central pourrait être associé à une mort subite et à d'autres événements indésirables cardiovasculaires graves.

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie ont été observés lors de l'utilisation chronique d'amphétamine.

Troubles vasculaires cérébraux

Pour les affections vasculaires cérébrales constituant une contre-indication au traitement par la dexamphétamine, voir rubrique 4.3 du RCP. En présence de facteurs de risque supplémentaires (tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire ou des traitements concomitants entraînant une augmentation de la pression artérielle), les patients doivent être évalués à chaque consultation afin de rechercher les signes et symptômes neurologiques après l'instauration du traitement par la dexamphétamine.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare liée à l'exposition à la dexamphétamine. Il existe peu d'éléments suggérant qu'il soit possible d'identifier les patients présentant un risque accru et l'apparition initiale des symptômes pourrait être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Le diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, pourrait permettre un arrêt rapide de la dexamphétamine et l'instauration précoce d'un traitement. Ce diagnostic devra donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques concordant avec une ischémie cérébrale au cours du traitement par la dexamphétamine. Ces symptômes pourraient inclure des céphalées sévères, un engourdissement, une faiblesse, une paralysie et des troubles de la coordination, de la vision, de l'élocution, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par la dexamphétamine n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'infirmité motrice cérébrale hémiplégique.

Affections psychiatriques

Les comorbidités psychiatriques sont courantes dans le cadre du TDAH et doivent être prises en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas d'apparition de nouveaux symptômes

psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, la dexamphétamine ne doit pas être administrée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur les risques pour le patient.

L'apparition ou l'aggravation des troubles psychiatriques doit être surveillée lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum, et à chaque consultation. Un arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

Exacerbation des symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Chez les patients psychotiques, l'administration de dexamphétamine pourrait exacerber les symptômes liés aux troubles du comportement et aux troubles de la pensée.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Lors du traitement par dexamphétamine utilisée aux doses habituelles des symptômes psychotiques (hallucinations visuelles/tactiles/auditives et idées délirantes) ou maniaques peuvent apparaître chez des enfants et des adolescents n'ayant pas d'antécédents psychotiques ou maniaques.

L'analyse groupée de diverses études de courte durée, contrôlées contre placebo a révélé que des symptômes de ce type étaient survenus chez environ 0,1% des patients (4 sur 3 482) traités par la dexamphétamine ou l'amphétamine pendant plusieurs semaines, tandis qu'aucun patient du groupe placebo n'a présenté ces symptômes.

Si des symptômes maniaques ou psychotiques apparaissent, la possibilité que la dexamphétamine en soit la cause doit être envisagée et l'arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

Comportement agressif ou hostile

Le traitement par les psychostimulants peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'une hostilité. Chez les patients traités par la dexamphétamine, l'apparition ou l'aggravation de comportements agressifs ou hostiles doit être étroitement surveillée au début du traitement, lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum, et à chaque consultation. En cas de modifications du comportement chez le patient, le médecin devra évaluer s'il est nécessaire d'ajuster le schéma posologique, en considérant qu'une titration à la hausse ou à la baisse peut être appropriée. Une interruption du traitement peut également être envisagée

Pensées suicidaires

Si des pensées ou des comportements suicidaires apparaissent pendant le traitement pour un TDAH, le patient devra être immédiatement évalué par son médecin. La possible exacerbation d'une affection psychiatrique sous-jacente et le lien de causalité éventuel avec le traitement par la dexamphétamine devront être envisagés. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et l'arrêt éventuel de la dexamphétamine devra être envisagé.

Tics

La dexamphétamine peut être associée à l'apparition ou l'exacerbation de tics moteurs et verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Les antécédents familiaux doivent être examinés et une évaluation clinique doit être réalisée afin de rechercher les tics ou le syndrome de Gilles de la Tourette chez les enfants avant l'utilisation de dexamphétamine. L'apparition ou l'aggravation des tics doivent être régulièrement surveillées chez les patients durant le traitement par la dexamphétamine. Cette surveillance devra être effectuée lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum, ou à chaque consultation.

Anxiété, agitation ou tension

La dexamphétamine est associée à une aggravation des symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension doit être réalisée avant l'utilisation de dexamphétamine et l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes doit être

régulièrement surveillée pendant le traitement, lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum, ou à chaque consultation.

Différentes formes de trouble bipolaire

Une prudence particulière est requise en cas d'utilisation de dexamphétamine pour le traitement du TDAH chez des patients présentant un trouble bipolaire concomitant (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire), en raison du risque de déclenchement potentiel d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients. Avant l'instauration d'un traitement par la dexamphétamine, les patients ayant des symptômes dépressifs concomitants doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate afin de déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire. Cette évaluation devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comprenant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite et continue chez ces patients (voir « Affections psychiatriques » ci-dessus et rubrique 4.2 du RCP). Les symptômes doivent être surveillés chez les patients lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum, et à chaque consultation.

Croissance

Un ralentissement modéré de la prise de poids et de la croissance ont été rapportés lors de l'utilisation au long cours de dexamphétamine chez les enfants.

Les effets de la dexamphétamine sur la taille et le poids définitifs ne sont pas connus à ce jour et sont actuellement étudiés.

La croissance doit être surveillée durant le traitement par la dexamphétamine : la taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés tous les 6 mois au minimum, en tenant à jour une courbe de croissance. Une interruption du traitement pourra être nécessaire chez les patients qui ne présentent pas la croissance ou la prise de poids attendue.

Une baisse d'appétit pouvant survenir durant le traitement par la dexamphétamine, le médicament ne devra être administré qu'avec une prudence particulière chez les patients atteints d'anorexie mentale.

Crises convulsives

La dexamphétamine devra être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques. La dexamphétamine peut abaisser le seuil épiléptogène chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de crises convulsives et, dans de rares cas, chez des patients n'ayant pas d'antécédents de convulsions ni d'anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des crises convulsives ou de crises convulsives nouvellement apparues, la dexamphétamine doit être arrêtée.

Abus, mésusage et détournement

Les risques de détournement, de mésusage et d'abus de la dexamphétamine doivent être attentivement surveillés chez les patients.

Le risque est généralement plus important avec les psychostimulants à courte durée d'action qu'avec les produits correspondants à longue durée d'action (voir rubrique 4.1 du RCP).

La dexamphétamine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une toxicomanie ou un alcoolisme connu en raison du risque d'abus, de mésusage ou de détournement.

L'abus chronique de dexamphétamine peut conduire à une accoutumance marquée et à une dépendance psychologique associée à divers degrés d'anomalies du comportement. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier à la suite d'un abus par voie parentérale.

Les signes d'une intoxication chronique à l'amphétamine incluent des dermatoses sévères, des insomnies majeures, une confusion, une hyperactivité et des modifications de la personnalité. Le signe le plus sévère associé à l'intoxication chronique à l'amphétamine est une psychose qui, dans la plupart

des cas, se distingue difficilement d'une schizophrénie d'un point de vue clinique. Cependant, ce type de psychose survient rarement après l'ingestion orale d'amphétamines. Des cas d'hémorragie intracérébrale ont également été rapportés. Les événements cardiovasculaires graves qui ont été observés en association avec le mésusage de l'amphétamine sont la mort subite, la cardiomyopathie et l'infarctus du myocarde.

L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage des substances (présence concomitante d'un trouble oppositionnel avec provocation ou d'un trouble des conduites et d'un trouble bipolaire, par exemple), ainsi que les abus de substances actuels ou antérieurs sont autant d'éléments à prendre en compte avant de décider d'entreprendre un traitement pour le TDAH. La prudence est de rigueur en cas d'instabilité émotionnelle des patients, notamment en cas d'antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, car ces patients pourraient augmenter la dose de leur propre initiative.

Chez certains patients présentant un fort risque d'abus, l'utilisation de dexamphétamine ou d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée. Cela peut s'appliquer également aux autres psychostimulants, auquel cas un traitement non stimulant devra être envisagé.

Sevrage

L'arrêt du médicament devra se faire sous étroite surveillance car une dépression ainsi qu'une suractivité chronique auparavant masquées pourraient se manifester. Un suivi à long terme peut être nécessaire chez certains patients.

De même, une étroite surveillance est requise lors du sevrage consécutif à un usage abusif car une dépression sévère pourrait survenir.

L'arrêt brutal de la dexamphétamine après une prise prolongée à des doses élevées ou après un abus peut provoquer une fatigue extrême ainsi que des modifications de l'EEG au cours du sommeil.

[...]

Effets hématologiques

La sécurité à long terme du traitement par la dexamphétamine n'est pas totalement connue. En cas de leucopénie, de thrombopénie, d'anémie ou d'autres altérations, y compris celles indiquant des troubles rénaux ou hépatiques graves, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Troubles visuels

Des difficultés d'accommodation et des troubles de la vision ont été signalés dans le cadre d'un traitement par psychostimulants. ».

3.4 Synthèse des données d'utilisation

La spécialité ATTENTIN (dexamphétamine, laboratoire HAC PHARMA) 5 mg, comprimé, dispose d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 5 janvier 2017 dans « la narcolepsie avec ou sans cataplexie ou d'hypersomnie idiopathique, en cas de réponse insuffisante ou échec à l'un des médicaments suivants bénéficiant d'une AMM, par exemple : modafinil, méthylphénidate, pitolisant, oxybate de sodium et après un avis favorable d'un cardiologue sur l'initiation ou la poursuite du traitement ».

D'après le résumé du rapport de synthèse numéro 14, du 5 janvier 2017 au 31 décembre 2024, 160 patients ont bénéficié de l'AAC, dont 12 patients traités pour un TDAH. Compte-tenu de l'âge de ces patients (> 18 ans), les données démographiques ne seront pas décrites dans le présent avis.

Concernant la tolérance cardiaque, il est à noter que parmi les patients traités, 120 (75%) présentaient ou ont présenté au moins une anomalie du bilan cardiaque. Pour 23 patients (19,2%), il s'agissait d'une

(ou plusieurs) anomalie(s) cardiaque(s) présente(s) lors de l'initiation du traitement, principalement des anomalies cardiaques stabilisées chez des patients traités au long cours par dexamphétamine. L'anomalie cardiaque la plus fréquemment rencontrée était l'insuffisance mitrale, le plus souvent considérée comme discrète, bénigne, voire physiologique par les cardiologues. Un total de 56 patients (46,7%) ne présentait aucune anomalie cardiaque lors de l'initiation mais rapportait au moins une anomalie lors du renouvellement de l'AAC. L'anomalie la plus fréquemment rapportée était la tachycardie sinusale. Pour 41 patients (34,2%), une anomalie à l'initiation et une anomalie différente lors du renouvellement de l'AAC (sans précision) étaient détectées.

Ces anomalies n'entraînaient pas de contre-indication à l'initiation ou la poursuite du traitement, selon les cardiologues et prescripteurs.

A noter que l'AAC de ATTENTIN (dexamphétamine) préconise de réaliser un bilan cardiaque complet (ECG, échographie cardiaque, Holter-ECG) datant de moins de 2 mois tous les 3 mois la 1^{ère} année, puis, tous les 6 mois. A partir de la 5^{ème} année de traitement, un bilan annuel pourra être proposé en cas de bilans cardiaques initiaux et de suivi sans anomalie et d'absence de facteur de risque cardiovasculaire. La durée de l'AAC est calée sur la périodicité des bilans cardiaques et au maximum d'un an à partir de la 5^{ème} année.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité TENTIN (dexamphétamine) chez l'enfant de 6 ans à 17 ans dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH.

A noter que l'AMM de TENTIN (dexamphétamine) a été octroyée selon un usage médical bien établi, sur la base d'un dossier bibliographique (selon une procédure par reconnaissance mutuelle).

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande de primo-inscription reposent sur :

- une étude observationnelle européenne (étude ATTENTION³⁹), non comparative, prospective, multicentrique (aucun centre français) évaluant l'efficacité et la tolérance jusqu'à 12 mois de la dexamphétamine chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un TDAH et pour lesquels la réponse au traitement antérieur par méthylphénidate était cliniquement insuffisante,
- une étude de tolérance post-autorisation (*Post-Authorisation Safety Study*) de 5 ans, demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM, évaluant la sécurité d'emploi de la dexamphétamine à long terme chez des enfants âgés de 6 à 17 ans naïfs de traitements psychostimulants,

³⁹ Henrik U., Oliver D., Roland F. Effectiveness and safety of dexamphetamine sulfate (Attentin®) in the routine treatment of children and adolescents with ADHD: results from a 12-month non-interventional study. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol.* 2021;23:9:73-86.

particulièrement sur les EI cardiovasculaires, psychiatriques, relatifs à un retard de croissance ou de la maturité sexuelle, à partir de bases de données de santé,

- une étude sur l'utilisation de la dexamphétamine (*Drug Utilisation Study*) pendant 5 ans, également demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM, afin d'évaluer l'utilisation hors-AMM de la dexamphétamine en Europe et de recueillir des données sur l'abus, le mésusage, l'usage détourné et la dépendance chez des patients traités par dexamphétamine.

L'étude ATTENTION a inclus 140 patients atteints de TDAH âgés en médiane de 11 ans (min ; max : 6 ; 17 ans). A noter que l'étude a été précocement arrêtée en raison d'un recrutement insuffisant de patients (140 patients inclus contre 500 patients prévus au protocole). Parmi les patients inclus, 5,0% (7/140) bénéficiaient de mesures correctives non médicamenteuses (majoritairement des thérapies comportementales ou occupationnelles) et 99,3% (139/140) étaient précédemment traités ou recevaient au cours de l'étude un traitement médicamenteux du TDAH : **97,9% (137/140) du méthylphénidate** (83,2% sous forme LP et 24,1% sous forme LI), 25,7% (36/140) de la lisdexamphétamine, 15,7% (22/140) de l'atomoxétine, 4,3% (6/140) de la guanfacine et 1,4% (2/140) une amphétamine (sans précision). **Les raisons de la modification de traitement du méthylphénidate à la dexamphétamine étaient les suivantes (plusieurs étaient possibles pour chaque patient) : manque d'efficacité (55,7%), courte durée d'action (23,7%), tolérance insuffisante (12,4%) et autres (8,2%, sans précision).**

Les résultats sur le critère de jugement principal suggèrent une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne Δ (ET) = - 11,9 (1,1) points sur 54 points ; IC95% [-14,0 ; -9,7]. A noter un pourcentage de données manquantes de 31,4% (44/140).

Les résultats sur les principaux critères de jugement secondaires exploratoires suggèrent :

- une amélioration du score total ADHD-RS au 12^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion : variation moyenne Δ (ET) = - 12,7 (1,2) points sur 54 points ; IC95% [-15,1 ; -10,4], avec un pourcentage de données manquantes de 40,4% (57/140),
- une amélioration du score total ADHD-RS (sur 54 points) au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, quelque soit la dose de dexamphétamine maximale reçue :
 - ≤ 10 mg de dexamphétamine : Δ (ET) = -13,0 (1,6) points ; IC95% [-16,3 ; -9,7], avec un pourcentage de données manquantes de 30,6% (43/140),
 - > 10 et ≤ 20 mg de dexamphétamine : Δ (ET) = -10,4 (2,1) points ; IC95% [-14,7 ; -6,1], avec un pourcentage de données manquantes de 33,3% (47/140),
 - > 20 mg de dexamphétamine : Δ (ET) = -11,7 (1,2) points ; IC95% [-14,2 ; -9,2], avec un pourcentage de données manquantes de 27,3% (38/140),
- un taux de répondeurs après 6 mois de traitement : 78,1% (75/96), avec un pourcentage de données manquantes de 31,4 (44/140).

L'étude PASS s'est appuyée sur les données de santé de 324 029 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec un diagnostic de TDAH et **naïfs de traitement psychostimulant** entre 2015 et 2019. Un total de 96,1% (311 254/324 029) des données ont été extraites de la base de données américaine (*IMS PharMetrics Plus*), 2,1% (6 674/324 029) de la base de données allemande (*IMS Disease Analyzer*) et 1,9% (6 101/324 029) de la base de données anglaise (*IQVIA Medical Research Data*). Entre 2015 et 2019, 53,8% (174 291/324 029) des enfants ont reçu du méthylphénidate, 28,3% (91 654/324 029) de la lisdexamphétamine et **1,3% (4 085/324 029) de la dexamphétamine (inférieur au nombre prévu au protocole de 6 170 patients).**

Le nombre de sujets inclus étant majoritairement issus de la base de données américaine *IMS Pharmetrics Plus* (96,1%), seuls les résultats relatifs à cette base de données ont été retenus.

L'effet indésirable avec la fréquence la plus élevée observée au cours de l'étude a été les troubles psychiatriques (9,3 à 11,9 pour 100 patients exposés, selon la molécule), avec une proportion de 11,9 pour 100 patients exposés à la dexamphétamine (IC95% [11,0 ; 12,8]). La proportion relative au retard de croissance a été de 4,2 pour 100 patients exposés à la dexamphétamine (IC95% [3,7 ; 4,8]) contre 3,9 pour 100 patients exposés à la lisdexamphétamine (IC95% [3,8 ; 4,0]) et 3,7 pour 100 patients exposés au méthylphénidate (IC95% [3,6 ; 3,7]). La proportion de troubles cardiovasculaires a été de 3,5 pour 100 patients exposés à la dexamphétamine (IC95% [3,0 ; 4,0]) contre 3,4 pour 100 patients exposés à la lisdexamphétamine (IC95% [3,3 ; 3,5]) et 3,1 pour 100 patients exposés au méthylphénidate (IC95% [3,0 ; 3,2]) L'EI le moins fréquemment observé chez les utilisateurs de dexamphétamine a été les troubles de la maturation sexuelle (0,7 pour 100 patients exposés).

Les taux d'incidence (pour 1000 patient-années) des troubles cardiovasculaires étaient similaires entre la dexamphétamine (18,8 ; IC95% [14,3 ; 24,3]) et les autres psychostimulants (lisdexamphétamine : 21,8 (IC95% [20,9 ; 22,7]) et méthylphénidate : 18,7 (IC95% [18,1 ; 19,4])). Cependant, le taux d'incidence des troubles psychiatriques a été le plus élevé pour la dexamphétamine (74,8 (IC95% [64,6 ; 86,3])), contre 63,2 (IC95% [61,6 ; 64,8]) pour la lisdexamphétamine et 54,3 (IC95% [53,2 ; 55,4]) pour le méthylphénidate. Les taux d'incidence relatifs au retard de croissance étaient légèrement plus élevés pour la dexamphétamine (27,5 ; IC95% [21,9 ; 34,0]) et la lisdexamphétamine (26,2 ; IC95% [25,2 ; 27,2]) que pour le méthylphénidate (21,5 ; IC95% [20,8 ; 22,1]) et ceux des troubles de la maturation sexuelle étaient similaires pour tous les psychostimulants (2,7 ; IC95% [1,2 ; 5,1] pour la dexamphétamine, 2,8 ; IC95% [2,5 ; 3,2] pour la lisdexamphétamine et 2,9 ; IC95% [2,7 ; 3,2] pour le méthylphénidate).

La dexamphétamine est associée à un risque plus élevé de troubles relatifs à un retard de croissance par rapport au méthylphénidate avec un OR = 1,20 (IC95% [1,05 ; 1,37]), selon le modèle ajusté par régression multivariée ou OR = 1,22 (IC95% [1,05 ; 1,41]), selon le modèle ajusté par appariement sur score de propension, ainsi que de troubles relatifs à la maturation sexuelle par rapport à la lisdexamphétamine avec un OR = 1,17 (IC95% [0,86 ; 1,60]), selon le modèle ajusté par régression multivariée ou OR = 1,15 (IC95% [0,81 ; 1,62]), selon le modèle ajusté par appariement sur score de propension et par rapport au méthylphénidate avec un OR = 1,15 (IC95% [0,85 ; 1,57]), selon le modèle ajusté par régression multivariée ou OR = 1,12 (IC95% [0,79 ; 1,58]), selon le modèle ajusté par appariement sur score de propension).

L'étude DUS s'est appuyée sur les données de 7 pays européens (pas de centre français) entre le premier semestre 2015 et le quatrième semestre 2019, avec un total de 324 302 prescriptions. Seuls 2/7 (28,6%) pays ont rapporté une prescription de dexamphétamine en 2^{ème} ligne de traitement, les autres pays ne l'ayant pas précisé (bien que les médicaments disposent d'une AMM lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante à ce jour).

Les principaux résultats relatifs à l'utilisation hors AMM de la dexamphétamine ont été les suivants :

- indication autre que le TDAH (6/7 pays, 85,7%) : 0,8% à 98,9%,
- prescription chez des enfants âgés de moins de 6 ans (6/7 pays, 85,7%) : 0% à 1%,
- prescription chez des adolescents âgés de plus de 17 ans (6/7 pays, 85,7%) : 34,5% à 98,9%,
- prescription d'un dosage quotidienne > 40 mg, hors AMM (5/7 pays, 71,4%) : 0% à 20,2%,
- développement d'une dépendance (2/7 centres, 28,6%) : 0% à 3,6%.

La recherche sur les risques d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépendance liés à la dexamphétamine à partir de données de la littérature et autres bases de données a été peu informative. L'EMA a considéré qu'en l'absence de signalement relatif à un usage non médical d'amphétamines

prescrites, il n'y a pas d'abus, de mésusage, de surdosage, de détournement ou de dépendance liés à la dexamphétamine dans ces pays européens.

Aucune évaluation de la **qualité de vie** n'était prévue dans les études fournies.

Concernant la **tolérance**, les EI observés au cours de l'étude observationnelle ATTENTION ont été similaires à ceux rapportés dans le RCP. A noter qu'une augmentation mineure de la pression artérielle (entre 2 et 4 mmHg) et de la fréquence cardiaque (3-6 bpm) a été observée, nécessitant une évaluation de l'état cardiovasculaire à chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum.

L'incidence des troubles psychiatriques observée au cours de l'étude PASS était plus élevée pour la dexamphétamine (74,8%) que pour la lisdexamphétamine (63,2%) et le méthylphénidate (54,3%), ainsi que l'incidence relatifs au retard de croissance pour la dexamphétamine (27,5%) que pour le méthylphénidate (21,5%). L'incidence des troubles cardiovasculaires étaient similaires entre les traitements psychostimulants.

A noter que par rapport à la lisdexamphétamine, sa prodrogue, que :

- le RCP de TENTIN (dexamphétamine) rapporte :
 - des contre-indications relatives aux troubles psychotiques (dépression, anorexie, pensées suicidaires, troubles bipolaires, schizophrénie), au syndrome de Gilles de la Tourette ou dystonies similaires, aux affections vasculaires cérébrales, à la porphyrie et aux antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme,
 - des mises en garde spéciales relatives aux troubles vasculaires cérébraux, aux pensées suicidaires, au sevrage et aux effets hématologiques,
 - des EI relatifs à l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque et l'occlusion cérébrale.
- le PGR de TENTIN (dexamphétamine) mentionne :
 - les risques importants identifiés suivants qui ne sont pas mentionnés dans le PGR de la lisdexamphétamine : dépendance ; syndrome de sevrage et tics/syndrome de Tourette/dystonies,
 - les risques importants identifiés suivants qui sont mentionnés comme risques importants potentiels dans le PGR de la lisdexamphétamine : infarctus du myocarde, mort subite, troubles cardiaques ou cardiovasculaires ischémiques graves, cardiomyopathie ; accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et autres accidents vasculaires cérébraux,
 - que les données sur la tolérance à long terme neurologique, cognitive et psychotiques sont manquantes.

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

- étude observationnelle ATTENTION :
 - l'arrêt précoce de l'étude en raison d'un recrutement insuffisant de patients (140 inclus contre 500 patients prévus au protocole),
 - pour 95% des patients le traitement médicamenteux n'était pas instauré en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,
 - l'absence de définition précise de réponse insuffisante au traitement par méthylphénidate,

- une proportion de 2,1% des patients n'étaient précédemment par traités par méthylphénidate et parmi les 97,9% traités, la répartition entre les patients précédemment traités et ceux recevant le traitement au cours de l'étude n'est pas connue,
- un pourcentage de données manquantes important sur le critère de jugement principal (plus de 30%) et sur les critères de jugement secondaires (entre 11 et 43%), sources de biais d'attrition,
- concernant l'étude PASS :
 - l'existence d'un biais d'indication, la dexamphétamine étant un traitement de seconde ligne, bien que les patients de l'étude étaient naïfs de traitement psychostimulant,
 - seulement 1,3% des patients utilisaient la dexamphétamine, toutes bases de données confondues, avec un nombre total de patients exposés inférieur à la taille d'échantillon prévue (4 085 *versus* 6 170 patients), ne permettant pas d'obtenir des estimations d'intervalle de confiance précises pour la dexamphétamine et limitant l'interprétation des résultats,
 - plus de 95% des données étaient issues de la base de données américaine, interrogeant sur la transposabilité des résultats à la population française, les Etats-Unis n'ayant pas de restriction de prescription pour la dexamphétamine,
 - les patients inclus dans l'étude étaient naïfs de traitement psychostimulant, ne les plaçant pas dans une situation de réponse insuffisante au traitement par méthylphénidate,
- concernant l'étude DUS :
 - l'incertitude sur le fait que le traitement ait bien été instauré en cas de réponse insuffisante au traitement par méthylphénidate et en cas d'échec des mesures correctives non médicamenteuses,
- l'absence de données de qualité de vie,
- l'absence de données de tolérance robustes relatives aux effets sur la croissance staturo-pondérale, à la dépendance, à l'effet rebond et aux troubles cognitifs.

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

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le traitement pharmacologique par TENTIN (dexamphétamine) est une option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, scolaires et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Il n'existe pas de donnée comparative entre la dexamphétamine et à sa prodrogue la lisdexamphétamine ; le choix entre les deux psychostimulants dépend du contexte clinique.

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

La Commission insiste sur :

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

→ Concernant les conditions de prescription et de délivrance de la dexamphétamine

Conformément au RCP, « le traitement doit être initié sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Le diagnostic doit être établi selon les critères actuels du DSM-5 ou des recommandations de la CIM-10 et doit s'appuyer sur une évaluation complète et pluridisciplinaire du patient.

Le diagnostic ne peut être posé uniquement sur la base d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie spécifique de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique standard unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et psychologiques spécialisées, éducatives et sociales.

Le programme de traitement complet comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants atteints d'un syndrome comportemental caractérisé par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de courte durée d'attention, de distractibilité, de labilité émotionnelle, d'impulsivité, d'hyperactivité modérée à sévère, de signes neurologiques mineurs et d'anomalies de l'EEG. L'apprentissage peut être altéré ou non.

La dexamphétamine n'est pas indiquée chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser la dexamphétamine devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de l'âge de l'enfant et du risque potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement.

Un placement éducatif approprié est essentiel et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. TENTIN (dexamphétamine) doit toujours être utilisé de cette manière, conformément à l'indication autorisée. »

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

- une évaluation initiale rigoureuse de l'état cardiovasculaire du patient incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces mesures doivent être notées sur une courbe en percentiles lors de chaque ajustement de la dose, puis tous les 6 mois au minimum.
- une évaluation de la croissance, avec une mesure précise du poids et de la taille. La taille, le poids et l'appétit doivent être contrôlés au moins tous les six mois, en tenant à jour une courbe de croissance,

- une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque et décès inexpliqué.

Concernant la posologie (cf RCP), une titration prudente de la dose est nécessaire au début du traitement par la dexamphétamine. La dose la plus faible possible doit être utilisée pour commencer la titration.

La dose quotidienne initiale recommandée est de 5 mg une ou deux fois par jour (au petit-déjeuner et au déjeuner, par exemple) et cette dose quotidienne peut ensuite être augmentée si nécessaire par paliers hebdomadaires de 5 mg en fonction de la tolérance et de l'efficacité observée.

Lorsque TENTIN (dexamphétamine) est utilisé pour traiter des troubles hyperkinétiques/un TDAH, les horaires d'administration des doses doivent être choisis de façon à obtenir l'effet maximal au moment où il est le plus nécessaire pour lutter contre les difficultés scolaires et sociales liées au comportement. En principe, la première dose augmentée devra être administrée le matin. TENTIN (dexamphétamine) ne doit pas être pris trop tard après le déjeuner afin d'éviter les troubles du sommeil.

La dose quotidienne totale la plus faible permettant d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes devra être utilisée.

La dose quotidienne maximale est habituellement de 20 mg, bien que des doses de 40 mg puissent être nécessaires dans de rares cas pour une titration optimale. La décision d'administrer TENTIN (dexamphétamine) une ou deux fois par jour devra s'appuyer sur l'évolution des symptômes aux différents moments de la journée.

Le traitement doit être interrompu si les symptômes ne s'améliorent pas à l'issue d'une période d'ajustement posologique appropriée sur une durée d'un mois. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou si d'autres effets indésirables graves surviennent, il convient de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement. Lors de l'arrêt du médicament, une réduction progressive de la dose et une surveillance attentive sont nécessaires. Certains patients peuvent nécessiter des examens de suivi sur une période plus longue. L'arrêt brutal du traitement après une utilisation prolongée peut entraîner un syndrome de sevrage, avec une fatigue extrême, une augmentation de la prise de nourriture, une dépression et d'éventuelles modifications de l'EEG lors du sommeil.

Chez l'adulte et le sujet âgé, la sécurité et l'efficacité de la dexamphétamine n'ont pas été établies.

La prise en charge médicamenteuse par dexamphétamine implique :

- la nécessité d'une évaluation périodique afin d'évaluer l'efficacité du traitement et l'état du patient (notamment cardiovasculaire et psychiatrique), ainsi que l'opportunité d'une interruption du traitement. En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique appropriée sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. Lors de l'arrêt une réduction progressive de la dose et une surveillance attentive sont nécessaires.
- d'identifier d'éventuels effets indésirables, notamment les troubles cardiaques, cérébrovasculaires, neuropsychiatriques, le retentissement staturo-pondéral et la perte d'appétit, à chaque adaptation posologique, puis tous les 6 mois au minimum et lors de chaque consultation, et les troubles cognitifs,
- de s'assurer d'une bonne observance,
- d'évaluer et surveiller le risque de mésusage et d'usage détourné, compte-tenu des risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires et neuropsychiatriques, ainsi que le risque abusif pouvant entraîner une accoutumance et une dépendance psychique associée à des troubles

comportementaux d'intensité variable, et des symptômes de sevrage. A noter que le risque est plus important avec les psychostimulants à courte durée d'action qu'avec ceux à long durée d'action,

- de s'associer à une prise en charge globale et coordonnée du patient.

En cas d'utilisation du traitement au long cours (sur une période au-delà de 12 mois), une réévaluation de l'utilité à long terme du traitement devra être effectuée au moins une fois par an, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci (de préférence pendant les vacances scolaires). A noter que la sécurité et l'efficacité de la dexamphétamine utilisée au long cours n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique dans le cadre d'études contrôlées. Le traitement par la dexamphétamine ne doit pas être et n'a pas besoin d'être administré sur une durée indéfinie et est habituellement arrêté pendant ou après la puberté.

La dexamphétamine ayant un effet sur la croissance (ralentissement modérée de la croissance et prise de et poids) au long court, il est recommandé d'interrompre le traitement chez les patients n'ayant pas la croissance ou la prise de poids attendues. A noter que les effets de la dexamphétamine sur la taille et le poids définitifs ne sont pas connus à ce jour et sont actuellement étudiés.

Les risques d'abus, de mésusage et de détournement doivent être attentivement surveillés. Le risque est généralement plus important avec les psychostimulants à courte durée d'action qu'avec les produits correspondants à longue durée d'action (voir rubrique 4.1 du RCP). L'abus chronique de dexamphétamine peut conduire à une accoutumance marquée et à une dépendance psychologique associée à divers degrés d'anomalies du comportement. Les signes d'une intoxication chronique à l'amphétamine incluent des dermatoses sévères, des insomnies majeures, une confusion, une hyperactivité et des modifications de la personnalité.

Concernant les effets hématologiques, la sécurité à long terme de la dexamphétamine n'est pas totalement connue. En cas de leucopénie, de thrombopénie, d'anémie ou d'autres altérations, y compris celles indiquant des troubles rénaux ou hépatiques graves, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

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

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

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

→ Concernant la prise en charge coordonnée et globalisée des patients

Au regard des recommandations 2024 de la HAS sur le diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents⁴⁰ et des recommandations 2014 de la HAS sur la conduite à tenir

⁴⁰ HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

du médecin de premier recours en cas de suspicion de diagnostic TDAH⁴¹ et des retours d'experts et des associations de patients et d'usagers, la Commission souligne :

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

⁴¹ HAS. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. 2014.

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

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

Il n'existe pas de documents d'informations à destination des patients et/ou de leur famille ainsi qu'un site internet à l'usage des professionnels de santé d'aide à l'initiation et à la prescription de la dexamphétamine et au suivi des patients.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- la spécialité XURTA (lisdexamphétamine),
- les spécialités ELVANSE (lisdexamphétamine), disponibles en AAC.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) peut altérer de nombreuses composantes de la vie des patients et de leur entourage (sociale, familiale, professionnelle ou académique), par ses symptômes mais aussi ses conséquences indirectes et ses comorbidités associées.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique du TDAH de l'enfant de 6 à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante, en association à des mesures correctives.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste à court terme et encore mal établi à long terme.
- ➔ Un traitement pharmacologique par TENTIN (dexamphétamine) peut être instauré en option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale associant des mesures correctives psychologiques, éducatives, comportementales, scolaires et sociales chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic établi de TDAH selon les critères de l'AMM et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante. Le traitement pharmacologique est donc intégré à la stratégie de prise en charge globale et en association aux mesures correctives.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité, faute de données robustes quant à l'efficacité, et d'un profil de tolérance identifié à court terme et mal connu à long terme,

- de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient bien que la prescription de dexamphétamine s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire et globale associée à des mesures éducatives, psychologiques et sociales.

La prescription de dexamphétamine 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, en psychiatrie ou en pédiatrie, en ville ou à l'hôpital,
- un renouvellement non restreint,

TENTIN (dexamphétamine) 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 TENTIN (dexamphétamine) 5 mg, 10 mg et 20 mg, comprimé, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TENTIN (dexamphétamine) 5 mg, 10 mg et 20 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du profil pharmacologique similaire à celui de la lisdexamphétamine, sa prodrogue,
- des données d'efficacité issues uniquement d'une étude observationnelle (étude ATTENTION) suggérant une amélioration du score total ADHD-RS au 6^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne de -11,9 points,

mais au regard :

- des différentes limites associées à ces études (arrêt précoce de l'étude, pourcentage de données manquantes sur le critère de jugement principal, absence de comparaison, faible instauration de traitement en situation d'échec des mesures correctives non médicamenteuses),
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives existantes,
- du profil de tolérance avec des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et staturo-pondéraux et des incertitudes à long terme,

la Commission considère que TENTIN (dexamphétamine) 5 mg, 10 mg et 20 mg, comprimé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre d'une prise

en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans à 17 ans lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

5.5 Population cible

La population cible de TENTIN (dexamphétamine) correspond à l'ensemble des enfants âgés de 6 ans à 17 ans traités dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH et présentant une réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate jugée cliniquement insuffisante.

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental affectant environ 5% des enfants⁴². Après extrapolation à partir des données démographiques INSEE de la population française âgée de moins de 15 ans à 19 ans au 1^{er} janvier 2024⁴³, on estime le nombre d'enfants atteints de TDAH à 786 700.

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

En 2024, selon les données Open Medic de l'Assurance Maladie⁴⁴, environ 147 125 patients pédiatriques âgés de moins de 19 ans ont reçu une prescription de méthylphénidate. Cependant, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera plus restreint car le méthylphénidate dispose de deux indications (TDAH et narcolepsie) et nous ne disposons pas de données permettant d'estimer la part des prescriptions pour chaque indication.

Dans les études cliniques réalisées chez l'adulte⁴⁵, la proportion de patients en échec au méthylphénidate était de 21,3%. Par extrapolation à partir de ces données cliniques, environ 31 337 patients pédiatriques seraient en échec du méthylphénidate.

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

La population cible est estimée à environ 31 340 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

⁴² HAS. Recommandations. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. 2024.

⁴³ INSEE. Données démographiques au 1er janvier 2024.

⁴⁴ Assurance Maladie. Open Medic : base complète sur les dépenses des médicaments – 2014 à 2024.

⁴⁵ Huss M., Ginsberg Y., Tvedten T., et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2014;31(1):44-65.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La dexamphétamine relève de la réglementation des stupéfiants avec une prescription limitée à 28 jours. Par conséquent, les conditionnements de TENTIN (dexamphétamine) sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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

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

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

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

→ Autres demandes

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

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

6. Annexes

Tableau 3. Résultats par pays de 2015 à 2019 - étude DUS

	2015	2016	2017	2018	2019
Allemagne					
Nombre de patients (n)	122	149	197	186	209
Nombre de prescriptions (n)	493	656	918	936	990
Spécialité du prescripteur (%)	Pédiatre (54,4), neurologue (28,9) et psychiatre (9,4)		Pédiatre (51,8), médecin généraliste (23,2) et neurologue (16,1)	Pédiatre (38,3), médecin généraliste (16,3) et psychiatre (9,4)	Pédiatre (38,6), psychiatre (21,6) et neurologue (8,7)
Prescription en 2 ^e ligne et plus (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Durée médiane de traitement (min-max), jours	Médecin généraliste 53 (27 ; 1 250)	Médecin généraliste 103 (25 ; 405)	Médecin généraliste 55 (20 ; 699)	Médecin généraliste 177 (15 ; 1 016)	Médecin généraliste 165 (15 ; 1 016)
	Pédiatre 91 (20 ; 1 017)	Pédiatre 55 (10 ; 1 172)	Pédiatre 65 (20 ; 1 485)	Pédiatre 181 (20 ; 1 517)	Pédiatre 115 (10 ; 1 639)
	Psychiatre/Neurologue 72 (17 ; 627)	Psychiatre/Neurologue 109 (10 ; 921)	Psychiatre/Neurologue 89 (10 ; 1 313)	Psychiatre/Neurologue 58 (10 ; 1 677)	Psychiatre/Neurologue 107 (20 ; 2 103)
Indication autre que le TDAH (%)	28,9%		30,4%	7,6%	9,6%
Age < 6 ans (%)	0%		0%	0,1%	1,0%
Age > 17 ans (%)	40,9%		37,5%	34,5%	36,8%
Dosage prescrit > 40 mg (%)	1,3%		13,4%	3,3%	2,6%
Développement d'une dépendance (%)	0,0%	3,6%	2%	2,5%	2,2%
Royaume-Uni					
Nombre de patients (n)	169	143	131	149	217
Nombre de prescriptions (n)	1 464	1 200	1 125	1 340	1 800
Spécialité du prescripteur (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Prescription en 2 ^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Durée médiane de traitement (min-max), jours	167 (30 ; 1 764)	115 (15 ; 4 766)	66 (30 ; 6 414)	88 (30 ; 3 413)	119 (30 ; 2 546)
Indication autre que le TDAH (%)	47,6%	34,3%	30,5%	1,4%	NA
Age < 6 ans (%)	0%	0%	0%	0%	NA
Age > 17 ans (%)	91,5%	84,8%	90,9%	86,8%	NA

Dosage prescrit > 40 mg (%)	0%	0%	0%	3,7%	NA
Développement d'une dépendance (%)	0%	0%	NA (< 6 patients)	0%	0%
Pays-Bas					
Nombre de patients (n)	NA	NA	NA	NA	NA
Nombre de prescriptions (n)	NA	62	65	62	91
Spécialité du prescripteur (%)	NA	Psychiatre (64,5), pédiatre (14,5), médecin généraliste (7,7)	Psychiatre (67,7), pédiatre (16,9), médecin généraliste (15,4)	Psychiatre (77,4), pédiatre (14,5), médecin généraliste (6,5)	Psychiatre (71,4), médecin généraliste (17,6), pédiatre (9,9)
Prescription en 2 ^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Durée médiane de traitement (min-max), jours	NA	NA	NA	NA	NA
Indication autre que le TDAH (%)	NA	45,2%	29,2%	38,7%	34,1%
Age < 6 ans (%)	NA	0%	0%	0%	0%
Age > 17 ans (%)	NA	72,6%	73,8%	77,4%	78,0%
Dosage prescrit > 40 mg (%)	NA	4,8%	1,5%	6,5%	5,5%
Développement d'une dépendance (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Finlande					
Nombre de patients (n)	NA	NA	NA	NA	NA
Nombre de prescriptions (n)	NA	118	171	195	247
Spécialité du prescripteur	NA	NA	NA	NA	NA
Prescription en 2 ^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Durée médiane de traitement (min-max), jours	NA	NA	NA	NA	NA
Indication autre que le TDAH (%)	NA	0,8%	4,7%	1,0%	0,8%
Age < 6 ans (%)	NA	0%	0%	0%	0%
Age > 17 ans (%)	NA	95,8%	98,2%	91,8%	93,1%
Dosage prescrit > 40 mg (%)	NA	6,8%	18,7%	10,8%	8,5%
Développement d'une dépendance (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Danemark					

Nombre de patients (n)	382	488	635	935	1 105
Nombre de prescriptions (n)	3 800*	9 100*	10 300*	11 900*	12 900*
Spécialité du prescripteur	NA	NA	NA	NA	NA
Prescription en 2 ^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Durée médiane de traitement (min-max), jours	NA	NA	NA	NA	NA
Indication autre que le TDAH (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Age < 6 ans (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Age > 17 ans (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Dosage prescrit > 40 mg (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Développement d'une dépendance (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Suède					
Nombre de patients (n)	1 868	4 280	5 944	7 634	9 594
Nombre de prescriptions (n)	7 273	23 850	34 323	44 491	55 581
Spécialité du prescripteur (%)	Psychiatre (91,2), pédopsychiatre (5,8), autre (2,0)	Psychiatre (90,5), pédopsychiatre (6,1), autre (2,0)	Psychiatre (90,0), pédopsychiatre (6,3), autre (1,4)	Psychiatre (89,3), pédopsychiatre (6,4) et autre (2,0)	Psychiatre (88,8), pédopsychiatre (6,5), autre (2,3)
Prescription en 2 ^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	75,3%	97,4%	97,4%
Durée médiane de traitement (min-max), jours	NA	NA	NA	NA	NA
Indication autre que le TDAH (%)	11,5%	10,7%	12,1%	12,4%	12,5%
Age < 6 ans (%)	0,2%	0,2%	0,05%	0,05%	0,04%
Age > 17 ans (%)	96,9%	95,8%	96,6%	96,1%	96,5%
Dosage prescrit > 40 mg (%)	8,8%	20,2%	16,6%	20,2%	14,0%
Développement d'une dépendance (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Norvège					
Nombre de patients (n)	682	2 282	2 582	2 854	3 219
Nombre de prescriptions (n)	1 811	18 393	23 554	26 163	28 930
Spécialité du prescripteur (%)	Psychiatre (39,6), médecin généraliste	Médecin généraliste (41,2), psychiatre	Médecin généraliste (42,6), psychiatre	Médecin généraliste (44,9), psychiatre	Psychiatre (20,7), médecin généraliste

	(35,1), neurologue (3,9)	(26,7), neurologue (2,4)	(25,2), neurologue (1,9)	(22,2), pédopsychiatre (2,7)	(6,4), pédopsychiatre (2,9)
Prescription en 2^{ème} ligne et plus (%)	NA	NA	45,3%	61,2%	67,1%
Durée médiane de traitement (min-max), jours	NA	NA	NA	NA	NA
Indication autre que le TDAH (%)	98,9%	97,8%	97,3%	96,5%	96,0%
Age < 6 ans (%)	0%	0%	0,2%	0,04%	0,1%
Age > 17 ans (%)	98,9%	97,8%	97,2%	96,5%	95,9%
Dosage prescrit > 40 mg (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Développement d'une dépendance (%)	NA	NA	NA	NA	NA

TENTIN 5 mg, 10 mg et 20 mg, 28 janvier 2026
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr