

II lisa

***Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja positiivse
arvamuse alused***

Teaduslikud järeldused

Dexamedi (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Deksamfetamiin, (2S)-1-fenüülpropaan-2-amiin, on amfetamiini dekstrorotatoorne stereoisomeer. See on kesknärvisüsteemi erguti, mis on ratsemaadist tugevama toimega. Amfetamiinid suurendavad sünapililise katehoolamiini kontsentratsiooni, blokeerides noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde presünaptilistes neuronites, vabastades dopamiini ja noradrenaliini dopaminergilistest neuronitest ning tõenäoliselt inhibeerides monoamiini oksüdaasi. Samuti on andmeid, et amfetamiinid suurendavad serotoniini vabanemist ja kasutust.

Deksamfetamiini kasutatakse praegu narkolepsia ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis, sealhulgas käesoleva menetluse viiteliikmesriigis. Toimemehhanism aktiivsus- ja tähelepanuhäire korral ei ole täiesti selge, aga menetluses ei ole vaidlustatud ravimi efektiivsust aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma menetluse ajal jõuti kokkuleppele, et deksamfetamiini efektiivsus aktiivsus- ja tähelepanuhäire suhtes ei ole halvem kui teistel ergutitel.

Ravimiga on seotud aga tajutavad kõrvaesuunamise ja kuritarvitamise riskid. Seega pakkus taotleja riskivähendusmeetmena määrata deksamfetamiin aktiivsus- ja tähelepanuhäire jaoks teise valiku ravimiks kasutamiseks 6–17-aastastel lastel ja noorukitel, kui teiste ravimite ja mittefarmakoloogiliste ravivahenditega ei ole andnud soovitud tulemusi.

Lisaks pakkus taotleja, et teeb ravimikasutamisuuringu, et jälgida kuritarvitamise ja/või üleannustamise teateid, ning müügiloo saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu, et jälgida peamisi kõrvaltoimeid. Samuti antakse nii arstidele kui ka patsientidele teabematerjalid, sealhulgas kontrollloetelud, mis meetmed on kooskõlas teiste aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravimite omadega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma lõplikul arutelul ei jõutud liikmesriigid kokkuleppele kahes küsimuses. Inimravimite komiteel paluti seega hinnata järgmist:

- kas ravimi kasutamine teise valiku ravimina ja kavandatud riskijuhtimiskava meetmed on piisavad, et vähendada võimaliku väärkasutamise ja kõrvaesuunamisega seotud probleeme;
- kas ravimi kasutamiseks aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina on piisavalt teaduslikke ja kliinilisi tõendeid.

Efektiivsus aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina

Dexamedi praegune taotlus aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina on kirjandusel põhinev (hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse) taotlus. Seega põhineb efektiivsuse hinnang põhjalikul kirjandusülevaatel ja Euroopas kehtivatel ravisuunistel. See on võimalik, sest hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse taotluse korral ei pea taotlejad esitama prekliiniliste katsete ega kliiniliste uuringute tulemusi, mis asendatakse asjakohase teadusliku kirjandusega.

Kliiniliste uuringute andmeil tekib mõnel aktiivsus- ja tähelepanuhäire patsiendil ravivastus metüülfenidaadile, aga mitte deksamfetamiinile, ning vastupidi. Uuringus Elia *et al.* (1991) järeldati, et proovima peab mõlemat ergutit, sest patsientide ravivastus on erinev. Erinevate ravivastuste põhjuseks võivad olla erinevad farmakoloogilised toimemehhanismid. Metüülfenidaat seondub pöördvalt presünaptilise transporterproteiiniga, mille tulemusel inhibeeritakse katehoolamiinide tagasihaare presünaptilisse neuronisse (Volkow *et al.* 2002), mille järel suureneb dopamiini

vabanemine presünaptilisest tsütoplasma säilitusvesiikulitest ja blokeeritakse dopamiini neeldumine neuroni tsütoplasma säilitusvesiikulitesse, tänu millele on dopamiini saadavus presünaptilises tsütoplasmas suurem, et see saaks vabaneda sünapsilusse (Sulzer *et al.* 2005).

Uuringus Elia *et al.* ei tekkinud ligikaudu 30% osalejatest ravivastust ühele ravile, aga ainult 4% ei tekkinud ravivastust kummalegi. Kuigi ravi järjestuse kohta teavet ei ole, on tulemused tänu uuringu ristuvale ülesehitusele veenvad. Samas on probleeme uuringu metodoloogiaga. Patsientide arv oli väike ja leidude statistiline olulisus ebakindel. Peale selle oli see 1991. aastal avaldatud sõltumatu uuring, mis välistab algsete andmete hindamise. Seega leidis inimravimite komitee, et publikatsiooni võib pidada efektiivsust toetavaks, aga mitte lõplikult tõestavaks.

Neid andmeid toetab ka uuring Arnold *et al.* (1978). Lisaks analüüsis Arnold LE (2000) võrdleva ülevaatega kuut mittekordavat uuringut, milles arvatud ravivastuse määr oli deksamfetamiinsulfaadi korral 66%, metüülfenidaadi korral 56% ja mõlema kasutusel vastus ergutile 85%. Autor järeldas, et üksikpatsientide ravivastuste profiilid ei ühti ja vastuse puudumine ühe erguti suhtes või talumatud kõrvaltoimed ei tähenda, et teise ergutiga ei võiks saavutada head ravivastust. Kuigi ülevaate metodoloogia on piiratud, põhinevad järeldused asjakohastel tõenditel. Samas publikatsioonis on ka mõlema ühendi prekliinilise farmakodünaamika ulatuslik ülevaade, mis võib selgitada ravivastuste täheldatud varieeruvust. Järeldustes märgitakse, et metüülfenidaat on dopamiini transporteri suhtes selektiivsem ja deksamfetamiinil on ka mitu muud toimet, sh otsene mõju retseptoritele, dopamiini tagasihaarde teiste viiside moduleerimine ja mõju teistele katehoolamiinidele.

Uuringus Ramtvedt *et al.* (2013) kirjeldatakse kliinilist ristuvuuringut 36 lapsega, kellel oli diagnoositud aktiivsus- ja tähelepanuhäire (Norra diagnostikasuuniste alusel) ning kes said 2 nädalat metüülfenidaati, seejärel 2 nädalat deksamfetamiini ja 2 nädalat platseebot. Uuringus esines positiivne ravivastus deksamfetamiini ja metüülfenidaadi korral 26 lapsel (72%), ent positiivne vastus ei tekkinud alati samal lapsel. Pärast mõlema erguti proovimist suurenes ravivastustega patsientide arv 33-ni (92%). Ainult kirjanduse põhjal on raske hinnata ravivastuse hindamiseks kasutatud mõju suuruse tähendust, aga metodoloogia teatud ebaselgusest olenemata on järeldused uuringuga Elia *et al.* kooskõlas.

Ka vähemalt seitsmes tõenduspõhises suunises soovitatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire medikamentooskes ravis kasutada esimese valiku ravimina deksamfetamiini; teistes soovitatakse deksamfetamiini selgelt kui aktiivsus- ja tähelepanuhäire üht ravivõimalust (Seixas *et al.* 2012). Tuleb märkida, et kõik artiklis mainitud suunised on riikidest, kus deksamfetamiini juba turustatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravimina.

Lõpuks märgitakse, et lisdeksamfetamiin on toimeta eelravim, mis imendub vereringesse, kus muutub järk-järgult deksamfetamiiniks. Lisdeksamfetamiinile anti hiljuti mõnes liikmesriigis aktiivsus- ja tähelepanuhäire ulatusliku raviprogrammi raames müügiluba kasutamiseks vähemalt 6-aastastel lastel, kui ravivastust metüülfenidaadile peetakse kliiniliselt ebapiisavaks. Lisdeksamfetamiini ja deksamfetamiini saab pidada farmakodünaamiliselt identseteks ja seega oleks deksamfetamiini kui aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimi müügiluba andmine samas populatsioonis kasutamiseks kooskõlas hiljuti antud lisdeksamfetamiini müügiloga.

Kõiki olemasolevaid andmeid arvestades leidis komitee, et deksamfetamiini kasulikkuse kohta patsientidel, kellel ei tekkinud metüülfenidaadile ravivastust, on piisavalt tõendeid. Mõlema aine mõju on aktiivsus- ja tähelepanuhäire korral sarnane, kuid nende toimemehhanismid on erinevad. Metüülfenidaat on dopamiini transporteri suhtes selektiivsem ja deksamfetamiinil on ka mitu muud toimet, sh otsene mõju retseptoritele, dopamiini tagasihaarde teiste viiside moduleerimine ja mõju teistele katehoolamiinidele. Kuigi ühtki üksikuuringut ei saa käsitada keskse registreerimisuuringu tulemuste allikana, toetab koos taotlusega esitatud kirjandus (avaldatud publikatsioonid, ravisuunised ja õpikud) efektiivsust aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina.

Kuritarvitamise ja sõltuvuse risk

Dexamedi müügilooatoluse hindamise ajal väljendati ettevaatlikkust seoses deksamfetamiini võimaliku kuritarvitamise ja sõltuvusega. Vastuolev liikmesriik leidis, et deksamfetamiini farmakodünaamika ja farmakokineetika põhjal on ravimi võimaliku sõltuvuse ja kuritarvitamise risk suurem kui aktiivsuse- ja tähelepanuhäire teiste ravivõimaluste korral.

Nõustuti, et ergutitel, sealhulgas deksamfetamiinil on väärkasutamise, kõrvalesuunamise ja sõltuvuse potentsiaal. Samas ei vaidlustata deksamfetamiini efektiivsust aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravis. Praeguse taotluse korral on deksamfetamiini kasutamine aktiivsuse- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina selle probleemi lahendamise meede. Näidustusele on lisatud lause, et pärast põhjalikku hindamist, mille tulemusel diagnoositakse aktiivsuse- ja tähelepanuhäire, peab ravi alustama ja regulaarselt hindama arst, kellel on laste ja noorukite vaimse tervise erikogemus. Riskijuhtimiskava nende ja teiste meetmete eesmärk on tagada, et deksamfetamiinile on juurdepääs ainult patsientidel, kellel on seda reaalselt vaja ja kellele see on kasulik, vähendades seega väärkasutamise ja kõrvalesuunamise riski.

Seoses väärkasutamise ja kõrvalesuunamise riskiga aktiivsuse- ja tähelepanuhäire populatsioonis järelitati publikatsiooni Lee *et al.* (2011) metaanalüütilises ülevaates, et aktiivsuse- ja tähelepanuhäire patsientidel on ainete kuritarvitamise risk oluliselt suurem kui (sama vanusevahemiku suhtes) üldpopulatsioonil. Teistes publikatsioonides on autorid järeldanud, et aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravi ergutitega lapsepõlves on seotud ainete kuritarvitamise riski vähenemisega vanemas eas (Biederman *et al.* 1999, Wilens *et al.* 2003). Hilisem publikatsiooni Humphreys *et al.* (2013) metaanalüüsis käsitleti kokku 15 uuringu avaldatud ja avaldamata andmeid ning järeldati, et tavaliselt metüülfenidaadiga toimunud efektiivne aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravi tõenäoliselt ei mõjuta ainete kuritarvitamist vanemas eas. Selles metaanalüüsis tuvastati mitu põhiprobleemi, mis võivad selgitada uuringutulemuste varieeruvust, ja autorid märkisid uuringule Wilens *et al.* (2003) tuginedes, et kaasatud uuringute arv on ikka üsna väike. Seega ei ole praegu selge, kas aktiivsuse- ja tähelepanuhäirega patsientide ravi ergutitega muudab ainete kuritarvitamise riski vanemas eas, aga andmed viitavad, et ergutitega ravitava aktiivsuse- ja tähelepanuhäirega patsientidel ei ole risk suurem kui ravimata populatsioonis.

Menetluse ajal jätkas müügiloa taotleja kirjanduse, interneti, Euroopa terviseametite ja WHO andmebaaside ning enda ohutusandmebaasi alusel andmete uurimist. Kuigi on teada, et väärkasutamisest, kuritarvitamisest, sõltuvusest ja kõrvalesuunamisest ei teatata alati arstidele, leiti riikides, kus deksamfetamiini turustatakse aktiivsuse- ja tähelepanuhäire raviks, selliseid juhtumeid väga vähe.

On märgitud, et vanusel võib olla ainete tarvitamisel oluline tegur. Mittemeditiiniliste narkootikumidega katsetamist alustatakse tavaliselt noorukina, samas kui aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravi algab varem. Lisaks määratakse aktiivsuse- ja tähelepanuhäirega patsientidele ergutid pärast diagnoosimist, mitte ergutite tahtliku soovi pärast. On teada, et kuritarvitamine ja sõltuvus on võimalikud, samas aga näib, et ergutite kuritarvitajad ning aktiivsuse- ja tähelepanuhäire üldine populatsioon on erinevad. Konsulteerinud spetsialistide arvates ei tekita aktiivsuse- ja tähelepanuhäire lastel tõenäoliselt eufooriat, kui ravimeid kasutatakse näidustuste järgi. Spetsialistide arvates ei ole praegu piisavalt andmeid, et deksamfetamiin on ravitavas aktiivsuse- ja tähelepanuhäire populatsioonis seotud suurema sõltuvusriskiga kui selle haiguseta populatsioonis.

Lisaks on lühitoimelisel ravil tõenäoliselt eeliseid võrreldes pikaajalisega. Lühitoimeline ravi mõjutab tõenäoliselt vähem unemustrit ja söögiisu kui pikaajalise toimega ravimid. Lisaks võib ravi optimeerimine olla lihtsam toimeainet kiiresti vabastatavate ravimvormidega, kui õige annustamise määramiseks on vaja alguses tiitrimisfaasi.

Komitee märkis ka, et deksamfetamiini sisaldavaid ravimeid on Euroopa Liidus turustatud aastaid ilma riskijuhtimiskavata ja seega võib eeldada, et sellisel deksamfetamiini sisaldaval ravimil, millel on riskijuhtimiskava, on patsientidele oluline eelis.

Pikaajalise kasutusega kaasnevad riskid

Deksamfetamiini teiste võimalike pikaajalise kasutuse riskide, nt neurokognitiivse arengu häire ja kardiomüopaatia riski kohta ei ole kliinilisi andmeid, mis tõestaks, kas pikaajaline ravi takistab mis tahes viisil neurokognitiivset arengut. Märgitakse siiski, et selle tõestamiseks on kliinilises praktikas üldiselt väga vähe andmeid. Kardiomüopaatia tuvastatud risk seondub peamiselt pikaajalise, eelkõige suurte annuste kasutamisega. Eksperdirühm teab, et risk on olemas, aga peab selle sagedust väga väikseks. Märgiti, et esineda võib veel kõrge vererõhk ja tahhükardia. Peale riskijuhtimiskava konkreetsete meetme soovitas komitee nende riskide minimeerimiseks jälgida vererõhku ja pulsisagedust.

Kõiki kättesaadavaid andmeid arvestades nõustus komitee sellega, et deksamfetamiini korral võib esineda väärkasutamist, kõrvalesuunamist ja sõltuvust. Komitee leidis siiski, et kavandatud riskivähendamismeetmed on riski leevendamiseks piisavad. Näidustus on piiratud teise valiku ravi jaoks, ravimi riskijuhtimiskava sisaldab nii arstidele kui ka patsientidele/hooldajatele suunatud teabematerjale ja ravimikasutusuuringut, mis on laiendatud hõlmama ka konkreetselt kuritarvitamise ja väärkasutamise teavet. Kõik need meetmed koos olemasolevate tootmise, turustamise ja kontrollitavate ravimite määramise suhtes kohaldatavate riiklike õigusaktidega tasakaalustavad riski.

Riskijuhtimiskava

Kavandatud riskivähendamismeetmed sisaldavad nii tavalisi meetmeid (hoiatuste lisamine ravimiteabele) kui ka järgmisi teabematerjale ja -vahendeid:

- ravimi määramise juhend arstidele, kus muu hulgas sisalduvad DSM/ICD suuniste järgi diagnoosimise juhised ning juhised, kuidas leida ja jätta kõrvale patsiendid, kellel on esinenud kuritarvitamist, väärkasutamist, kõrvalesuunamist ja sõltuvust;
- patsiendi vererõhu, pulsisageduse, kasvu (kaal, pikkus, söögiisu) eelkontrolli ja pideva jälgimise ning psühhooside tekke kontroll-loendid.

Taotluse hindamisel liikmesriigi tasandil küsiti ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteelt riskijuhtimiskava suhtes nõu ja taotleja nõustus järgmiste soovitustega:

- teha ravimikasutusuuring, et jälgida raviks määratud deksamfetamiini kasutust Euroopa Liidus mitme andmeallika abil; lisaks laiendada ravimikasutusuuringut, et mürgistusteabekeskustest, ravimiohutuse järelevalve keskustest, muudest andmebaasidest, kirjanduses ja internetis avalikult kättesaadava teabe alusel koguda aktiivselt kuritarvitamise, väärkasutamise, kõrvalesuunamise ja sõltuvuse teateid aktiivsus- ja tähelepanuhäirega lastel;
- teha müügiloo andmise järgne ohutusuuring, et hinnata deksamfetamiini pikaajalise ohutuse profiili aktiivsus- ja tähelepanuhäirega lastel, keskendudes südame-veresoonkonna häiretele, kasvule ja psüühiliste kõrvaltoimetele. Selles tagasiulatuvas (uute kasutajatega) uuringus võrreldakse patsiendipopulatsioonis ka deksamfetamiini ja teiste ergutite suhtelist riski.

Samuti soovitas inimravimite komitee riskijuhtimiskava veel uuendada (vt IV lisa).

Esildismenetluse ajal soovitas inimravimite komitee teha ravimiteabesse järgmised ohutusega seotud muudatused.

- Muuta lõiku 4.1 nii, et selles oleksid järgmised nõuanded: „Ravi peab toimuma laste ja/või noorukite käitumishäirete eriarsti järelevalve all.” ja „Deksamfetamiin ei ole näidustatud kõigile

aktiivsus- ja tähelepanuhäirega lastele ning deksamfetamiini kasutamise otsus peab põhinema lapse sümptomite raskuse ja kroonilisuse põhjalikul hindamisel, arvestades lapse vanust ning võimalikku kuritarvitamist, väärkasutamist või kõrvalesuunamist.”.

- Lõiku 4.4 tuleb punkti „Kuritarvitamine, väärkasutamine ja kõrvalesuunamine” lisada teave, et lühitoimeliste ergutite risk on üldiselt suurem kui vastavatel pikaajalise toimega ravimitel.
- Lõiku 4.8 tuleb lisada võimalikest kõrvaltoimetest teatamise teave.

Ravimiteabe asjakohaseid lõike on selle järgi uuendatud.

Inimravimite komitee on pärast taotluses esitatud andmete kaalumist arvamusel, et loetletud riskivähendusmeetmeid on ravimi ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks vaja.

Kasulikkuse ja riski üldtasakaal

Müügiloa taotleja esitatud andmeid arvestades leidis inimravimite komitee, et on olemas piisavalt tõendeid, et järeldada deksamfetamiini kasulikkust patsientidele, kellel ei teki ravivastust metüülfenidaadile. Kättesaadavad kliinilised andmed koos kliiniliste suuniste ja asjaoluga, et ravimi toimemehhanism erineb muude ravivalikute omast, toetavad deksamfetamiini efektiivsust aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina.

On teada deksamfetamiini võimalik väärkasutamine ja kõrvalesuunamine ning ka sõltuvus. Tõestatud efektiivsusest olenemata kasutatakse seda ainult teise valiku ravimina, et neid riske leevendada. Näidustusse on lisatud ka teave, et eriarst tohib ravimit määrata ainult pärast aktiivsus- ja tähelepanuhäire diagnoosimist patsiendil ning sümptomite kroonilisuse ja raskuse põhjalikku hindamist DSM/ICD-suuniste järgi ning ainult siis, kui metüülfenidaadi ravi ei olnud efektiivne. Ravi ajal tuleb regulaarselt hinnata ravi vajalikkust (vt allpool) ja võimalikku liigkasutamist, sõltuvust või kõrvalesuunamist.

Üldiselt leidis komitee, et kavandatud riskivähendamismeetmed on kuritarvitamise riski vähendamiseks piisavad. Ravimi riskijuhtimiskava sisaldab nii arstidele kui ka patsientidele/hooldajatele suunatud teabematerjale ja ravimikasutusüritingut, mis on laiendatud hõlmama ka konkreetset kuritarvitamise ja väärkasutamise teavet. Kõik need meetmed koos olemasolevate tootmise, turustamise ja kontrollitavate ravimite määramise suhtes kohaldatavate riiklike õigusaktidega tasakaalustavad riski.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks asjaolus, et kavandatud riskijuhtimiskava on kooskõlas teiste ergutite (metüülfenidaat ja lisdeksamfetamiin) olemasolevate riskijuhtimiskavadega ja deksamfetamiini sisaldavaid ravimeid on Euroopa Liidus aastakümneid turustatud ilma riskijuhtimiskavata. Seega võib eeldada, et sellisel deksamfetamiini sisaldaval ravimil, millel on riskijuhtimiskava, on patsientidele oluline eelis, sest ravimi tegeliku kasutuse teavet kogutakse paremini ja samuti kehtestatakse riskivähendamismeetmed, mis praegu puuduvad.

Positiivse arvamuse alused, ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehe muudatused ning müügilubade tingimused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas esildist, mille algatas Ühendkuningriik direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildist; Madalmaad leidsid, et müügiloa andmine võib tõsiselt ohustada rahvatervist;
- komitee vaatas läbi kõik taotleja esitatud andmed, mis toetavad deksamfetamiini efektiivsust aktiivsus- ja tähelepanuhäire teise valiku ravimina, ning kavandavad väärkasutamise ja kõrvaltoimete riski vähendamise meetmed;
- komitee on arvamisel, et deksamfetamiini toimemehhanism erineb metüülfenidaadi omast ning kättesaadavad andmed toetavad deksamfetamiini efektiivsust aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis;
- komitee on ka arvamisel, et kavandatud riskivähendamismeetmed on väärkasutamise ja kõrvaltoimete riskide leevendamiseks sobivad. Komitee nõudis ka ravimikasutusülevaate tegemist, et jälgida arsti määratud deksamfetamiini kasutust Euroopa Liidus mitme andmeallika kaudu. Komitee nõudis ka, et taotleja teeks müügiloa andmise järgse ohutusülevaate, et hinnata deksamfetamiini pikaajalise ohutuse profiili aktiivsus- ja tähelepanuhäirega lastel, keskendudes südame-veresoonkonna häiretele, kasvule ja psüühiliste kõrvaltoimetele.

Seega jõudis inimravimite komitee arvamusele, et Dexamedi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on positiivne. Inimravimite komitee andis välja positiivse arvamuse, millega soovib anda Dexamedi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht on komitee arvamuse III lisas ning müügilubade tingimused arvamuse IV lisas.