

Bilag II

***Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse
fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagentur***

Videnskabelige konklusioner*Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Dexamed (se bilag I)*

Dexamfetamin, (2S)-1-phenylpropan-2-amin, er den højredrejende stereoisomer af amfetamin. Det er et CNS-stimulerende middel, der er mere potent end den racemiske blanding. Amfetaminer øger koncentrationen af katekolaminer i den synaptiske spalte ved at blokere genoptagelsen af noradrenalin og dopamin i de præsynaptiske neuroner, frigive dopamin og noradrenalin fra de dopaminerge neuroner og muligvis hæmme monoaminoxidase. Der er desuden evidens for, at amfetaminer øger frigivelsen og omsætningen af serotonin.

Dexamfetamin anvendes til behandling af narkolepsi og hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD) i flere EU-lande, herunder referencemedlemsstaten (RMS) i denne procedure. Dets virkningsmekanisme ved ADHD kendes ikke fuldt ud, men dets virkning til behandling af ADHD er ikke blevet bestridt ved denne procedure. Under behandlingen i CMDh var der enighed om, at dexamfetamin har en virkning ved ADHD, der ikke på nogen måde er ringere end af de andre stimulerende midler.

Der er imidlertid konstateret risiko for ulovlig anvendelse og misbrug af dette lægemiddel. Til afhjælpning af denne risiko foreslog ansøgeren, at dexamfetamin nedgraderes til brug som andetvalgsbehandling ved ADHD og til børn og unge mellem 6 og 17 år, når andre medikamentelle og ikke-medikamentelle behandlingsmuligheder ikke har givet tilfredsstillende resultater.

Desuden ville ansøgeren foretage en undersøgelse af lægemiddelanvendelse for at overvåge indberetninger om misbrug og/eller overdosering samt en ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) for at overvåge de vigtigste bivirkninger. Derudover vil læger og patienter få stillet oplysningsmateriale til rådighed, herunder udlevering af tjeklister. Materialet skal svare til det, der er anvendt i forbindelse med lægemidler til ADHD.

Ved den endelige drøftelse i CMDh var der to hovedpunkter, som medlemsstaterne ikke kunne nå til enighed om. CHMP blev derfor anmodet om at tage stilling til:

- om nedgradering af produktet til andetvalgsbehandling og de påtænkte risikominimeringsforanstaltninger er tilstrækkelige til at imødekomme betænelighederne ved det konstaterede potentiale for misbrug og ulovlig anvendelse, og
- om der er tilstrækkelig videnskabelig og klinisk evidens til at underbygge produktets anvendelse som andetvalgsbehandling af ADHD.

Virkningen ved andetvalgsbehandling af ADHD

Nærværende ansøgning for Dexamed som andetvalgsbehandling af ADHD er en bibliografisk ansøgning (almindelig anerkendt anvendelse). Vurderingen af virkning er derfor baseret på en intensiv litteratursøgning samt gældende europæiske behandlingsretningslinjer. Dette er acceptabelt, da ansøgninger vedrørende almindeligt anerkendte anvendelser ikke skal indeholde resultater af prækliniske og kliniske undersøgelser, og disse kan erstattes af passende videnskabelig litteratur.

De kliniske undersøgelser viser, at der findes ADHD-patienter, som responderer på methylphenidat, men ikke på dexamfetamin, og omvendt. I undersøgelsen foretaget af Elia et al. (1991) konkluderedes, at begge stimulerende midler bør forsøges, da responsen varierer individuelt. Grunden til forskellen i respons kan tænkes at være forskel i farmakologisk virkningsmekanisme.

Methylphenidat bindes reversibelt til det præsynaptiske transporterprotein med deraf følgende hæmning af genoptagelsen af katekolaminer i det præsynaptiske neuron (Volkow et al., 2002), øger

udskillelsen af dopamin fra opbevaringsvesiklerne i det præsynaptiske cytoplasma og blokerer optagelsen af dopamin i opbevaringsvesiklerne i det neuronale cytoplasma, hvorved dopamin i det præsynaptiske cytoplasma lettere kan frigives til den synaptiske spalte (Sulzer et al., 2005).

I undersøgelsen af Elia et al. responderede ca. 30 % af deltagerne ikke på det ene middel, men kun 4 % var non-respondere på begge midler. Skønt rækkefølgen af behandlingerne ikke er oplyst, er resultaterne overbevisende især på grund af undersøgelsens overkrydsningsdesign. Undersøgelsen er imidlertid behæftet med metodologiske problemer. Antallet af patienter var for lille, og den statistiske signifikans af resultaterne er usikker. Desuden er der tale om en uafhængig undersøgelse offentliggjort i 1991, hvorfor der ikke er mulighed for at vurdere de oprindelige data. CHMP fandt derfor, at denne publikation støtter virkningen, men ikke giver konklusiv evidens.

Disse data støttes yderligere af undersøgelsen foretaget af Arnold et al. (1978). Mere vigtig er den sammenlignende oversigt foretaget af Arnold LE (2000) af seks ikke-overlappende undersøgelser, hvor der beregnedes en responsrate på 66 % for dexamfetaminsulfat, 56 % for methylphenidat og 85 % når begge gives. Forfatteren konkluderer, at responsprofilerne hos de enkelte patienter ikke er sammenfaldende, og at manglende respons eller utålelige bivirkninger med det ene stimulerende middel ikke udelukker god respons på det andet. Denne oversigt har metodologiske begrænsninger, men dens konklusioner bygger på relevant evidens. Publikationen indeholder desuden en fuldstændig gennemgang af de to stoffers prækliniske farmakodynamik, som kan være en medvirkende forklaring på den iagttagne variabilitet i respons. Det konkluderes heri, at methylphenidat er mere selektivt for dopamintransportere, mens dexamfetamin desuden har en række andre virkninger, herunder direkte virkninger på receptorer og modulering af andre former for dopaminoptag foruden virkning på andre katekolaminer.

Ramtvedt et al. (2013) har beskrevet en klinisk overkrydsningsundersøgelse med 36 børn med diagnosen ADHD (i henhold til norske diagnostiske retningslinjer), som hver blev behandlet i to uger med methylphenidat, dexamfetamin og placebo i nævnte rækkefølge. Dexamfetamin og methylphenidat frembragte hver især gunstig respons hos 26 børn (82 %), men ikke altid hos det samme barn. Antallet af respondere øgedes imidlertid til 33 (92 %), når begge centralt stimulerende midler blev anvendt. Af denne publikation alene er det vanskeligt at vurdere meningsfuldheden af den formodede størrelse af effekten, som responsgraden blev vurderet på, men uanset nogen uklarhed om metodologien bemærkes det, at konklusionerne er på linje med konklusionerne af undersøgelsen foretaget af Elia et al.

Desuden anbefales dexamfetamin som førstevalgsbehandling i mindst syv evidensbaserede vejledninger for medikamentel behandling af ADHD, mens andre udtrykkelig positivt anbefaler det som behandlingsvalg til ADHD (Seixas et al., 2012). Det bemærkes, at alle de i artiklen omhandlede retningslinjer er fra lande, hvor dexamfetamin i forvejen markedsføres til ADHD.

Endelig bemærkes det, at lisdexamfetamin er et inaktivt prodrug, der optages i blodbanen, hvor det gradvis omdannes til dexamfetamin. Lisdexamfetamin er i nogle medlemsstater for nylig godkendt som led i et fuldstændigt behandlingsprogram for ADHD hos børn over 6 år med foregående inadækvat klinisk respons på methylphenidat. Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan anses for farmakodynamisk identiske, hvorfor udstedelse af markedsføringstilladelse for dexamfetamin som andetvalgsbehandling af ADHD vil være i overensstemmelse med den nylige godkendelse af lisdexamfetamin til anvendelse hos samme population.

Udvalget fandt i de foreliggende data som helhed tilstrækkelig evidens til at konkludere, at personer, der ikke responderer på methylphenidat, kan have fordel af dexamfetamin. De to stoffer har samme virkning ved ADHD, men forskellig virkningsmekanisme. Methylphenidat er mere selektivt for dopamintransporteren, mens dexamfetamin også har en række andre virkninger, herunder direkte virkninger på receptorer og modulering af andre former for dopaminoptag, foruden virkning på andre

katekolaminer. Skønt ingen af undersøgelserne kan betragtes som en hovedundersøgelse, underbygges virkningen som andetvalgsbehandling ved ADHD af de forelagte publikationer, der foruden publicerede undersøgelser omfatter behandlingsvejledninger og lærebøger.

Risiko for misbrug og afhængighed

Ved vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse for Dexamed blev der udtrykt betænkelighed ved potentialet for misbrug og afhængighed af dexamfetamin. Den indsigende medlemsstat fandt den potentielle risiko for afhængighed og misbrug af produktet større end af andre behandlingsmuligheder for ADHD på baggrund af dexamfetamins farmakodynamik og farmakokinetik.

Medlemsstaten fandt således, at stimulerende midler, herunder dexamfetamin, har potentiale for misbrug, ulovlig anvendelse og afhængighed. Virkningen af dexamfetamin til behandling af ADHD bestrides dog ikke. I den aktuelle ansøgning imødegås denne betænkelighed ved dexamfetamins anvendelse som andetvalgsbehandling til ADHD. I indikationen angives det desuden, at behandlingen bør iværksættes og regelmæssigt vurderes af en læge med særlig erfaring i børns og unges psykiske helbred, efter at diagnosen ADHD er stillet ved en grundig vurdering. Disse og de øvrige foranstaltninger i risikostyringsplanen skal sikre, at dexamfetamin kun stilles til rådighed for patienter, der har et reelt behov for det og kan have fordel af det, hvorved risikoen for misbrug og ulovlig anvendelse mindskes.

Vedrørende risikoen for misbrug og ulovlig anvendelse hos ADHD-populationen konkluderedes det i en metaanalytisk gennemgang foretaget af Lee et al. (2011), at ADHD-patienter har betydeligt højere risiko for stofmisbrug end den (aldersmatchede) almindelige befolkning. I andre populationer synes forfatterne yderligere at have konkluderet, at behandling af ADHD med stimulerende midler i barndommen er forbundet med nedsat risiko for stofmisbrug senere i livet (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). En nyere metaanalyse foretaget af Humphreys et al. (2013) gennemgik imidlertid publicerede og upublicerede rapporter om alt 15 forskellige undersøgelser og konkluderede, at effektiv behandling af ADHD, typisk med methylphenidat, ikke synes at have virkning på stofmisbrug senere i livet. Denne metaanalyse udpegede nogle hovedproblemer, der kan forklare forskellen i undersøgelsesresultater, og forfatterne bemærkede, at skønt undersøgelsen var baseret på Wilens et al. (2003), omfattede den kun et forholdsvis beskedent antal undersøgelser. Det er derfor i øjeblikket ikke klart, om behandling af ADHD-patienter med stimulerende midler ændrer risikoen for stofmisbrug senere i livet, men der synes at være evidens for, at risikoen i den ADHD-population, der er behandlet med centralt stimulerende midler, ikke er højere end i den ubehandlede ADHD-population.

Under proceduren foretog markedsføringstilladelsesindehaveren yderligere online litteratursøgninger i databaser fra europæiske sundhedsmyndigheder og WHO samt virksomhedens egen sikkerhedsdatabase. Skønt det vedgås, at fejlanvendelse, misbrug, afhængighed og ulovlig anvendelse ikke altid vil blive indberettet til den ordinerende læge, fandtes der ved søgningen en meget lav hændelsesrate i de lande, hvor dexamfetamin er på markedet til anvendelse ved ADHD.

Det bemærkes, at alder kan være en dominerende faktor ved forkert omgang med stoffer. Eksperimenter med narkotika begynder sædvanligvis i ungdommen, hvorimod behandling af ADHD kan begynde i en tidligere alder. Desuden ordineres stimulerende midler til ADHD-patienter efter forudgående ADHD-diagnose, i modsætning til aktiv opsøgning af stimulerende midler. Det vedgås, at misbrug og afhængighed kan forekomme, men den population, der misbruger stimulerende midler, synes at adskille sig fra den generelle ADHD-population. De rådspurgte eksperter henviste til, at ADHD har mindre sandsynlighed for at medføre eufori hos børn, når produkterne anvendes som tilsigtet. Eksperterne fandt kun ringe evidens for en større risiko for afhængighed af dexamfetamin hos den behandlede ADHD-population end hos personer uden ADHD.

Desuden forventes korttidsvirkende midler at have visse fordele i forhold til langtidsvirkende. Korttidsvirkende midler er således mindre tilbøjelige til at påvirke søvn mønsteret og appetitten end langtidsvirkende produkter. Endvidere kan præparater med hurtig udløsning tænkes at gøre det lettere at optimere behandlingen, når der behøves en initial titreringsfase til at fastlægge det korrekte doseringsniveau.

Udvalget tilføjede, at produkter indeholdende dexamfetamin har været på markedet i EU i adskillige år uden risikostyringsplan. Introduktion af et dexamfetaminprodukt med en risikostyringsplan forventes derfor at være en væsentlig forbedring for patienterne.

Risici ved langtidsbrug

Hvad angår de øvrige potentielle risici ved langtidsbrug af dexamfetamin såsom mulig hæmning af den neurokognitive udvikling og risikoen for kardiomyopati, er der ingen klinisk evidens for, at langtidsbehandling påvirker den neurokognitive udvikling negativt. Det bemærkes dog, at der totalt kun foreligger meget få data fra klinisk praksis til støtte herfor. Den konstaterede risiko for kardiomyopati er hovedsagelig knyttet til kronisk anvendelse, særligt ved høje doser. Ekspertpanelet erkender denne risiko, man anser hyppigheden for at være lav. Det bemærkedes, at der kan optræde forhøjet blodtryk og takykardi. Foruden de specifikke foranstaltninger i risikostyringsplanen anbefalede udvalget overvågning af blodtryk og puls for at minimere disse risici.

Efter at have taget alle foreliggende data i betragtning accepterede udvalget, at dexamfetamin har potentiale for misbrug, ulovlig anvendelse og desuden afhængighed. Udvalget fandt imidlertid de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger tilstrækkelige til at afbøde denne risiko. Indikationen er blevet begrænset til andetvalg, og risikostyringsplanen for produktet omfatter oplysningsmateriale til ordinerende læger og patienter/omsorgsgivere samt en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der er udvidet til at samle information specifikt om misbrug og fejlanvendelse. Risikoen anses for at opvejes af alle disse foranstaltninger i tilslutning til den eksisterende nationale lovgivning om fremstilling, distribution og ordination af kontrollerede stoffer.

Risikostyringsplan

De foreslåede risikostyringsforanstaltninger er en kombination af rutinemæssige tiltag (indsættelse af advarsler i produktinformationen) og følgende oplysningsmateriale og redskaber:

- vejledning til den ordinerende læge, herunder vejledning i diagnose i henhold til DSM/ICD-retningslinjerne og udpegelse og udelukkelse af patienter med tidligere misbrug, fejlanvendelse, ulovlig anvendelse og afhængighed
- tjeklister til præscreening og løbende overvågning af blodtryk, puls, vækst (vægt, højde, appetit) og opståen af psykoser

Under ansøgningens vurdering på medlemsstatsniveau blev PRAC anmodet om rådgivning om risikostyringsplanen, og ansøgeren påtog sig at følge anbefalingen om:

- at udføre en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der ved hjælp af en række datakilder følger anvendelsen af det dexamfetamin, der ordineres i EU. Undersøgelsen af lægemiddelanvendelse udvides med aktiv indsamling af information om misbrug, fejlanvendelse, ulovlig anvendelse og afhængighed hos børn med ADHD fra giftkontrolcentre og narkotikaovervågningscentre, andre databaser og offentligt tilgængelige kilder i litteraturen og online,
- at udføre en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) af dexamfetamins langsigtede sikkerhedsprofil hos børn med ADHD, navnlig med henblik på hovedproblemer såsom kardiovaskulære hændelser og bivirkninger af vækstmæssig og psykiatrisk art. I denne

retrospektive undersøgelse (af nye brugere) skal dexamfetamin desuden sammenlignes med andre centralt stimulerende midler hvad angår risiko hos patientpopulationen.

Herudover anbefalede CHMP yderligere ajourføring af risikostyringsplanen (se bilag IV).

Under indbringelsesproceduren anbefalede CHMP sikkerhedsrelaterede ændringer af produktoplysningerne:

- Ændring af punkt 4.1 med en anvisning om, at "behandlingen bør ske under opsyn af en specialist i adfærdsforstyrrelser hos børn og/eller unge", og "dexamfetamin er ikke indiceret hos alle børn med ADHD, og afgørelsen om at anvende dexamfetamin skal baseres på en gennemgribende vurdering af sværheden og kroniciteten af barnets symptomer sammenholdt med barnets alder og potentiale for misbrug, fejlanvendelse og ulovlig anvendelse."
- Indsættelse af en erklæring i punkt 4.4 om "Misbrug, fejlanvendelse og ulovlig anvendelse" med angivelse af, at risikoen sædvanligvis er større for korttidsvirkende end for tilsvarende langtidsvirkende stimulerende midler.
- Indsættelse af en erklæring i punkt 4.8 om indberetning af formodede bivirkninger.

De pågældende afsnit i produktinformationen blev ajourført i henhold hertil.

Efter vurdering af de forelagte oplysninger finder CHMP ovennævnte risikostyringsforanstaltninger nødvendige for sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet.

Samlet vurdering af benefit / risk-forholdet

Efter gennemgang af oplysningerne fra ansøgeren fandt udvalget tilstrækkelig evidens for, at dexamfetamin kan være til fordel for patienter, der ikke responderer på methylphenidat. Virkningen af dexamfetamin som andetvalsbehandling ved ADHD støttes af de foreliggende kliniske data sammen med kliniske retningslinjer og det forhold, at virkningsmekanismen adskiller sig fra andre behandlingsmuligheder.

Det accepteres, at dexamfetamin har potentiale for misbrug og ulovlig anvendelse foruden afhængighed.

Denne betænkelighed imødegås ved, at dexamfetamin trods sin dokumenterede virkning alene skal anvendes som andetvalsbehandling. Indikationen indeholder desuden en angivelse af, at dexamfetamin kun bør ordineres af en speciallæge, der har stillet diagnosen ADHD efter forudgående grundig vurdering af kronicitet og sværhed i henhold til DSM- eller ICD-retningslinjerne, og kun når behandling med methylphenidat har været ineffektiv. I behandlingsperioden bør der jævnligt tages stilling til behandlingens nødvendighed og den eventuelle forekomst af overforbrug, afhængighed og ulovlig anvendelse.

Udvalget fandt, at de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger tilsammen er tilstrækkelige til at afbøde risikoen. Risikostyringsplanen for produktet omfatter informationsmateriale til ordinerende læger og patienter/omsorgsgivere samt en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der er udvidet til at samle specifikke oplysninger om misbrug og fejlanvendelse. Risikoen anses for at opvejes af alle disse foranstaltninger i tilslutning til den eksisterende nationale lovgivning om fremstilling, distribution og ordination af kontrollerede stoffer.

CHMP noterede sig, at den foreslåede risikostyringsplan er på linje med eksisterende risikostyringsplaner for andre centralt stimulerende midler (methylphenidat og lisdexamfetamin), og at produkter indeholdende dexamfetamin har været på markedet i EU i flere tiår uden en risikostyringsplan. En risikostyringsplan for et dexamfetaminprodukt må derfor forventes at udgøre en væsentlig forbedring ved at skaffe oplysninger om produktets anvendelse i det virkelige liv og indføre risikostyringsforanstaltninger, der ikke er i kraft på nuværende tidspunkt.

Begrundelse for den positive udtalelse, ændringerne af produktresuméet og indlægssedlen og betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede den indbringelse, der var indledt af Det Forenede Kongerige i medfør af artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Nederlandene fandt, at udstedelsen af markedsføringstilladelsen er en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik alle data forelagt af ansøgeren til støtte for virkningen af dexamfetamin som andetvalgsbehandling ved ADHD samt forslagene til afbødning af risikoen for fejlanvendelse og ulovlig anvendelse.
- udvalget anser dexamfetamin for at have en anden virkningsmekanisme end methylphenidat og finder, at de foreliggende data støtter dexamfetamins virkning til behandling af ADHD,
- udvalget finder desuden de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger tilstrækkelige til at afbøde risikoen for misbrug og ulovlig anvendelse. Der blev desuden stillet krav om en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til overvågning af anvendelsen af ordineret dexamfetamin i EU gennem en række datakilder. Udvalget anmodede yderligere om en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS) til vurdering af dexamfetamins langsigtede sikkerhedsprofil hos børn med ADHD, navnlig rettet mod hovedproblemer såsom kardiovaskulære hændelser og bivirkninger af vækstmæssig og psykiatrisk art,

var CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Dexamed og relaterede navne er positivt. CHMP afgav en positiv udtalelse, der anbefaler udstedelse af markedsføringstilladelse for de produkter, for hvilke produktresumé, og indlægsseddel fremgår af bilag III, og betingelserne for markedsføringstilladelserne fremgår af bilag IV til CHMP's udtalelse for Dexamed og relaterede navne (se bilag I).