

Παράρτημα ΙΙ

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που
παραυσιιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Dexamed (βλ. παράρτημα Ι)

Η δεξαμεταμίνη, (2-θειο)-1-φαινυλπροπαν-2-αμίνη, είναι το δεξιόστροφο στερεοϊσομερές της αμφεταμίνης. Πρόκειται για ένα διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, πιο ισχυρό από το ρακεμικό μείγμα. Οι αμφεταμίνες αυξάνουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο συναπτικό χάσμα αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες, απελευθερώνοντας ντοπαμίνη και νοραδρεναλίνη από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και, πιθανώς, αναστέλλοντας τη μονοαμινοξειδάση. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι αμφεταμίνες αυξάνουν την αποδέσμευση και την αναπλήρωση της σεροτονίνης.

Η δεξαμεταμίνη χρησιμοποιείται επί του παρόντος για τη θεραπεία της ναρκοληψίας και της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ, μεταξύ των οποίων και το κράτος μέλος αναφοράς της παρούσας διαδικασίας. Ο μηχανισμός δράσης της δεξαμεταμίνης στη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά η αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της εν λόγω διαταραχής δεν αμφισβητήθηκε στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της CMDh επετεύχθη συμφωνία ως προς την αποτελεσματικότητα της δεξαμεταμίνης στη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), με τη δεξαμεταμίνη να μην θεωρείται σε καμία περίπτωση κατώτερη άλλων διεγερτικών.

Ωστόσο, το συγκεκριμένο φάρμακο συνδέεται με διαβλεπόμενο κίνδυνο ψυχαγωγικής χρήσης και κατάχρησης. Συνεπώς, ως μέτρο για τον περιορισμό του εν λόγω κινδύνου, ο αιτών πρότεινε την υποβάθμιση της θεραπείας δεξαμεταμίνης ως δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, σε περίπτωση που άλλες φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές δεν έχουν επιφέρει επαρκή αποτελέσματα.

Επιπλέον, ο αιτών πρότεινε τη διενέργεια μελέτης σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου, με σκοπό την παρακολούθηση αναφορών κατάχρησης ή/και υπερδοσολογίας, καθώς και τη διενέργεια μιας μη παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για την παρακολούθηση των βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παράλληλα, εκπαιδευτικό υλικό, στο οποίο θα περιλαμβάνονται κατάλογοι ελέγχων, αντίστοιχο άλλων φαρμάκων για τη ΔΕΠΥ, θα διατεθεί τόσο στους γιατρούς όσο και στους ασθενείς.

Στην τελική συζήτηση της CMDh, ανέκυψαν δύο μείζονα ζητήματα σχετικά με τα οποία τα κράτη μέλη δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμφωνία. Συνεπώς, ζητήθηκε από τη CHMP να εξετάσει:

- Κατά πόσον η υποβάθμιση του προϊόντος ως θεραπείας δεύτερης γραμμής και τα μέτρα που προτείνονται στο πλαίσιο του ΣΔΚ επαρκούν για τον περιορισμό των ανησυχιών σχετικά με το ενδεχόμενο κατάχρησης και ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου.
- Κατά πόσον υπάρχουν επαρκείς επιστημονικές και κλινικές αποδείξεις για τη στήριξη της χρήσης του προϊόντος ως θεραπείας δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ.

Αποτελεσματικότητα ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ

Η συγκεκριμένη αίτηση για το Dexamed ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ είναι αίτηση βάσει βιβλιογραφίας (στο πλαίσιο καθιερωμένης χρήσης). Συνεπώς, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίζεται σε λεπτομερή βιβλιογραφική έρευνα, καθώς και στις υφιστάμενες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Αυτό κρίνεται αποδεκτό, αφού στις αιτήσεις βάσει καθιερωμένης χρήσης ο αιτών

δεν είναι υποχρεωμένος να υποβάλει τα αποτελέσματα προκλινικών εξετάσεων και κλινικών δοκιμών επειδή αυτά αντικαθίστανται από κατάλληλη επιστημονική βιβλιογραφία.

Οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν ασθενείς με ΔΕΠΥ οι οποίοι αποκρίνονται στη μεθυλφαινιδάτη αλλά όχι στη δεξαμεταμίνη, και αντιστρόφως. Η μελέτη των Elia et al. (1991) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη δοκιμής αμφότερων των διεγερτικών, καθώς η απόκριση ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Η αιτία της διαφορετικής απόκρισης θα μπορούσε να είναι ο διαφορετικός φαρμακολογικός μηχανισμός δράσης. Η μεθυλφαινιδάτη δεσμεύεται με αναστρέψιμο τρόπο στην προσυναπτική πρωτεΐνη-μεταφορέα, με επακόλουθο την αναστολή της επαναπρόσληψης κατεχολαμινών από τους προσυναπτικούς νευρώνες (Volkow et al., 2002), αυξάνει την αποδέσμευση ντοπαμίνης από τα προσυναπτικά αποθηκευτικά κυστίδια κυτταροπλάσματος και αναστέλλει την πρόσληψη ντοπαμίνης από τα νευρωνικά αποθηκευτικά κυστίδια κυτταροπλάσματος, διευκολύνοντας την αποδέσμευση ντοπαμίνης από το προσυναπτικό κυτταρόπλασμα στο συναπτικό χάσμα (Sulzer et al., 2005).

Στη μελέτη των Elia et al., περίπου το 30% των συμμετεχόντων δεν αποκρίθηκε σε μία θεραπεία, ενώ μόνο το 4% δεν αποκρίθηκε σε καμία από τις δύο. Μολονότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ακολουθία των θεραπειών, κυρίως λόγω του διασταυρούμενου σχεδιασμού της μελέτης, τα αποτελέσματα είναι πειστικά. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη εμφανίζει μεθοδολογικά προβλήματα. Ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και η στατιστική σημασία των ευρημάτων αμφίβολη. Επιπλέον, η μελέτη αυτή ήταν μια ανεξάρτητη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1991, στην οποία δεν συμπεριλήφθηκε η αξιολόγηση των αρχικών δεδομένων. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι η εν λόγω δημοσίευση μπορεί να ληφθεί υπόψη για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας, αλλά δεν παρέχει αναμφισβήτητες αποδείξεις.

Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται περαιτέρω από τη μελέτη των Arnold et al. (1978). Το σημαντικότερο δε είναι ότι η συγκριτική επισκόπηση του Arnold LE (2000) ανέλυσε έξι μη επαναλαμβανόμενες μελέτες, εκ των οποίων προέκυψε ποσοστό απόκρισης 66% για τη θειική δεξαμεταμίνη, 56% για τη μεθυλφαινιδάτη, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν αμφοτέρωτα τα διεγερτικά αποκρίθηκαν σε ποσοστό 85%. Ο συγγραφέας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εικόνα απόκρισης κάθε ασθενή δεν παρουσιάζει κάποια αναλογικότητα, η δε μη απόκριση ή η εμφάνιση μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών με ένα διεγερτικό δεν αποκλείει την καλή απόκριση στο άλλο. Επειδή η επισκόπηση παρουσιάζει μεθοδολογικούς περιορισμούς, τα συμπεράσματα που διατυπώθηκαν βασίζονται σε συναφείς αποδείξεις. Στη δημοσίευση αυτή περιλαμβάνεται επίσης αναλυτική επισκόπηση της προκλινικής φαρμακοδυναμικής των δύο ενώσεων, η οποία συμβάλλει ενδεχομένως στην ερμηνεία της παρατηρηθείσας μεταβλητότητας σε ό,τι αφορά την απόκριση. Συμπερασματικά, η μεθυλφαινιδάτη είναι πιο εκλεκτική για τον μεταφορέα ντοπαμίνης, ενώ η δεξαμεταμίνη εμφανίζει και διάφορα άλλα χαρακτηριστικά, μεταξύ των οποίων η άμεση δράση στους υποδοχείς, η διαμόρφωση άλλων τρόπων πρόσληψης ντοπαμίνης και η επίδραση σε άλλες κατεχολαμίνες.

Οι Ramtvedt et al. (2013) αναφέρουν ότι σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη με τη συμμετοχή 36 παιδιών με διαγνωσμένη ΔΕΠΥ (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές διάγνωσης της Νορβηγίας), τα οποία έλαβαν διαδοχικά μεθυλφαινιδάτη, δεξαμεταμίνη και εικονικό φάρμακο έκαστο επί 2 εβδομάδες, η δεξαμεταμίνη όπως και η μεθυλφαινιδάτη επέδρασαν θετικά σε 26 παιδιά (72%), όχι όμως πάντα στα ίδια. Ωστόσο, ο αριθμός των αποκριθέντων αυξήθηκε σε 33 (92%) μετά τη χορήγηση αμφότερων των διεγερτικών. Η σημασία του υποτιθέμενου βαθμού επίδρασης βάσει του οποίου εκτιμήθηκε ο βαθμός απόκρισης είναι δύσκολο να αξιολογηθεί λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη συγκεκριμένη δημοσίευση. Παρά την έλλειψη όμως σαφήνειας ως προς τη μεθοδολογία, επισημαίνεται ότι τα πορίσματα είναι σύμφωνα με αυτά της μελέτης των Elia et al.

Επιπλέον, σε επτά τουλάχιστον τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη φαρμακολογική θεραπεία της ΔΕΠΥ η δεξαμεταμίνη συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε άλλες μελέτες (Seixas et al., 2012) διατυπώνεται ρητή θετική σύσταση για τη χρήση της ως θεραπευτική επιλογή στη ΔΕΠΥ.

Επισημαίνεται ότι όλες οι κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο συγκεκριμένο άρθρο προέρχονται από χώρες όπου η δεξαμεταμίνη διατίθεται ήδη για τη ΔΕΠΥ.

Τέλος, επισημαίνεται ότι η λισδεξαμεταμίνη είναι αδρανές προφάρμακο το οποίο απορροφάται στη ροή του αίματος, όπου μετατρέπεται σταδιακά σε δεξαμεταμίνη. Η λισδεξαμεταμίνη εγκρίθηκε πρόσφατα σε ορισμένα κράτη μέλη στο πλαίσιο αναλυτικού θεραπευτικού προγράμματος για τη ΔΕΠΥ σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω των οποίων η απόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μεθυλφαινιδάτη θεωρείται κλινικά ανεπαρκής. Η λισδεξαμεταμίνη και η δεξαμεταμίνη μπορούν να θεωρηθούν φαρμακοδυναμικά όμοιες και, συνεπώς, η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τη δεξαμεταμίνη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ συνάδει με την πρόσφατη έγκριση της λισδεξαμεταμίνης για χρήση στον εν λόγω πληθυσμό.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι μη αποκρινόμενοι στη μεθυλφαινιδάτη ενδέχεται να επωφεληθούν από τη δεξαμεταμίνη. Οι δύο ουσίες έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στη ΔΕΠΥ, αλλά διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Η μεθυλφαινιδάτη είναι πιο εκλεκτική για τον μεταφορέα ντοπαμίνης, ενώ η δεξαμεταμίνη εμφανίζει και διάφορα άλλα χαρακτηριστικά, μεταξύ των οποίων η άμεση δράση στους υποδοχείς, η διαμόρφωση άλλων τρόπων πρόσληψης ντοπαμίνης και η επίδραση σε άλλες κατεχολαμίνες. Παρότι καμία μεμονωμένη μελέτη δεν μπορεί να θεωρηθεί ως βασικό αποδεικτικό στοιχείο, οι υποβληθείσες δημοσιεύσεις στο πλαίσιο της αίτησης, στις οποίες περιλαμβάνονται όχι μόνο δημοσιευμένες μελέτες αλλά και θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές και εγχειρίδια, υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της δεξαμεταμίνης ως θεραπείας δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ.

Κίνδυνος κατάχρησης και εξάρτησης

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για το Dexamed, εγέρθηκαν ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο κατάχρησης της δεξαμεταμίνης και εξάρτησης από αυτήν. Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις έκρινε ότι, σύμφωνα με τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της δεξαμεταμίνης, ο δυνητικός κίνδυνος εξάρτησης και κατάχρησης του συγκεκριμένου προϊόντος είναι υψηλότερος από αυτόν άλλων θεραπευτικών επιλογών για τη ΔΕΠΥ.

Πράγματι, συμφωνήθηκε ότι τα διεγερτικά, μεταξύ των οποίων και η δεξαμεταμίνη, ενέχουν τον κίνδυνο κατάχρησης, ψυχαγωγικής χρήσης και εξάρτησης. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της δεξαμεταμίνης στη θεραπεία της ΔΕΠΥ δεν αμφισβητείται. Στο πλαίσιο της παρούσας αίτησης, η χρήση της δεξαμεταμίνης ως θεραπείας δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ αποτελεί ένα μέτρο για τον περιορισμό της συγκεκριμένης ανησυχίας. Στην ένδειξη περιλαμβάνεται επίσης η διατύπωση ότι η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει και να αξιολογείται τακτικά από γιατρό εξειδικευμένο στην ψυχική υγεία παιδιών και εφήβων, αφού προηγηθεί λεπτομερούς αξιολόγηση για τη διάγνωση της ΔΕΠΥ. Τα μέτρα αυτά, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα μέτρα που προτείνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, έχουν ως στόχο να διασφαλίσουν ότι η δεξαμεταμίνη χορηγείται αποκλειστικά σε ασθενείς που την έχουν πραγματικά ανάγκη και μπορούν να επωφεληθούν από αυτήν, περιορίζοντας έτσι τον κίνδυνο κατάχρησης και ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο κατάχρησης και ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου στον πληθυσμό με ΔΕΠΥ, η μετα-αναλυτική επισκόπηση των Lee et al. (2011) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΔΕΠΥ διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο κατάχρησης ουσιών σε σύγκριση με τον (αντίστοιχης ηλικίας) γενικό πληθυσμό. Σε άλλες δημοσιεύσεις, οι συγγραφείς φαίνεται να έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία της ΔΕΠΥ με διεγερτικά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατάχρησης ουσιών στην μετέπειτα ζωή τους (Biederman et al. 1999, Wilens et al. 2003). Ωστόσο, η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση των Humphreys et al. (2013) διερεύνησε τις δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες αναφορές 15 συνολικά διαφορετικών μελετών και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματική θεραπεία της ΔΕΠΥ, κατά κανόνα με τη χρήση μεθυλφαινιδάτης, δεν φαίνεται να έχει επίδραση στην κατάχρηση ουσιών στη μετέπειτα ζωή. Η μετα-ανάλυση αυτή

προσδιόρισε αρκετά σημαντικά ζητήματα τα οποία μπορεί να ερμηνεύουν τις διαφορές στην έκβαση των μελετών, οι δε συγγραφείς της επεσήμαναν ότι, αν και χρησιμοποίησαν ως βάση για την ανάλυσή τους τα συμπεράσματα της μελέτης των Wilens et al. (2003), η μετα-ανάλυση εξακολουθεί να κρίνεται μέτρια από την άποψη του αριθμού των μελετών που λήφθηκαν υπόψη. Ως εκ τούτου, επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν η θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ΔΕΠΥ με διεγερτικά μεταβάλλει τον κίνδυνο εμφάνισης κατάχρησης ουσιών στη μετέπειτα ζωή τους. Ωστόσο, τα αποδεικτικά στοιχεία φαίνεται να συνηγορούν ότι ο κίνδυνος που διατρέχει ο πληθυσμός με ΔΕΠΥ που έχει λάβει θεραπεία με διεγερτικά δεν είναι υψηλότερος από τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με ΔΕΠΥ που δεν έλαβαν θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο ΚΑΚ διενήργησε περαιτέρω έρευνα στη βιβλιογραφία, σε πηγές στο διαδίκτυο, σε βάσεις δεδομένων των Ευρωπαϊκών Αρχών Υγείας και του ΠΟΥ, αλλά και στις δικές του βάσεις δεδομένων ασφάλειας. Μολονότι αναγνωρίζεται ότι η λανθασμένη χρήση, η κατάχρηση, η εξάρτηση και η ψυχαγωγική χρήση του φαρμάκου είναι γεγονότα που δεν αναφέρονται πάντα στους συνταγογράφους, η έρευνα ανέδειξε ένα πολύ μικρό ποσοστό αναφορών στις χώρες στις οποίες η δεξαμεταμίνη διατίθεται για τη ΔΕΠΥ.

Επισημαίνεται ότι η ηλικία μπορεί να αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στον κίνδυνο χρήσης ουσιών. Ο πειραματισμός με τα ναρκωτικά για ψυχαγωγική χρήση ξεκινά γενικά στην εφηβεία, ενώ η θεραπεία της ΔΕΠΥ μπορεί να ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία. Επιπλέον, τα διεγερτικά στους ασθενείς με ΔΕΠΥ συνταγογραφούνται αφού προηγηθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ, σε αντίθεση με την εσκεμμένη χρήση διεγερτικών. Το ενδεχόμενο εμφάνισης κατάχρησης και εξάρτησης είναι γνωστό, ωστόσο φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ του πληθυσμού που προβαίνει σε κατάχρηση διεγερτικών και του γενικού πληθυσμού με ΔΕΠΥ. Οι εμπειρογνώμονες εξέφρασαν την άποψη ότι η ΔΕΠΥ είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει ευφορία σε παιδιά, όταν η χρήση των προϊόντων αυτών είναι η προβλεπόμενη. Οι εμπειρογνώμονες διατύπωσαν τη γνώμη ότι οι διαθέσιμες αποδείξεις για τη στήριξη του συσχετισμού της δεξαμεταμίνης με υψηλότερο κίνδυνο εξάρτησης στον υπό θεραπεία πληθυσμό με ΔΕΠΥ συγκριτικά με τον πληθυσμό χωρίς ΔΕΠΥ είναι λιγοστές.

Επιπλέον, οι θεραπείες βραχείας δράσης αναμένεται να έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι των θεραπειών μακράς δράσης. Πράγματι, οι θεραπείες βραχείας δράσης είναι λιγότερο πιθανόν να επηρεάσουν τις συνήθειες ύπνου και την όρεξη, συγκριτικά με τα προϊόντα μακράς δράσης. Η βελτιστοποίηση της θεραπείας ενδέχεται να είναι ευκολότερη με τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης στις περιπτώσεις όπου για τον προσδιορισμό της σωστής δοσολογίας απαιτείται αρχική φάση τιτλοποίησης.

Η επιτροπή επεσήμανε επίσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξαμεταμίνη διατίθενται στην ΕΕ εδώ και αρκετά χρόνια χωρίς σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και, συνεπώς, η κυκλοφορία προϊόντων δεξαμεταμίνης που συνοδεύονται από σχέδιο διαχείρισης κινδύνου αναμένεται να αποτελέσει σημαντική εξέλιξη προς όφελος των ασθενών.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση

Σε ό,τι αφορά άλλους δυνητικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση δεξαμεταμίνης, όπως η πιθανή δυσλειτουργία της νευρο-γνωστικής ανάπτυξης και ο κίνδυνος καρδιομυοπάθειας, δεν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η μακροχρόνια θεραπεία έχει οποιαδήποτε αρνητική επίδραση στη νευρο-γνωστική ανάπτυξη. Ωστόσο, όπως επισημαίνεται, συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής για τη στήριξη αυτού του ισχυρισμού είναι ελάχιστα. Ο κίνδυνος καρδιομυοπάθειας που διαπιστώθηκε σχετίζεται κυρίως με τη χρόνια χρήση, ιδίως σε υψηλές δόσεις. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων αναγνωρίζει τον κίνδυνο αυτό, αλλά θεωρεί ότι η συχνότητα εμφάνισής του είναι μικρή. Όπως επισημάνθηκε, ενδέχεται να παρατηρηθεί αυξημένη αρτηριακή πίεση και ταχυκαρδία. Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων αυτών η επιτροπή εισηγήθηκε, πέραν των συγκεκριμένων μέτρων που περιλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των σφυγμών.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η επιτροπή συμφώνησε ότι η χρήση της δεξαμεταμίνης συνδέεται με το ενδεχόμενο κατάχρησης, ψυχαγωγικής χρήσης και εξάρτησης. Ωστόσο, η επιτροπή απεφάνθη ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου είναι κατάλληλα για τον περιορισμό του κινδύνου. Η ένδειξη περιορίστηκε σε θεραπεία δεύτερης γραμμής, το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου του προϊόντος περιλαμβάνει εκπαιδευτικό υλικό για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς/φροντιστές τους, η δε μελέτη χρήσης του φαρμάκου διευρύνθηκε με σκοπό ειδικά τη συλλογή στοιχείων σχετικά με την κατάχρηση και τη λανθασμένη χρήση. Όλα αυτά τα μέτρα, σε συνδυασμό με τις υφιστάμενες εθνικές νομοθεσίες σχετικά με την παρασκευή, τη διανομή και τη συνταγογράφηση των ελεγχόμενων φαρμάκων, θεωρείται ότι αντισταθμίζουν τον κίνδυνο.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου είναι ένας συνδυασμός συνήθων δραστηριοτήτων (συμπερίληψη προειδοποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος) και του ακόλουθου εκπαιδευτικού υλικού και εργαλείων:

- Καθοδήγηση των γιατρών σε ό,τι αφορά τη συνταγογράφηση με οδηγίες για τη διάγνωση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)/της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Classification of Diseases, ICD), για την αναγνώριση και τον αποκλεισμό ασθενών με ιστορικό κατάχρησης, λανθασμένης χρήσης, ψυχαγωγικής χρήσης και εξάρτησης
- Κατάλογοι ελέγχων για την προκαταρκτική αξιολόγηση και την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, της ανάπτυξης (βάρους, ύψους, όρεξη) των ασθενών και της εμφάνισης ψυχώσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της αίτησης σε επίπεδο κράτους μέλους, ζητήθηκε από την PRAC να γνωμοδοτήσει σχετικά με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Ο αιτών συμφώνησε με τις ακόλουθες συστάσεις:

- Διενέργεια μελέτης χρήσης του φαρμάκου για την παρακολούθηση της χρήσης της συνταγογραφούμενης δεξαμεταμίνης στην Ευρωπαϊκή Ένωση μέσα από πολλαπλές πηγές δεδομένων. Επιπλέον, η μελέτη χρήσης του φαρμάκου πρέπει να διευρυνθεί με σκοπό να συγκεντρωθούν αναφορές κατάχρησης, λανθασμένης χρήσης, ψυχαγωγικής χρήσης και εξάρτησης σε παιδιά με ΔΕΠΥ, οι οποίες να προέρχονται από κέντρα δηλητηριάσεων, κέντρα παρακολούθησης ναρκωτικών, άλλες βάσεις δεδομένων και πληροφορίες δημοσιευμένες στη βιβλιογραφία και το διαδίκτυο.
- Διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης για την ασφάλεια (PASS) με σκοπό την αξιολόγηση της μακροχρόνιας εικόνας ασφάλειας της δεξαμεταμίνης σε παιδιά με ΔΕΠΥ, εστιάζοντας ειδικά σε συγκεκριμένα βασικά ζητήματα όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η ανάπτυξη και οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η αναδρομική μελέτη (νέοι χρήστες) θα συγκρίνει επίσης τον σχετικό κίνδυνο μεταξύ της δεξαμεταμίνης και άλλων διεγερτικών στον πληθυσμό των ασθενών.

Επιπλέον, η CHMP εισηγήθηκε την περαιτέρω επικαιροποίηση του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (βλ. παράρτημα IV).

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής, η CHMP εισηγήθηκε αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος σχετικά με την ασφάλεια:

- Τροποποίηση της παραγράφου 4.1 ώστε να επισημαίνεται ότι «Η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ειδικού στις συμπεριφορικές διαταραχές παιδιών ή/και εφήβων» και ότι «Η δεξαμεταμίνη δεν ενδείκνυται για όλα τα παιδιά με ΔΕΠΥ. Η απόφαση για τη

χρήση της δεξαμεταμίνης πρέπει να λαμβάνεται κατόπιν πολύ προσεκτικής αξιολόγησης της σοβαρότητας και του χρόνιου χαρακτήρα των συμπτωμάτων του παιδιού σε σχέση με την ηλικία του και το ενδεχόμενο κατάχρησης, λανθασμένης χρήσης ή ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου».

- Προσθήκη στην παράγραφο 4.4 «Κατάχρηση, λανθασμένη χρήση και ψυχαγωγική χρήση» μιας φράσης στην οποία θα αναφέρεται ότι ο κίνδυνος για τα βραχείας δράσης διεγερτικά είναι γενικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα αντίστοιχα προϊόντα μακράς δράσης.
- Στην παράγραφο 4.8, προσθήκη μιας φράσης σχετικά με την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι αντίστοιχες παράγραφοι των πληροφοριών του προϊόντος επικαιροποιήθηκαν ανάλογα.

Κατόπιν εξέτασης των δεδομένων που υποβλήθηκαν με την αίτηση, η CHMP κρίνει απαραίτητη την υλοποίηση των προαναφερθεισών δραστηριοτήτων διαχείρισης του κινδύνου για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ως προς το ότι οι μη αποκρινόμενοι στη μεθυλφαινιδάτη μπορεί να επωφεληθούν από τη δεξαμεταμίνη. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και το γεγονός ότι ο μηχανισμός δράσης διαφέρει από αυτόν άλλων θεραπευτικών επιλογών, υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της δεξαμεταμίνης ως θεραπείας δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ.

Είναι αποδεκτό ότι η δεξαμεταμίνη συνδέεται με το ενδεχόμενο κατάχρησης, ψυχαγωγικής χρήσης αλλά και εξάρτησης. Η χρήση της αποκλειστικά ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της, αποτελεί ένα μέτρο που υιοθετήθηκε για τον περιορισμό της συγκεκριμένης ανησυχίας. Στην ένδειξη περιλαμβάνεται επίσης η φράση ότι η δεξαμεταμίνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό, αφού προηγηθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ βάσει της λεπτομερούς αξιολόγησης του χρόνιου χαρακτήρα και της σοβαρότητας, όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM) ή της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD), και μόνο στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με μεθυλφαινιδάτη έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διενεργούνται τακτικές αξιολογήσεις σε ό,τι αφορά την αναγκαιότητά της (βλ. ακολούθως) και την πιθανότητα υπερβολικής χρήσης, εξάρτησης ή ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου.

Γενικά, η επιτροπή έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν για τον περιορισμό του κινδύνου κατάχρησης είναι κατάλληλα. Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου του προϊόντος περιλαμβάνει εκπαιδευτικό υλικό για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς/φροντιστές τους, καθώς και μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου η οποία έχει διευρυνθεί με σκοπό τη συλλογή πληροφοριών ειδικά για την κατάχρηση και τη λανθασμένη χρήση. Όλα αυτά τα μέτρα, σε συνδυασμό με τις υφιστάμενες εθνικές νομοθεσίες για την παρασκευή, τη διανομή και τη συνταγογράφηση ελεγχόμενων φαρμάκων, θεωρείται ότι αντισταθμίζουν τον κίνδυνο.

Η CHMP έλαβε υπόψη το γεγονός ότι το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου ευθυγραμμίζεται με τα υφιστάμενα σχέδια διαχείρισης κινδύνου άλλων διεγερτικών (μεθυλφαινιδάτη και λισδεξαμεταμίνη), καθώς επίσης και ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξαμεταμίνη διατίθενται στην ΕΕ για αρκετές δεκαετίες χωρίς σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Ως εκ τούτου, η διάθεση της δεξαμεταμίνης συνοδευόμενη από σχέδιο διαχείρισης κινδύνου κατόπιν συλλογής πληροφοριών σχετικά με τη χρήση του προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες, αλλά και με την προσθήκη μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία επί του παρόντος δεν εφαρμόζονται, αναμένεται να αποτελέσει σημαντική εξέλιξη προς όφελος των ασθενών.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης, τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης και όροι για τις άδειες κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK. Οι Κάτω Χώρες έκριναν ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της δεξαμεταμίνης ως θεραπείας δεύτερης γραμμής για τη ΔΕΠΥ, και τις προτάσεις για τον περιορισμό του κινδύνου κατάχρησης και ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι ο μηχανισμός δράσης της δεξαμεταμίνης είναι διαφορετικός από αυτόν της μεθυλφαινιδάτης και ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της δεξαμεταμίνης στη θεραπεία της ΔΕΠΥ.
- Η επιτροπή διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου είναι κατάλληλα για τον περιορισμό του κινδύνου κατάχρησης και ψυχαγωγικής χρήσης του φαρμάκου. Επίσης, απαιτείται η διενέργεια μελέτης της χρήσης του φαρμάκου για την παρακολούθηση της χρήσης της συνταγογραφούμενης δεξαμεταμίνης στην ΕΕ μέσα από πολλαπλές πηγές δεδομένων. Επιπλέον, η επιτροπή ζήτησε τη διενέργεια μιας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας εικόνας ασφάλειας της δεξαμεταμίνης σε παιδιά με ΔΕΠΥ, εστιάζοντας ειδικά σε συγκεκριμένα βασικά ζητήματα όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η ανάπτυξη και οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Dexamed και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική. Η CHMP εξέδωσε θετική γνώμη σχετικά με τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας για το Dexamed και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα Ι), των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP, οι δε όροι για τις άδειες κυκλοφορίας στο παράρτημα ΙV της γνώμης της CHMP.