

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Dexamed (viz příloha I)

Dexamfetamin, (2S)-1-fenylpropan-2-amin, je pravotočivý stereoizomer amfetaminu. Jedná se o stimulans centrálního nervového systému, které je silnější než racemická směs. Amfetaminy zvyšují hladinu katecholaminů v synaptické štěrbině bloádou zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu do presynaptických neuronů, uvolňováním dopaminu a noradrenalinu z dopaminergních neuronů a případně i inhibicí monoaminoxidázy. Existují také důkazy, že amfetaminy zvyšují uvolňování a přeměnu serotoninu.

Dexamfetamin se v současné době používá k léčbě narkolepsie a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) v několika zemích EU, včetně referenčního členského státu v tomto postupu. Jeho mechanismus účinku u ADHD není zcela objasněn, ale jeho účinnost v rámci léčby ADHD nebyla během tohoto postupu zpochybněna. Během postupu dospěla skupina CMDh ke shodě, že dexamfetamin je při léčbě ADHD účinný, přičemž jeho účinnost není v žádném případě nižší než u ostatních stimulancií.

V souvislosti s tímto léčivem jsou ale vnímána rizika nesprávného používání a zneužívání. Proto jako opatření ke zmírnění tohoto rizika navrhl žadatel přeřadit dexamfetamin do druhé linie léčby ADHD a používat jej u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let, pokud jiné léčivé přípravky a nefarmakologické možnosti léčby nevedou k odpovídajícím výsledkům.

Kromě toho žadatel navrhl provést studii užívání léků, která by sledovala hlášení o zneužívání a/nebo předávkování, a neintervenci poregistrační studii bezpečnosti, která by sledovala nejdůležitější nežádoucí příhody. Navíc by mohly být lékařům i pacientům poskytnuty vzdělávací materiály, včetně kontrolních seznamů, obdobné jako u ostatních léčivých přípravků používaných k léčbě ADHD.

Konečná diskuse skupiny CMDh se týkala dvou hlavních otázek, u kterých se členskými státy nepodařilo dosáhnout shody. Výbor CHMP byl proto požádán, aby posoudil:

- zda jsou přeřazení přípravku do druhé linie léčby a navrhovaná opatření k minimalizaci rizik dostatečná pro zmírnění obav ohledně vnímaného potenciálu pro nesprávné používání a zneužívání,
- zda existují dostatečné vědecké a klinické důkazy podporující užívání přípravku ve druhé linii léčby ADHD.

Účinnost ve druhé linii léčby ADHD

Předložená žádost o přeřazení přípravku Dexamed do druhé linie léčby ADHD je bibliografická žádost (na základě dobře zavedeného použití). Posouzení účinnosti tedy vychází z intenzivního průzkumu literatury i ze současných evropských doporučení pro léčbu. To je přijatelné, protože u žádosti vycházejících z dobře zavedeného použití není požadováno, aby žadatelé předložili výsledky preklinických testů a klinických studií, protože ty mají být nahrazeny odpovídající vědeckou literaturou.

Klinické studie ukazují, že existují pacienti s ADHD, kteří reagují na methylfenidát, a nikoliv na dexamfetamin a naopak. Studie autorů Elia a kol. (1991) dospěla k závěru, že z důvodu existence individuální variability reakce na léčbu je nutné vyzkoušet obě stimulantia. Důvodem odlišné reakce na léčbu může být odlišný farmakologický mechanismus účinku. Methylfenidát se reverzibilně váže na presynaptický transportní protein, což vede k inhibici zpětného vychytávání katecholaminů do presynaptického neuronu (Volkow a kol., 2002), zvyšuje uvolňování dopaminu z presynaptických cytoplasmatických zásobních vezikul a blokuje vychytávání dopaminu do cytoplasmatických zásobních

vezikul neuronu, díky čemuž je v presynaptické cytoplazmě k dispozici více dopaminu pro vyplavení do synaptické štěrby (Sulzer a kol., 2005).

Ve studii autorů Elia a kol. přibližně 30 % účastníků nevykazovalo reakci na jeden z léků, ale pouze 4 % byla bez reakce na oba léky. I když nemáme informace o posloupnosti léků, zejména z důvodu překříženého plánu studie, jsou výsledky přesvědčivé. V této studii se však vyskytly metodické problémy. Počet pacientů byl nízký a statistická významnost zjištění je nejistá. Navíc se jednalo o nezávislou studii publikovanou v roce 1991, což znemožňuje posoudit původní data. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že na tuto publikaci je možné pohlížet jen jako na studii podporující účinnost, ale nikoli jako na studii přinášející jednoznačné důkazy.

Tato data jsou dále podpořena studií Arnolda a kol. (1978). Důležitější je srovnávací přehled Arnolda LE (2000), který analyzoval šest nezdvojených studií, v nichž byla vypočítána míra reakce na léčbu 66 % u dexamfetamin sulfátu, 56 % u methylfenidátu a 85 % při vyzkoušení obou stimulancií. Autor dospěl k závěru, že profily reakce u jednotlivých pacientů se neshodují a že absence reakce nebo netolerovatelné nežádoucí účinky u jednoho stimulans nevylučují dobrou reakci na druhé stimulans. I když přehled vykazoval metodické nedostatky, jeho závěry vycházejí z relevantních důkazů. Publikace rovněž zahrnuje úplný přehled preklinické farmakodynamiky obou sloučenin, který může pomoci vysvětlit pozorovanou variabilitu reakcí. Dospěla k závěru, že methylfenidát je selektivnější pro transportér dopaminu, zatímco dexamfetamin vykazuje také řadu dalších účinků, včetně přímého účinku na receptory a ovlivnění dalších způsobů vychytávání dopaminu i účinku na další katecholaminy.

Ramtvedt a kol. (2013) publikovali, že ve zkřížené klinické studii zahrnující 36 dětí s diagnostikovanou ADHD (podle norských diagnostických doporučení), které užívaly postupně vždy po 2 týdnech methylfenidát, dexamfetamin a placebo, vedly dexamfetamin a methylfenidát k příznivé reakci u 26 dětí (72 %), ale ne vždy u stejných dětí. Po vyzkoušení obou stimulancií se ale počet pacientů s reakcí na léčbu zvýšil na 33 (92 %). Z publikace samotné je obtížné posoudit smysluplnost navrhovaného rozsahu účinnosti, na jehož základě byla hodnocena míra reakce na léčbu, ale i přes určité nejasnosti ohledně metodiky je třeba uvést, že závěry jsou v souladu se závěry studie autorů Elia a kol.

Navíc nejméně 7 doporučení pro farmakologickou léčbu ADHD založených na důkazech doporučuje dexamfetamin jako terapii první linie a ostatní obsahují jasné příznivé doporučení pro jeho podávání jako terapeutické možnosti u ADHD (Seixas a kol., 2012). Je třeba uvést, že všechna doporučení zmíněná v tomto článku pocházejí ze zemí, kde je dexamfetamin již dodáván na trh pro léčbu ADHD.

Nakonec je třeba uvést, že lisdexamfetamin je neúčinné proléčivo, které je absorbováno do krevního řečiště, kde je postupně přeměňováno na dexamfetamin. Lisdexamfetamin byl nedávno schválen v některých členských státech v rámci komplexního programu léčby ADHD u dětí od 6 let věku, u nichž je reakce na předchozí léčbu methylfenidátem považována za klinicky nedostatečnou. Lisdexamfetamin a dexamfetamin lze považovat za farmakodynamicky identické, a proto by udělení registrace pro dexamfetamin jako léčbu ADHD druhé linie bylo v souladu s nedávným schválením podávání lisdexamfetaminu u stejné populace.

Po zvážení všech dostupných údajů dospěl výbor k názoru, že existuje dostatek důkazů k vyvození závěru, že dexamfetamin může být přínosem pro pacienty bez léčebné reakce na methylfenidát. Obě látky mají v rámci léčby ADHD podobnou účinnost, ale odlišný mechanismus účinku. Methylfenidát je selektivnější pro transportér dopaminu, zatímco dexamfetamin má také řadu dalších účinků, včetně přímého účinku na receptory a ovlivnění dalších způsobů vychytávání dopaminu i účinku na další katecholaminy. I když žádnou samostatnou studii nelze brát jako stěžejní důkaz, publikace (které zahrnují nejen publikované studie, ale také terapeutická doporučení a učebnice) předložené s žádostí podporují účinnost v rámci druhé linie léčby ADHD.

Riziko zneužívání a závislosti

Během posuzování žádosti o registraci přípravku Dexamed vyvstaly obavy ohledně potenciálního zneužívání dexamfetaminu a závislosti na něm. Členský stát, který vznesl námitku, se domníval, že na základě farmakodynamiky a farmakokinetiky dexamfetaminu je potenciální riziko závislosti a zneužívání spojené s tímto přípravkem vyšší než u jiných možností léčby ADHD.

Panuje vlastně shoda v tom, že stimulancia, včetně dexamfetaminu, mají potenciál pro nesprávné používání, zneužívání a vznik závislosti. Účinnost dexamfetaminu v rámci léčby ADHD ovšem nebyla zpochybněna. Užívání dexamfetaminu ve druhé linii léčby ADHD v současné žádosti představuje opatření zavedené pro zmírnění těchto obav. Indikace zahrnuje také vyjádření, že léčbu by měl zahájit a pravidelně kontrolovat lékař s odbornými znalostmi o duševním zdraví dětí a dospívajících poté, co komplexní vyšetření ukáže diagnózu ADHD. Cílem navržení tohoto a dalších opatření v plánu řízení rizik je zajistit, aby byl dexamfetamin dostupný pouze pro pacienty, kteří ho skutečně potřebují a pro které může být přínosem, a tím zmírnit riziko nesprávného používání a zneužívání.

Z hlediska rizika nesprávného používání a zneužívání u populace s ADHD dospěl metaanalytický přehled autorů Lee a kol. (2011) k závěru, že pacienti s ADHD jsou vystaveni značně vyššímu riziku zneužívání látek než (věkově odpovídající) obecná populace. V dalších publikacích autoři zřejmě dospěli k dalšímu závěru, že léčba ADHD stimulancii v dětství je spojena se snížením rizika zneužívání návykových látek později v životě (Biederman a kol., 1999, Wilens a kol., 2003). Nicméně aktuálnější metaanalýza, kterou provedli Humphreys a kol. (2013), hodnotila publikované i nepublikované zprávy týkající se celkem 15 různých studií a dospěla k závěru, že účinná léčba ADHD, obvykle methylfenidátem, zřejmě nemá na zneužívání návykových látek v pozdějším životě vliv. V této metaanalýze byla identifikována řada klíčových otázek, které mohou vysvětlovat rozdíly ve výsledcích studií, a autoři uvedli, že i když stavíme na práci Wilense a kol. (2003), je počet zařazených studií stále relativně skromný. Proto není v současné době jasné, zda léčba pacientů s ADHD stimulancii ovlivňuje jejich riziko zneužívání návykových látek později v životě, důkazy ale zřejmě ukazují, že u populace s ADHD léčené stimulancii není riziko vyšší než u neléčené populace s ADHD.

Během postupu provedl držitel rozhodnutí o registraci další průzkum literatury on-line, v databázích evropských zdravotnických orgánů a Světové zdravotnické organizace a ve své vlastní bezpečnostní databázi. I když je známo, že nesprávné používání, zneužívání a závislost jsou záležitosti, které nemusejí být vždy předepisujícímu lékaři nahlášeny, průzkum v zemích, ve kterých je dexamfetamin dostupný na trhu pro léčbu ADHD, ukázal velmi nízký výskyt těchto případů.

Je třeba uvést, že rozhodujícím faktorem pro zneužívání návykových látek může být věk. Experimentování s rekreačními drogami obvykle začíná během dospívání, zatímco léčba ADHD může být zahájena v dřívějším věku. Kromě toho jsou pacientům s ADHD předepisována stimulancia až po stanovení diagnózy ADHD na rozdíl od záměrného vyhledávání stimulancií. Je známo, že k zneužívání a závislosti může dojít, nicméně se zdá, že mezi populací, která zneužívá stimulancia, a obecnou populací s ADHD existuje rozdíl. Odborníci, kteří byli požádáni o konzultaci, uvedli skutečnost, že je méně pravděpodobné, že ADHD vyvolá u dětí euforii, pokud jsou přípravky podávány určeným způsobem. Odborníci byli toho názoru, že v současné době je jen málo důkazů naznačujících, že dexamfetamin je u léčené populace s ADHD spojen s vyšším rizikem závislosti než u populace bez ADHD.

Navíc se u krátkodobě působící léčby očekává, že bude mít v porovnání s dlouhodobě působící léčbou určité výhody. Krátkodobě působící léčba skutečně narušuje spánkový rytmus a chuť k jídlu s nižší pravděpodobností než dlouhodobě působící přípravky. U forem s okamžitým uvolňováním může být také snazší dosáhnout optimalizace léčby, když je ke stanovení správně úrovně dávky nutná počáteční titrační fáze.

Výbor rovněž konstatoval, že přípravky obsahující dexamfetamin jsou v EU dostupné několik let bez plánu řízení rizik, a proto lze očekávat, že zavedení přípravku obsahujícího dexamfetamin s plánem řízení rizik bude pro pacienty znamenat významné zlepšení.

Rizika spojená s dlouhodobým užíváním

Z hlediska dalších potenciálních rizik spojených s dlouhodobým užíváním dexamfetaminu, jako je možné narušení neurokognitivního vývoje a riziko kardiomyopatie, neexistují žádné klinické důkazy, které by podporovaly možnost jakéhokoli nepříznivého vlivu dlouhodobé léčby na neurokognitivní vývoj. Je však třeba uvést, že celkově je v klinické praxi dostupných jen velmi málo dat na podporu tohoto tvrzení. Identifikované riziko kardiomyopatie souvisí hlavně s chronickým užíváním, zejména ve vysokých dávkách. Skupina odborníků toto riziko připouští, jeho frekvenci ale považuje za nízkou. Bylo uvedeno, že může dojít ke zvýšení krevního tlaku nebo k tachykardii. Kromě specifických opatření v rámci plánu řízení rizik výbor s ohledem na minimalizaci těchto rizik doporučil sledování krevního tlaku a tepové frekvence.

Po zvážení všech dostupných údajů výbor uznal, že dexamfetamin má potenciál pro nesprávné používání, zneužívání a také vznik závislosti. Výbor ovšem dospěl také k názoru, že navržená opatření k minimalizaci rizik jsou vhodná pro zmírnění tohoto rizika. Indikace byla omezena na druhou linii, plán řízení rizik pro přípravek zahrnuje vzdělávací materiály pro předepisující lékaře i pro pacienty/pečovatele i studii užívání léků, která byla rozšířena o získávání informací speciálně o zneužívání a nesprávném používání. Předpokládá se, že všechna tato opatření společně se stávajícími vnitrostátními zákony týkajícími se výroby, distribuce a předepisování regulovaných léků vyváží dané riziko.

Plán řízení rizik

Navrhovaná opatření k minimalizaci rizik jsou kombinací rutinních činností (včetně upozornění v informacích o přípravku) a následujících vzdělávacích materiálů a nástrojů:

- průvodce pro lékaře pro předepisování včetně postupu diagnostiky podle doporučení DSM/ICD a pro rozpoznání a vyloučení pacientů se zneužíváním, nesprávným používáním a závislostí v anamnéze,
- kontrolní seznamy pro předběžný screening a probíhající sledování krevního tlaku, tepové frekvence, růstu (hmotnosti, výšky, chuti k jídlu) a výskytu psychóz u pacientů.

Během posuzování žádosti na úrovni členských států byla vyžádána rada výboru PRAC ohledně plánu řízení rizik a žadatel souhlasil s doporučením:

- provést studii užívání léků, která by sledovala užívání předepsaného dexamfetaminu v Evropské unii s využitím dat z různých zdrojů. Tato studie užívání léků by dále měla být rozšířena o aktivní získávání hlášení o zneužívání, nesprávném používání a závislosti u dětí s ADHD z toxikologických center, center pro monitorování drog, dalších databází, veřejně dostupných informací v literatuře i on-line,
- provést poregistrační studii bezpečnosti s cílem vyhodnotit dlouhodobý bezpečnostní profil dexamfetaminu u dětí s ADHD a zaměřit se speciálně na hlavní problémy, jako jsou kardiovaskulární příhody, růst a související psychiatrické nežádoucí příhody. Tato retrospektivní studie (s novými uživateli) bude také porovnávat relativní riziko mezi dexamfetaminem a dalšími stimulancií u dané populace pacientů.

Kromě toho výbor CHMP doporučil, aby byl plán řízení rizik dále aktualizován (viz příloha IV).

Během postupu přezkoumání výbor CHMP doporučil změny v informacích o přípravku týkající se bezpečnosti:

- úpravy bodu 4.1, který má uvádět, že „léčba má probíhat pod dohledem odborníka na poruchy chování u dětí a/nebo dospívajících“ a že „dexamfetamin není indikován u všech dětí s ADHD a rozhodnutí podávat dexamfetamin musí vycházet z velmi pečlivého posouzení závažnosti a chronicity příznaků u dítěte ve vztahu k jeho věku a potenciálu pro zneužívání nebo nesprávné používání“,
- v bodě 4.4 uvedení textu o „zneužívání a nesprávném používání“ informujícího o tom, že riziko je u krátkodobě působících stimulantů obecně vyšší než u odpovídajících dlouhodobě působících přípravků,
- v bodě 4.8 uvedení textu o hlášení podezření na nežádoucí účinky.

V souladu s tím byly upraveny i odpovídající body informací o přípravku.

Po zvážení údajů předložených v žádosti je výbor CHMP toho názoru, že k bezpečnému a účinnému používání léčivého přípravku je nezbytné výše uvedené řízení rizik.

Celkový poměr přínosů a rizik

Po zvážení údajů předložených žadatelem dospěl výbor CHMP k názoru, že existuje dostatek důkazů k vyvození závěru, že dexamfetamin může být přínosem pro pacienty bez léčebné reakce na methylfenidát. Dostupné klinické údaje společně s klinickými doporučeními a skutečností, že mechanismus účinku se liší od jiných terapeutických možností, podporují účinnost dexamfetaminu ve druhé linii léčby ADHD.

Připouští se, že dexamfetamin má potenciál pro nesprávné používání, zneužívání a také vznik závislosti. Jeho podávání pouze ve druhé linii léčby, přes jeho prokázanou účinnost, je opatřením zavedeným kvůli zmírnění této obavy. Indikace zahrnuje také text, že přípravek má předepisovat pouze odborník, pokud byla u pacienta diagnostikována ADHD po komplexním posouzení chronicity a závažnosti podle doporučení DSM a ICD, a pouze pokud se léčba methylfenidátem ukázala jako neúčinná. Během léčby je třeba pravidelně hodnotit nutnost léčby (viz níže) a možný výskyt nadměrného užívání, závislosti nebo zneužívání.

Celkově výbor dospěl k názoru, že navržená opatření k minimalizaci rizika zneužívání jsou vhodná pro jeho zmírnění. Plán řízení rizik pro přípravek zahrnuje vzdělávací materiály pro předepisující lékaře i pro pacienty/pečovatele i studii užívání léků, která byla rozšířena na získávání informací speciálně o zneužívání a nesprávném používání. Předpokládá se, že všechna tato opatření společně se stávajícími vnitrostátními zákony týkajícími se výroby, distribuce a předepisování regulovaných léků vyváží dané riziko.

Výbor CHMP konstatoval, že navržený plán řízení rizik je v souladu se stávajícími plány řízení rizik pro jiná stimulantia (methylfenidát a lisdexamfetamin) a také to, že přípravky obsahující dexamfetamin jsou v EU dostupné již několik desetiletí bez plánu řízení rizik. Proto lze očekávat, že zavedení přípravku obsahujícího dexamfetamin s plánem řízení rizik zajistí významné zlepšení díky shromažďování informací o užívání přípravku v podmínkách reálného života i díky zavedení opatření k minimalizaci rizik, která v současné době přijata nejsou.

Zdůvodnění kladného stanoviska, úprav v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci a podmínek registrace

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciované Spojeným královstvím podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Nizozemsko dospělo k názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené žadatelem na podporu účinnosti dexamfetaminu ve druhé linii léčby ADHD a návrhy na zmírnění rizika nesprávného používání a zneužívání,
- výbor je toho názoru, že dexamfetamin má jiný mechanismus účinku než methylfenidát a že dostupné údaje podporují účinnost dexamfetaminu při léčbě ADHD,
- výbor je také názoru, že navržená opatření k minimalizaci rizik jsou vhodná pro zmírnění rizika nesprávného používání a zneužívání. Dále byla požadována studie užívání léků, která by sledovala užívání předepsaného dexamfetaminu v Evropské unii s využitím dat z různých zdrojů. Kromě toho výbor požadoval, aby byla provedena poregistrační studie bezpečnosti, která by zhodnotila dlouhodobý bezpečnostní profil dexamfetaminu u dětí s ADHD a zaměřila se speciálně na hlavní problémy, jako jsou kardiovaskulární příhody, růst a související psychiatrické nežádoucí příhody,

výbor CHMP proto dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Dexamed a souvisejících názvů lze považovat za příznivý. Výbor CHMP vydal kladné stanovisko, ve kterém doporučil udělit pro přípravek Dexamed a související názvy (viz příloha I) rozhodnutí o registraci, pro které jsou souhrn údajů o přípravku a příbalová informace uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP a podmínky registrace v příloze IV stanoviska výboru CHMP.