

Приложение II

***Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата***

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за *Dexamed* (вж. приложение I)

Дексамфетамин, (2S)-1-фенилпропан-2-амин (*dexamfetamine*, (2S)-1-phenylpropan-2-amine) е дясновъртящ стереоизомер на амфетамин. Той представлява стимулант на централната нервна система, по-мощен от рацемичната смес. Амфетамините повишават нивата на катехоламин в синаптичната цепка, като блокират обратното захващане на норадреналина и допамина от пресинаптичните неврони чрез отделяне на допамин и норадреналин от допаминергичните неврони и вероятно чрез инхибиране на моноамин оксидазата. Освен това има доказателства, че амфетамините увеличават отделянето и обмяната на серотонин.

Понастоящем дексамфетамин се използва за лечение на нарколепсия и синдром на хиперактивност и дефицит на вниманието (ХАДВ) в няколко държави от ЕС, включително в референтната държава членка (РДЧ) в настоящата процедура. Неговият механизъм на действие при ХАДВ не е напълно известен, но ефективността му при лечението на ХАДВ не е оспорена по време на настоящата процедура. По време на процедурата на CMDh беше постигнато съгласие, че дексамфетамин е не по-малко ефикасен при ХАДВ от другите стимуланти.

Независимо от това са налице предполагаеми рискове от отклоняване и злоупотреба с това лекарство. Следователно, за да се намали този риск, заявителят предложи да се понижи дексамфетамин до употреба от втора линия при ХАДВ и за деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, когато с други лекарствени или нелекарствени варианти за лечение не са постигнати адекватни резултати.

Освен това заявителят предложи да извърши проучване на използването на лекарството (DUS), за да проследи съобщенията за злоупотреба и/или предозиране, и неинтервенционно проучване за безопасност след разрешаване (PASS), за да проследи основните нежелани събития. Освен това ще бъдат предоставени материали за обучение както за лекари, така и за пациенти, включително контролни списъци, и те ще бъдат съгласувани с материалите за други лекарства за лечение на ХАДВ.

При последното обсъждане в CMDh не беше постигнато съгласие между държавите членки по два основни въпроса. Поради това Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) беше помолен да разгледа следните въпроси:

- дали понижаването на продукта до лечение от втора линия и предложените мерки съгласно плана за управление на риска (ПУР) са достатъчни за намаляване на безпокойствата относно потенциалната неправилна употреба и отклоняване.
- дали съществуват достатъчни научни и клинични доказателства в подкрепа на употребата на продукта за лечение на ХАДВ от втора линия.

Ефикасност при лечение на ХАДВ от втора линия

Настоящото заявление за *Dexamed* като лечение на ХАДВ от втора линия е библиографско (добре установена употреба) заявление. В тази връзка оценката на ефикасността се основава на интензивно проучване на литературата, както и на настоящите европейски насоки за лечение. Това е приемливо, тъй като при заявленията с добре установена употреба не се изисква заявителите да предоставят резултати от предклинични тестове и клинични изпитвания, като те следва да се заместят с подходяща научна литература.

Клиничните проучвания показват, че са налице пациенти с ХАДВ, които се повлияват от лечение с метилфенидат, но не и от лечение с дексамфетамин и обратното. В проучването, проведено от Elia et al. (1991 г.), се прави заключението, че е налице необходимост да се опитат и двата стимуланта, тъй като съществува индивидуална вариативност в реакциите. Причината за различните реакции може да се крие в различните фармакологични механизми на действие. Метилфенидат се свързва обратимо с пресинаптичния транспортен протеин с настъпващо в резултат на това инхибиране на обратното поемане на катехоламините в пресинаптичния неврон (Volkow et al. 2002 г.), увеличава отделянето на допамин от пресинаптичните цитоплазмени везикули за съхранение и блокира поемането на допамин в пресинаптичните цитоплазмени везикули за съхранение, като прави доamina по-достъпен в пресинаптичната цитоплазма за отделяне в пресинаптичната цепка (Sulzer et al., 2005 г.).

В проучването на Elia et al. приблизително 30% от участниците не реагират на лечението с един от продуктите, но само 4% не реагират на лечението и с двата продукта. Като се има предвид, че не съществува информация относно последователността на леченията основно поради нейния кръстосан дизайн, резултатите са убедителни. В проучването са налице обаче методологични проблеми. Броят на пациентите е малък и статистическата значимост на резултатите е съмнителна. Освен това става дума за независимо проучване, публикувано през 1991 г., което възпрепятства оценката на оригиналните данни. Поради това CHMP счита, че тази публикация може да се разглежда като подкрепяща ефикасността, но не предоставя убедителни доказателства.

Тези данни се подкрепят допълнително и от проучването на Arnold et al. (1978 г.). По-специално сравнителният преглед на Arnold LE (2000 г.) анализира 6 недублиращи се проучвания, от които е изчислена степен на повлияване от 66% за дексамфетамин сулфат, 56% за метилфенидат и 85% повлияване от стимулантите при приложение и на двата продукта. Авторът прави заключението, че профилите на индивидуално повлияване на пациентите не са сходни и че неповлияването или неприемливите странични ефекти към единия стимулант не изключват възможността за добро повлияване от другия. Тъй като анализът има методологични ограничения, постигнатите заключения се основават на съответните доказателства. Настоящата публикация включва също изчерпателен преглед на предклиничната фармакодинамика на двете съединения, което може да спомогне за изясняването на наблюдаваната променливост в повлияването. В нея се прави заключението, че метилфенидат е по-селективен за транспорт на доamina, докато дексамфетамин има и известен брой други действия, включително пряко въздействие върху рецепторите и изменение на другите начини за поемане на доamina, както и ефект върху другите катехоламини.

Ramtvedt et al. (2013 г.) съобщават, че при кръстосано клинично проучване, включващо 36 деца с диагностицирана ХАДВ (съгласно норвежките указания за диагностициране), които са приемали последователно за по 2 седмици метилфенидат, дексамфетамин и плацебо, както дексамфетамин, така и метилфенидат са повлияли благоприятно при 26 деца (76%), но невинаги при едно и също дете. Независимо от това, броят на участниците, които са се повлияли, се е увеличил на 33 (92%) при прилагането и на двата стимуланта. От самата публикация се оказва трудно да се оцени значението на предполагаемия размер на ефекта, въз основа на който е оценено равнището на повлияване, но въпреки известната липса на яснота по отношение на методологията, следва да се отбележи, че заключенията съответстват на тези от проучването на Elia et al.

Освен това най-малко седем основани на доказателства насоки за фармакологично лечение на ХАДВ препоръчват дексамфетамин като лечение от първа линия; други изрично препоръчват употребата му като вариант за лечение при ХАДВ (Seixas et al., 2012 г.). Следва да се отбележи, че всички посочени в настоящия документ насоки, са от държави, в които дексамфетамин вече се предлага на пазара за лечение на ХАДВ.

В заключение следва да се отбележи, че лисдексамфетамин е неактивно пролекарство, което се абсорбира в кръвообращението, където постепенно се превръща в дексамфетамин. Лисдексамфетамин наскоро беше одобрен в някои държави членки като част от обширна програма за лечение на ХАДВ при деца на възраст от 6 и повече години, при които повлияването от предходно лечение с метилфенидат е счтено за клинично неадекватно. Лисдексамфетамин и дексамфетамин могат да се разглеждат като продукти с идентична фармакодинамика и в тази връзка издаването на разрешение за употреба на дексамфетамин като лечение на ХАДВ от втора линия може да съответства на скорошното одобрение на лисдексамфетамин за употреба при същата популация.

Като взе под внимание всички налични данни, Комитетът реши, че съществуват достатъчно доказателства да се направи заключението, че пациентите, които не се повлияват от метилфенидат, е възможно да се повлияят от дексамфетамин. Двете вещества притежават сходна ефикасност при ХАДВ, но имат различни механизми на действие. Метилфенидат е по-селективен за транспорт на допамина, докато дексамфетамин има и известен брой други действия, включително пряко въздействие върху рецепторите и изменение на другите начини за поемане на допамина, както и ефект върху другите катехоламини. Независимо от това, че едно проучване не може да се приеме за основно доказателство, приложените в заявлението публикации, които включват не само публикувани проучвания, а също насоки и ръководства за лечение, се явяват в подкрепа на ефикасността като лечение на ХАДВ от втора линия.

Риск от злоупотреба и развитие на зависимост

При разглеждането на заявлението за издаване на разрешение за употреба на Dexamed, възникнаха опасения по отношение на възможността за злоупотреба и развитие на зависимост от дексамфетамин. Възражаващата държава членка беше на мнение, че предвид фармакодинамиката и фармакокинетиката на дексамфетамин, потенциалният риск от развитие на зависимост и злоупотреба, свързвани с този продукт, е по-висок от този при другите възможности за лечение на ХАДВ.

Действително беше постигнато съгласие, че стимулантите, включително дексамфетамин, създават предпоставки за неправилна употреба, отклоняване и развитие на зависимост. Независимо от това ефикасността на дексамфетамин при лечението на ХАДВ не се оспорва. В настоящото заявление употребата на Dexamed като лечение на ХАДВ от втора линия е мярка, въведена за намаляване на това безпокойство. Това показание включва също и твърдението, че лечението следва да се започне и редовно да се оценява от лекар със специални познания и опит по въпросите на психичното здраве при деца и юноши, след като в резултат на широкообхватна оценка е поставена диагноза ХАДВ. Тези и други мерки от плана за оценка на риска се предлагат, за да се гарантира, че дексамфетамин ще бъде предписван само на пациенти, които действително се нуждаят и могат да имат полза от него, като следователно се намали рискът от неправилна употреба и отклоняване.

По отношение на риска от неправилна употреба и отклоняване в популацията с ХАДВ, в мета-аналитичния преглед, извършен от Lee et al. (2011 г.), се прави заключението, че пациентите с ХАДВ са изложени на значително по-висок риск от злоупотреба с вещества, в сравнение с общата популация (на същата възраст). В други публикации авторите изглежда достигат и до заключението, че лечението на ХАДВ със стимуланти в детска възраст се свързва с намаляване на риска от разстройство вследствие на употреба на вещества на по-късен етап от живота (Biederman et al. 1999 г.; Wilens et al. 2003 г.). Независимо от това, по-скорошен мета-анализ, осъществен от Humphreys et al. (2003 г.), изследва публикувани и непубликувани доклади от общо 15 различни проучвания и достига до заключението, че ефективното лечение на ХАДВ, при което обикновено се използва метилфенидат, не изглежда да влияе на злоупотребата с вещества

на по-късен етап от живота. Този мета-анализ идентифицира известен брой особено важни въпроси, които биха могли да обяснят разликите в резултатите от проучванията, а авторите отбелязват, като се основават на проучването на Wilens et al. (2003 г.), че анализът е все още непълен по отношение на броя на включените проучвания. Следователно, понастоящем не е ясно дали лечението със стимуланти на пациенти с ХАДВ променя риска от разстройство вследствие на злоупотреба с вещества на по-късен етап от живота, но изглежда, съществуват доказателства, че рискът при популацията с ХАДВ, лекувана със стимуланти, не е по-висок от този при нелекуваната популация.

По време на процедурата ПРУ извърши допълнително проучване в литературата, в интернет, в базите данни от европейските здравни органи и СЗО и в собствените си бази данни за безопасност. Въпреки че беше потвърдено, че неправилната употреба, злоупотребата, развитието на зависимост и отклоняването са събития, които невинаги ще бъдат докладвани на издаващите рецепта, търсенето откри доста нисък процент на събития в държавите, в които дексамфетамин се предлага на пазара за лечение на ХАДВ.

Следва да се отбележи, че възрастта може да бъде основен фактор за разстройство вследствие на употреба на вещества. Експериментите със слаби наркотици обикновено започват в юношеска възраст, докато лечението на ХАДВ може да започне в ранна възраст. Освен това на пациентите с ХАДВ се предписват стимуланти, след като диагнозата за ХАДВ е била поставена, за разлика от умишленото търсене на стимуланти. Приема се, че злоупотребата и развитието на зависимост могат да възникнат, но независимо от това, изглежда съществува разлика между хората, които злоупотребяват със стимуланти, и общата група пациенти с ХАДВ. Експертите, чието мнение беше потърсено, наблегнаха на факта, че ХАДВ е малко вероятно да предизвика еуфория при деца, ако лекарствата се използват по предназначение. Експертите считат, че към настоящия момент съществуват малко доказателства в подкрепа на предположението, че дексамфетамин може да се асоциира с по-висок риск от развитие на зависимост при лекуваната популация с ХАДВ, отколкото при тези, които не страдат от ХАДВ.

Освен това краткодействащите лечения се очаква да имат някои предимства в сравнение с дългодействащите лечения. Действително за краткодействащите лечения е по-малко вероятно да повлияят на навигите за сън и апетит в сравнение с дългодействащите лечения. Освен това оптимизирането на лечението може да се окаже по-лесно постижимо с формите с незабавно освобождаване, когато е необходима първоначална фаза на титриране за определяне на правилните нива на дозиране.

Комитетът отбеляза също, че продуктите, които съдържат дексамфетамин, се предлагат в ЕС от няколко години без план за управление на риска и затова въвеждането на продукта дексамфетамин с план за управление на риска се очаква да предостави значително подобрене за пациентите.

Рискове, свързани с дълготрайна употреба

По отношение на другите потенциални рискове, свързани с дълготрайната употреба на дексамфетамин, например възможно увреждане на невро-когнитивното развитие и риск от кардиомиопатия, не съществуват клинични доказателства в подкрепа на твърдението, че дълготрайното лечение оказва отрицателно влияние върху невро-когнитивното развитие. Въпреки това следва да се отбележи, че като цяло съществуват твърде малко данни от клиничната практика в подкрепа на това. Идентифицираният риск от кардиомиопатия се свързва главно с хроничната употреба, особено при приемане на високи дози. Експертната комисия признава този риск, но счита, че неговата честота е твърде ниска. Следва да се отбележи, че може да се появи повишено кръвно налягане и тахикардия. В допълнение на специфичните мерки на плана за

управление на риска, Комитетът препоръча наблюдение на кръвното налягане и пулса, с цел намаляване на тези рискове.

Като взе под внимание всички налични данни, Комитетът реши, че дексамфетамин създава предпоставки за неправилна употреба, отклоняване и развитие на зависимост. Независимо от това Комитетът реши също така, че предложените мерки за намаляване на риска са подходящи за ограничаване на риска. Показанието беше ограничено до лечение от втора линия, планът за управление на риска за продукта включва образователни материали за издаващите рецепти и пациентите/полагащите грижи, както и проучване на използването на лекарството, което беше удължено, за да събере информация специално относно неправилната употреба и злоупотребата. Всички посочените мерки, приложени заедно с действащото национално законодателство относно производството, предлагането и предписването на контролирани лекарства, се считат за балансиращи риска.

План за управление на риска

Предложените мерки за намаляване на риска представляват съчетание от рутинни мероприятия (включване на предупреждения в информацията за продукта) и следните образователни материали и средства:

- Указания за лекарите за изписване на рецепти, включително насоки за диагностициране съгласно указанията за DSM/ICD и за разпознаване и изключване на пациенти с анамнеза за злоупотреба, неправилна употреба, отклоняване и развитие на зависимост;
- Пълен списък за предварителен скрининг и текущо наблюдение на кръвното налягане, пулса, растежа (тегло, ръст, апетит) на пациентите и появата на психози.

По време на оценката на заявлението на ниво държава членка беше потърсен съвет от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) относно плана за управление на риска и заявителят се съгласи с препоръките да:

- извърши проучване на използването на лекарството за спазване на употребата на предписания дексамфетамин в Европейския съюз, като използва различни източници на данни. Освен това проучването на използването на лекарството следва да се разшири, за да може активно да бъдат получени съобщения за злоупотреба, неправилна употреба, отклоняване и развитие на зависимост при деца с ХАДВ от токсикологични центрове, центрове за контрол на наркотиците, други бази данни, публично известна информация в литературата и в интернет.
- проведе проучвания за безопасност след разрешаване (PASS) с цел оценка на дълготрайния профил на безопасност на дексамфетамин при деца с ХАДВ, като се обърне специално внимание на важни въпроси като сърдечносъдови събития, растеж и психиатрични нежелани събития. Това ретроспективно (нови потребители) проучване ще сравни също относителния риск между дексамфетамин и други стимуланти в популацията от пациенти.

Освен това CHMP препоръча планът за управление на риска допълнително да се актуализира (вж. приложение IV).

В процедура по сезиране CHMP препоръча промени в информацията за продукта, свързани със:

- изменение в точка 4.1, за да се даде съвет, че „Лечението следва да се провежда под наблюдение от специалист по поведенчески разстройства в детска/юношеска възраст“, и че дексамфетамин не е показан при всички деца с ХАДВ и решението да се използва дексамфетамин трябва да основава на изключително щателна оценка на тежестта и

хроничния характер на симптомите при децата, като се отчита възрастта на детето и предпоставките за злоупотреба, неправилна употреба или отклоняване.”

- добавяне на становище в точка 4.4 относно „Злоупотреба, неправилна употреба и отклоняване“, с което се съобщава, че обикновено рискът е по-висок при краткодействащите стимуланти, отколкото при съответните дългодействащи продукти.
- добавяне на становище в точка 4.8 относно съобщаването на предполагаеми нежелани лекарствени реакции.

Съответните точки в информацията за продукта бяха актуализирани по подходящ начин.

Като взе предвид представените в заявлението данни, CHMP изрази становището, че горепосочените дейности за оценка на риска са необходими за безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт.

Общо съотношение полза/риск

Като взе под внимание подадените от заявителя данни, CHMP реши, че съществуват достатъчно доказателства да се направи заключението, че пациентите, които не се повлияват от метилфенидат, е възможно да се повлияват от дексамфетамин. Наличните клинични данни, когато се разгледат заедно с клиничните насоки и фактът, че механизмът на действие е различен от този при други варианти за лечение, свидетелстват в подкрепа на ефикасността на дексамфетамин като лечение на ХАДВ от втора линия.

Беше прието, че дексамфетамин има потенциал за неправилна употреба, отклоняване и развитие на зависимост. Неговата употреба само като лечение от втора линия, въпреки доказаната му ефикасност е мярка, въведена за намаляване на тези безпокойства. Това показание включва също и твърдението, че продуктът следва да се предписва само от специалист, когато пациентът е диагностициран с ХАДВ след широкообхватна оценка на хроничния характер и тежестта съгласно указанията на DSM или ICD и само в случаите, когато лечението с метилфенидат е доказано неефикасно. По време на лечението следва да се провеждат редовни оценки по отношение на необходимостта от лечението (виж по-долу) и възможната поява на прекомерна употреба, развитие на зависимост или отклоняване.

Като цяло, Комитетът счита, че предложените мерки за намаляване на риска са подходящи за ограничаване на риска от злоупотреба. Планът за управление на риска за продукта включва образователни материали за издаващите рецепти и пациентите/полагащите грижи, както и проучване на използването на лекарството, което беше разширено, за да събере информация специално относно злоупотребата и неправилната употреба. Всички споменати мерки, приложени заедно с действащото национално законодателство относно производството, предлагането и предписването на контролирани лекарства, се считат за балансиращи риска.

CHMP взе под внимание факта, че предложеният план за управление на риска е в съответствие със съществуващите планове за управление на риска при другите стимуланти (метилфенидат и лисдексамфетамин), както и че продуктите, съдържащи дексамфетамин, се предлагат в ЕС от няколко десетилетия насам без план за управление на риска. В тази връзка въвеждането на продукта дексамфетамин с план за управление на риска се очаква да предостави значително подобрение, посредством събиране на информация относно употребата на продукта в реалния живот, както и да добави мерки за намаляването на риска, които понастоящем не се прилагат.

Основания за положително становище, изменения в кратката характеристика на продукта и листовката и условия за издаване на разрешения за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда уведомлението за сезиране, инициирано от Обединеното кралство, съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО. Нидерландия счита, че издаването на разрешение за употреба създава предпоставка за сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът прегледа всички представени от заявителя данни в подкрепа на ефикасността на дексамфетамин за лечение на ХАДВ от втора линия, както и предложенията за намаляване на риска от неправилна употреба и отклоняване.
- Комитетът изрази становището, че дексамфетамин има механизъм на действие, който се различава от този на метилфенидат, и че наличните данни са в подкрепа на ефикасността на дексамфетамин при лечение на ХАДВ.
- Комитетът също така изрази становището, че предложените мерки за свеждане на риска до минимум са подходящи за ограничаване на риска от неправилна употреба и отклоняване. Също така беше поискано провеждането на проучване на използването на лекарството за проследяване на употребата на предписания в Европейския съюз дексамфетамин с помощта на множество източници на данни. Освен това Комитетът поиска провеждане на проучване за безопасност след разрешаване (PASS) с цел оценка на дълготрайния профил на безопасност на дексамфетамин при деца с ХАДВ, като се обърне специално внимание на важни въпроси като сърдечносъдови събития, растеж и психиатрични нежелани събития.

В тази връзка CHMP изрази становището, че съотношението полза/риск на Dexamed и свързани с него имена се счита за благоприятно. CHMP изрази положително становище, препоръчващо издаване на разрешения за употреба, за които кратката характеристика на продукта и листовката са определени в Приложение III към становището на CHMP, а условията за издаване на разрешения за употреба – в Приложение IV към становището на CHMP относно Dexamed и свързани с него имена (вж. Приложение I).