

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el dictamen positivo presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Dexamed (ver anexo I)

La dexanfetamina, (2S)-1-fenilpropan-2-amina, es un estereoisómero dextrógiro de la anfetamina. Es un estimulante del sistema nervioso central más potente que la mezcla racémica. Las anfetaminas aumentan los niveles de catecolamina en la hendidura sináptica al bloquear la recaptación de noradrenalina y dopamina por las neuronas presinápticas, favorecer la liberación de dopamina y noradrenalina por las neuronas dopaminérgicas y, posiblemente, inhibir la monoaminooxidasa. También hay pruebas de que las anfetaminas aumentan la liberación y el recambio de serotonina.

La dexanfetamina se utiliza actualmente para el tratamiento de la narcolepsia y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en varios países de la UE, incluyendo el Estado miembro de referencia (EMR) para este procedimiento. Su mecanismo de acción en el TDAH no se conoce en su totalidad, pero su eficacia en el tratamiento del trastorno no se ha cuestionado en este procedimiento. En el procedimiento del CMDh se ha llegado al acuerdo de que la dexanfetamina es eficaz en el tratamiento del TDAH y de que no es de ninguna manera inferior a otros estimulantes.

Sin embargo, se ha percibido un riesgo de desviación y abuso de este medicamento. Por tanto, como medida para atenuar dicho riesgo, el solicitante propuso degradar la dexanfetamina a tratamiento de segunda línea para el TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, cuando otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos no hayan dado resultados adecuados.

Además, el solicitante propuso realizar un estudio sobre el consumo de fármacos (DUS) para el seguimiento de los informes de abuso y/o sobredosis, así como un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) no intervencionista para el seguimiento de efectos adversos clave. Junto a ello, se pondrán a disposición de médicos y pacientes materiales formativos, incluida la provisión de listas de control, al igual que se hace con otros medicamentos para el TDAH.

En la argumentación final del CMDh, quedaron dos problemas importantes sobre los que no pudo llegarse a un acuerdo entre los Estados miembros. Se solicitó entonces al CHMP que analizase:

- Si degradar el producto a tratamiento de segunda línea, junto con las medidas propuestas en el PGR, será suficiente para atenuar la preocupación relacionada con el potencial percibido de uso incorrecto y desviación.
- Si se dispone de suficientes pruebas científicas y clínicas para respaldar el uso del producto como tratamiento de segunda línea para el TDAH.

Eficacia como tratamiento de segunda línea para el TDAH

La actual solicitud de Dexamed como tratamiento de segunda línea para el TDAH se apoya en la bibliografía científica (uso bien establecido). Por tanto, la evaluación de la eficacia se basa en una búsqueda exhaustiva en la literatura médica, así como en las directrices terapéuticas actuales en Europa. Se acepta que en las solicitudes para productos de uso bien establecido no es necesario que los solicitantes presenten los resultados de las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos, los cuales pueden sustituirse por una recopilación adecuada de la literatura científica.

Los estudios clínicos demuestran que algunos pacientes con TDAH responden al metilfenidato, pero no a la dexanfetamina y a la inversa. El estudio de Elia et al. (1991) concluyó que es necesario probar ambos estimulantes, dada la variabilidad individual en la respuesta. Las diferentes respuestas pueden deberse a los distintos mecanismos de acción farmacológica. El metilfenidato se une de forma

reversible a las proteínas transportadoras presinápticas, lo que inhibe la recaptación de catecolaminas por la neurona presináptica (Volkow et al., 2002), aumenta la liberación de dopamina por las vesículas de almacenamiento citoplásmicas presinápticas y bloquea la captación de dopamina por las vesículas de almacenamiento citoplásmicas neuronales, lo que aumenta la dopamina disponible en el citoplasma presináptico para su liberación a la hendidura sináptica (Sulzer et al., 2005).

En el estudio de Elia et al., aproximadamente el 30 % de los participantes no respondieron a uno de los tratamientos, pero solo el 4 % no respondió a ninguno de los dos. Aunque no se dispone de información sobre la secuencia de tratamientos, debido principalmente al diseño cruzado del estudio, los resultados son convincentes. Sin embargo, este estudio tiene problemas metodológicos. El número de pacientes fue pequeño y la significación estadística de los resultados, incierta. Además, se trataba de un estudio independiente publicado en 1991 que hace imposible la evaluación de los datos originales. El CHMP consideró, por tanto, que esta publicación puede contemplarse como un respaldo a la eficacia, pero no ofrece pruebas concluyentes.

Estos datos se ven también respaldados por el estudio de Arnold et al. (1978). Lo que es más importante, la revisión comparativa de Arnold LE (2000) analizó 6 estudios no duplicativos, a partir de los cuales se calculó una tasa de respuesta del 66 % para el sulfato de dexanfetamina, del 56 % para el metilfenidato y del 85 % si se probaban ambos. El autor concluyó que los perfiles de respuesta individual no son congruentes y que la ausencia de respuesta o los efectos adversos intolerables con uno de los estimulantes no impiden una buena respuesta con el otro. Aunque la revisión tiene ciertas limitaciones metodológicas, las conclusiones extraídas se basan en pruebas relevantes. Esta publicación incluye también una completa revisión de las farmacodinámicas preclínicas de ambos compuestos que puede ayudar a explicar la variabilidad observada en la respuesta. Se concluye que el metilfenidato es más selectivo para el transportador de dopamina, mientras que la dexanfetamina tiene también otras diversas acciones, como acciones directas sobre los receptores y la modulación de otras formas de captación de dopamina, así como un efecto sobre otras catecolaminas.

Ramtvedt et al. (2013) comunicaron los resultados de un estudio clínico cruzado en el que participaron 36 niños con TDAH (conforme a los criterios diagnósticos noruegos) que recibieron, de forma secuencial, metilfenidato, dexanfetamina y placebo, cada tratamiento durante 2 semanas. Tanto la dexanfetamina como el metilfenidato produjeron una respuesta favorable en 26 niños (72 %), aunque no siempre en el mismo niño. Sin embargo, el número de pacientes con respuesta aumentó a 33 (92 %) cuando se probaban ambos estimulantes. A partir solo de esta publicación es difícil evaluar la relevancia de la magnitud del efecto indicado que sirvió de base para evaluar el nivel de respuesta, pero a pesar de cierta falta de claridad metodológica, cabe destacar que las conclusiones concuerdan con las del estudio de Elia et al.

Además, al menos siete directrices basadas en la evidencia para el tratamiento farmacológico del TDAH recomiendan la dexanfetamina como tratamiento de primera línea; otras hacen de forma explícita una recomendación favorable de su uso como una opción terapéutica en este trastorno (Seixas et al., 2012). Hay que destacar que todas las directrices mencionadas en este artículo proceden de países en los que ya se comercializa la dexanfetamina para el TDAH.

Por último, cabe señalar que la lisdexanfetamina es un profármaco inactivo que pasa al torrente circulatorio donde se transforma gradualmente en dexanfetamina. La lisdexanfetamina se ha aprobado recientemente en algunos Estados miembros como parte de un extenso programa de tratamiento para el TDAH en niños a partir de 6 años de edad cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considera clínicamente inadecuada. La lisdexanfetamina y la dexanfetamina pueden considerarse idénticas desde el punto de vista farmacodinámico, por lo cual conceder una autorización de comercialización para dexanfetamina como tratamiento de segunda línea para el TDAH sería coherente con la reciente aprobación de la lisdexanfetamina para uso en la misma población.

Teniendo en cuenta los datos disponibles, el Comité consideró que hay pruebas suficientes para considerar que los pacientes que no responden al metilfenidato podrían beneficiarse del tratamiento con dexanfetamina. Ambas sustancias tienen un efecto similar en el TDAH, pero sus mecanismos de acción son distintos. El metilfenidato es más selectivo para el transportador de dopamina, mientras que la dexanfetamina tiene también otras diversas acciones, como acciones directas sobre los receptores y la modulación de otras formas de captación de dopamina, así como un efecto sobre otras catecolaminas. Aunque no hay un único estudio que pueda tomarse como prueba fundamental, las publicaciones presentadas con la solicitud, que incluyen no solo estudios publicados, sino también directrices terapéuticas y libros, apoyan la eficacia como tratamiento de segunda línea para el TDAH.

Riesgo de abuso y dependencia

Durante la evaluación de la solicitud de autorización para Dexamed, se plantearon algunas cuestiones relativas al posible abuso y dependencia de la dexanfetamina. El Estado miembro que planteó la objeción consideraba que, a juzgar por la farmacodinámica y la farmacocinética de la dexanfetamina, el riesgo potencial de dependencia y abuso de este producto es mayor que para otras opciones de tratamiento para el TDAH.

Ciertamente, los estimulantes, incluida la dexanfetamina, tienen un potencial de mal uso, desviación y dependencia. Sin embargo, la eficacia de la dexanfetamina en el tratamiento del TDAH no se cuestiona. En la presente solicitud, se ha introducido el uso de dexanfetamina como tratamiento de segunda línea para el TDAH como una medida para atenuar esta preocupación. En la indicación se manifiesta también que el tratamiento debe prescribirlo y controlarlo periódicamente un médico especialista con experiencia en salud mental de niños y adolescentes, tras una completa evaluación del paciente que lleve a un diagnóstico de TDAH. Se han propuesto esta y otras medidas del plan de gestión de riesgos para garantizar que la dexanfetamina esté a disposición solo de aquellos pacientes que realmente la necesiten y puedan beneficiarse de ella, atenuando así el riesgo de uso incorrecto y desviación.

Con respecto al riesgo de mal uso y desviación en la población con TDAH, en un metaanálisis de revisión realizado por Lee et al. (2011) se llegó a la conclusión de que los pacientes con TDAH tenían un riesgo considerablemente mayor de abuso de sustancias en comparación con la población general (equiparable en edad). En otras publicaciones, los autores parecen haber llegado a la conclusión de que el tratamiento del TDAH con estimulantes durante la infancia se asocia a un menor riesgo de trastornos por uso de sustancias a lo largo de la vida (Biederman et al., 1999; Wilens et al., 2003). Sin embargo, en un metaanálisis más reciente de Humphreys et al. (2013) en el que se investigaron tanto los informes publicados como los no publicados de un total de 15 estudios distintos, se llegó a la conclusión de que un tratamiento eficaz del TDAH, típicamente con metilfenidato, no parece tener un impacto sobre el abuso de sustancias a lo largo de la vida. Este metaanálisis encontró cierto número de cuestiones clave que podrían explicar las diferencias en los resultados de los estudios y los autores señalaron que, aunque superaba al de Wilens et al. (2003), es todavía relativamente modesto en cuanto al número de estudios incluidos. Por tanto, no queda claro por ahora si el tratamiento con estimulantes de los pacientes con TDAH modifica su riesgo de trastornos por abuso de sustancias a lo largo de la vida, pero las pruebas parecen indicar que el riesgo en la población con TDAH tratada con estimulantes no es mayor que el de la población con TDAH no tratada.

Durante el procedimiento, el TAC realizó más búsquedas en la literatura científica, por Internet, en bases de datos de las autoridades sanitarias europeas y de la OMS, así como en su propia base de datos de seguridad. Aunque se sabe que el mal uso, el abuso, la dependencia y la desviación del fármaco son episodios que los médicos no siempre comunican, la búsqueda arrojó una tasa muy baja de este tipo de sucesos en los países en los que está comercializada la dexanfetamina para el tratamiento del TDAH.

Cabe señalar que la edad puede ser un factor dominante en el trastorno por uso de sustancias. La experimentación con drogas recreativas comienza por lo general durante la adolescencia, mientras que el tratamiento del TDAH puede empezar a una edad más temprana. Además, a los pacientes con TDAH se les prescriben estimulantes tras el diagnóstico del trastorno, en contraposición con una búsqueda deliberada de estas sustancias. Se admite que puede producirse abuso y dependencia; sin embargo, parece haber una diferencia entre la población que abusa de los estimulantes y la población general con TDAH. Los expertos consultados señalaron que el TDAH reduce la posibilidad de que los fármacos produzcan euforia en niños cuando se usan según lo previsto. Los expertos eran de la opinión de que, por el momento, no se dispone de pruebas de que la dextroanfetamina se relacione con un mayor riesgo de dependencia en la población con TDAH tratada respecto a la población sin TDAH.

Por otra parte, cabe esperar ciertas ventajas de los tratamientos de acción corta comparados con los tratamientos de acción prolongada. Ciertamente, es menos probable que los fármacos de acción corta afecten al ritmo de sueño y al apetito comparados con los fármacos de acción prolongada. También puede que sea más fácil la optimización del tratamiento con las formas de liberación inmediata, cuando se requiere una fase inicial de ajuste de la dosis para determinar los niveles posológicos correctos.

El Comité señaló también que los productos que contienen dextroanfetamina están comercializados en la UE desde hace varios años sin un plan de gestión de riesgos y, en consecuencia, se espera que introducir un producto a base de dextroanfetamina con un plan de gestión de riesgos suponga una mejora significativa para los pacientes.

Riesgos asociados al uso prolongado

Respecto a otros riesgos potenciales asociados al uso prolongado de la dextroanfetamina, como el posible deterioro del desarrollo neurocognitivo y el riesgo de miocardiopatía, no hay pruebas clínicas que indiquen que el tratamiento prolongado influya negativamente en el desarrollo neurocognitivo. No obstante, hay que señalar que, en general, en la práctica clínica se dispone de muy pocos datos para respaldar esta afirmación. El riesgo identificado de miocardiopatía se asocia principalmente al uso crónico, en especial en dosis altas. El grupo de expertos reconoce este riesgo, pero considera que su frecuencia es baja. También se ha indicado que puede producirse hipertensión y taquicardia. Además de medidas específicas en el plan de gestión de riesgos, el Comité recomienda el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca para minimizar dichos riesgos.

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, el Comité aceptó que la dextroanfetamina tiene potencial de mal uso, desviación y dependencia. No obstante, el Comité también consideró que las medidas de minimización de riesgos propuestas son adecuadas para atenuar dicho riesgo. La indicación se ha restringido a tratamiento de segunda línea; además, el plan de gestión de riesgos del producto incluye materiales de formación para médicos y pacientes/cuidadores, así como un estudio sobre el consumo de fármacos que se ha ampliado para recoger información específica sobre el mal uso y el abuso. Se considera que todas estas medidas, en conjunción con las leyes nacionales sobre fabricación, distribución y prescripción de medicamentos controlados, equilibran el riesgo.

Plan de gestión de riesgos

Las medidas propuestas de minimización del riesgo son una combinación de actividades ordinarias (inclusión de advertencias en la información sobre el producto) y los siguientes materiales y herramientas de formación:

- Una guía para el médico que prescribe, que incluye instrucciones para un diagnóstico acorde con las directrices DSM/ICD y para reconocer y excluir a aquellos pacientes con un historial de abuso, mal uso, desviación y dependencia;

- Listas de control para el cribado y el seguimiento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el crecimiento (peso, estatura, apetito) y la aparición de psicosis.

Durante la evaluación de la solicitud en el ámbito del Estado miembro, se solicitó el consejo del PRAC sobre el plan de gestión de riesgos y el solicitante estuvo de acuerdo con la recomendación de:

- Realizar un DUS para el seguimiento del uso de la dexanfetamina de prescripción en la Unión Europea, con ayuda de distintas fuentes de datos. Además, el DUS debe ampliarse para obtener de forma activa informes de abuso, mal uso, desviación y dependencia en niños con TDAH, procedentes de centros toxicológicos, observatorios de la droga, otras bases de datos e información pública disponible tanto en la literatura científica como en Internet.
- Realizar un PASS para evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de la dexanfetamina en niños con TDAH, haciendo especial hincapié en episodios cardiovasculares, crecimiento y efectos adversos psiquiátricos. Este estudio retrospectivo (nuevos usuarios) también comparará el riesgo relativo entre dexanfetamina y otros estimulantes en la población de pacientes.

Además, el CHM recomendó que el plan de evaluación de riesgos debía actualizarse (ver anexo IV).

Durante el procedimiento de arbitraje, el CHMP recomendó cambios relacionados con la seguridad en la información sobre el producto:

- Modificación de la sección 4.1 para advertir de que «El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes» y de que «La dexanfetamina no está indicada en todos los niños con TDAH, por lo que la decisión de utilizar dexanfetamina debe basarse en una evaluación extremadamente cuidadosa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad y el potencial de abuso, mal uso o desviación».
- Introducción de un redactado en la sección 4.4 sobre «Abuso, mal uso y desviación» indicando que el riesgo es por lo general mayor para los estimulantes de acción corta que para los correspondientes productos de acción prolongada.
- Introducción de un redactado en la sección 4.8 sobre comunicación de sospecha de reacciones adversas.

Las correspondientes secciones de la información sobre el producto se actualizaron en consecuencia.

El CHMP, una vez estudiados los datos que se presentaron en la solicitud, considera que las acciones de gestión de riesgos arriba indicadas son necesarias para el uso seguro y eficaz del medicamento.

Relación riesgo / beneficio global

Una vez estudiados los datos presentados por el solicitante, el CHMP consideró que hay pruebas suficientes para concluir que los pacientes que no responden al metilfenidato pueden beneficiarse del tratamiento con dexanfetamina. Los datos clínicos disponibles, junto con las directrices clínicas y el hecho de que el mecanismo de acción sea diferente del de otras opciones terapéuticas, respaldan la eficacia de la dexanfetamina como tratamiento de segunda línea para el TDAH.

Se acepta que la dexanfetamina tiene potencial de mal uso, desviación y dependencia. Su uso como tratamiento de segunda línea, a pesar de su eficacia probada, es una medida que se ha introducido para atenuar esta preocupación. En la indicación se incluye asimismo que el fármaco solo debe prescribirse por un especialista cuando al paciente se le haya diagnosticado TDAH, tras una completa evaluación de la cronicidad y gravedad conforme a las directrices del DSM o la ICD y solo si el tratamiento con metilfenidato ha demostrado ser ineficaz. Durante el tratamiento deben realizarse

evaluaciones periódicas de la necesidad del mismo (ver más abajo) y de la posible aparición de abuso, dependencia o desviación.

En general, el Comité también consideró que las medidas de minimización de riesgos propuestas para atenuar el riesgo de abuso son adecuadas. El plan de gestión de riesgos del producto incluye materiales de formación para médicos y pacientes/cuidadores, así como un estudio sobre el consumo de fármacos que se ha ampliado para recoger información específica sobre el mal uso y el abuso. Se considera que todas estas medidas, en conjunción con las leyes nacionales sobre fabricación, distribución y prescripción de medicamentos controlados, equilibran el riesgo.

El CHMP observó que el PGR propuesto es acorde con los planes de gestión de riesgos existentes para otros estimulantes (metilfenidato y lisdexanfetamina), y también de que durante varias décadas han estado disponibles en la UE productos con dexanfetamina sin un plan de gestión de riesgos. Por tanto, se espera que introducir un producto a base de dexanfetamina con un plan de gestión de riesgos suponga una mejora significativa al recopilar información sobre el uso del producto en un contexto real, así como por introducir medidas de minimización del riesgo que actualmente no existen.

Motivos para el dictamen positivo, modificaciones del resumen de las características del producto y el prospecto y condiciones para las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité estudió la notificación del arbitraje puesto en marcha por el Reino Unido conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE. Los Países Bajos consideraron que conceder la autorización de comercialización conlleva un riesgo potencialmente grave para la salud pública.
- El Comité revisó todos los datos presentados por el solicitante para respaldar la eficacia de la dexanfetamina como tratamiento de segunda línea para el TDAH, así como las propuestas para atenuar el riesgo de mal uso y desviación.
- El Comité considera que la dexanfetamina tiene un mecanismo de acción distinto al del metilfenidato y que los datos disponibles respaldan la eficacia de la dexanfetamina en el tratamiento del TDAH.
- El Comité considera también que las medidas de minimización de riesgos propuestas son adecuadas para atenuar el riesgo de mal uso y desviación. También se solicitó un estudio sobre el consumo de fármacos para hacer un seguimiento del uso de la dexanfetamina de prescripción en la Unión Europea, con ayuda de distintas fuentes de datos. Además de esto, el Comité solicitó que se realizara un PASS para evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de la dexanfetamina en niños con TDAH, haciendo especial hincapié en episodios cardiovasculares, crecimiento y efectos adversos psiquiátricos.

Por tanto, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de Dexamed y denominaciones asociadas es favorable. El CHMP emitió un dictamen positivo recomendando la concesión de las autorizaciones de comercialización, para las cuales el resumen de las características del producto y el prospecto se recogen en el anexo III del dictamen del CHMP y las condiciones de las autorizaciones de comercialización en el anexo IV del dictamen del CHMP para Dexamed y denominaciones asociadas (ver anexo I).