

Dodatak II

***Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje koje je prikazala
Europska agencija za lijekove***

Znanstveni zaključci

Ukupni sažetak znanstvene procjene lijeka Dexamed (vidjeti Dodatak I.)

Deksamfetamin, (2S)-1-fenilpropan-2-amin je desnozakrećući stereoizomer amfetamina. Stimulans je središnjeg živčanog sustava, snažniji od racemične smjese. Amfetamini povišuju razine kateholamina u sinaptičkom rascjepu blokadom ponovnog unosa noradrenalina i dopamina od strane presinaptičkih neurona i oslobađanjem dopamina i noradrenalina iz dopaminergičnih neurona te po mogućnosti inhibicijom monoamino oksidaze. Također postoji dokaz da amfetamini povećavaju otpuštanje i povrat serotonina u stanice.

Deksamfetamin se trenutno koristi za liječenje narkolepsije i poremećaja hiperaktivnosti i deficita pozornosti (ADHD) u nekoliko država EU-a uključujući i referentnu državu članicu (RMS) u postupku. Njegov mehanizam djelovanja u ADHD-u nije razjašnjen ali njegova djelotvornost u liječenju ADHD-a nije predmet ovog postupka. Postignut je dogovor tijekom postupka CMDh da djelotvornost deksamfetamina u ADHD-u nije ni na koji način inferiorna onoj od drugih stimulansa.

Međutim, postoji prepoznati rizik od diverzije i zlorabe povezanih s ovim lijekom. Stoga, kao mjera smanjenja ovog rizika podnositelj zahtjeva predložio je da smanji uporabu deksamfetamina na drugu liniju uporabe u ADHD-u i za djecu i adolescente u dobi od 6 do 17 godina ako drugi lijekovi i nemedicinske terapije nisu postigli odgovarajuće rezultate. .

Osim toga, podnositelj zahtjeva je predložio provedbu studije iskorištenja lijeka (DUS) kako bi se nadzirala izvješća o zlorabi i/ili predoziranju te neintervencijskog sigurnosnog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet (PASS) kako bi se nadzirale glavne nuspojave. Nadalje, edukacijski materijali također će biti dostupni i za liječnike i za bolesnike uključujući i popise provjere te su u skladu s onima za druge lijekove za liječenje ADHD-a.

Nakon završne rasprave s CMDh-om, ostala su dva glavna pitanja oko kojih države članice nisu mogle postići dogovor. Od CHMP-a se stoga tražilo da razmotri:

- jesu li degradacija lijeka na drugu liniju liječenja i predložene mjere upravljanja rizikom dostatne za umanjivanje bojazni u vezi sa shvaćenim potencijalom za zlorabu i diverziju,
- postoji li dostatni znanstveni i klinički dokazi koji bi poduprli uporabu lijeka kao druge linije liječenja ADHD-a.

Djelotvornost u drugoj liniji liječenja ADHD-a

Aktualna aplikacija za Dexamed kao druge linije liječenja ADHD je bibliografska (dobro utvrđena primjena) aplikacija. Stoga se procjena djelotvornosti temelji na intenzivnom pretraživanju literature kao i na trenutnim Europskim smjernicama o liječenju. To je prihvatljivo jer u zahtjevima za odobravanje lijekova prema dobro utvrđenoj primjeni nije potrebno da podnositelj zahtjeva podnese rezultate nekliničkih i kliničkih ispitivanja, već ih zamjenjuje odgovarajućom znanstvenom literaturom.

Klinička ispitivanja pokazuju da postoje ADHD bolesnici koji reagiraju na liječenje metilfenidatom, a ne na liječenje deksamfetaminom i obrnuto. Ispitivanje od strane Elia i suradnika (1991.) zaključilo je da nema potrebe ispitati oba stimulansa jer postoji individualna varijabilnost u odgovoru. Razlog za različite odgovore mogao bi biti različiti farmakološki mehanizam djelovanja. Metilfenidat reverzibilno se veže na presinaptički transportni protein s posljedičnom inhibicijom ponovnog unosa kateholamina u presinaptički neuron (Volkow et al., 2002.), povećava otpuštanje dopamina iz presinaptičkih citoplazmatskih vezikula za pohranu i blokira unos dopamina u neuronalne citoplazmatske vezikule za

pohranu što čini dopamin dostupnijim u citoplazmi presinaptičkih stanica za oslobađanje u sinaptički rascjep (Sulzer et al., 2005.).

U ispitivanju Elia i suradnika, približno 30 % sudionika nije reagiralo na liječenje ali samo 4 % bolesnika nije reagiralo niti na jednu terapiju. Dok s jedne strane nema informacija o slijedu terapija, rezultati su uvjerljivi uglavnom zbog njegovog unakrsnog dizajna. Međutim, postoje metodološki problemi s ovim ispitivanjem. Broj bolesnika bio je mali, a statistički značaj nalaza nesiguran. Osim toga to je bilo nezavisno ispitivanje objavljeno 1991. koje je isključilo procjenu originalnih podataka. CHMP je stoga smatrao da se ova publikacija može smatrati kao potpora djelotvornosti, ali da ne osigurava konkluzivni zaključak.

Te je podatke nadalje podupro Arnold sa suradnicima. u svom ispitivanju (1978.). Još važnije, usporedna procjena Arnold LE (2000.) analizirala je 6 neduplikativnih ispitivanja iz kojih je izračunata stopa odgovora od 66 % za deksamfetamin sulfat, 56 % za metilfenidat i 85 % odgovora na stimulans ako su ispitana oba lijeka. Autor zaključuje da profili odgovora pojedinih bolesnika nisu sukladni te da izostanak reakcije ili nepodnošljive nuspojave jednog stimulansa ne isključuju dobru reakciju na drugi stimulans. Iako ocjena ima metodološka ograničenja, postignuti zaključci temelje se na relevantnim dokazima. Ova publikacija također je uključivalo iscrpan pregled nekliničke farmakodinamike dvije komponente što može pomoći u objašnjenju uočene varijabilnosti u odgovoru. Zaključuje se da je metilfenidat selektivniji na transporter dopamina dok deksamfetamin također ima brojna druga djelovanja uključujući izravno djelovanje na receptore te modulira druge načine unosa dopamina kao i učinke na druge kateholamine.

Ramtvedt et al. (2013.) prijavili su u unakrsnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 36 djece s dijagnozom ADHD-a (prema norveškim dijagnostičkim smjernicama), koja su primala slijedom tijekom svaka od 2 tjedna metilfenidat, deksamfetamin i placebo, deksamfetamin i metilfenidat, a od kojih je svaki izazvao odgovarajući zadovoljavajući odgovor u 26 djece (72 %), ali ne uvijek kod istog djeteta. Međutim broj osoba koje su odgovorile na liječenje porastao je na 33 (92 %) nakon što su isprobana oba stimulansa. Iz same publikacije teško je procijeniti smislenost predloženog učinka veličina na temelju koja je razina odgovora procijenjena, ali unatoč određenom nedostatku jasnoće u vezi metodologije uočeno je da su zaključci u skladu s onima iz ispitivanja Elia i suradnika.

Osim toga, najmanje sedam smjernica potkrijepljenih dokazima za farmakološko liječenje ADHD-a preporučuje deksamfetamin kao terapiju prve linije; drugi daju izrazito povoljne preporuke za uporabu kao terapijsku opciju u ADHD-u (Seixas et al., 2012.). Uočeno je da su sve smjernice spomenute u ovom članku iz država u kojima je deksamfetamin već stavljen na tržište zbog ADHD-a.

Konačno, uočeno je da je lizdeksamfetamin inaktivni prolijeke koji se apsorbira u krvotok gdje se postupno pretvara u deksamfetamin. Lizdeksamfetamin nedavno je odobren u nekim državama članicama kao dio iscrpnog programa liječenja za ADHD u djece u dobi od 6 godina i starijih kada se odgovor na prethodno liječenje metilfenidatom nije smatrao odgovarajućim. Lizdeksamfetamin i deksamfetamin mogu se smatrati farmakodinamički identičnim molekulama pa bi stoga za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet deksamfetamina kao druge linije liječenja ADHD-a bilo dosljedno s nedavnim odobravanjem lizdeksamfetamina za uporabu u istoj populaciji.

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, Povjerenstvo je smatralo da postoji dovoljno dokaza za zaključivanje da osobe koje ne reagiraju na metilfenidat mogu imati koristi od deksamfetamina. Dvije tvari imaju sličnu djelotvornost u ADHD-u, ali različite mehanizme djelovanja. Metilfenidat je selektivniji na transporter dopamina dok deksamfetamin također ima brojna druga djelovanja uključujući izravno djelovanje na receptore te modulira druge načine unosa dopamina kao i učinke na druge kateholamine. Iako se nijedno pojedinačno ispitivanje ne može uzeti kao glavni dokaz, publikacija predana uz zahtjev koji uključuje ne samo objavljena ispitivanja nego i terapijske smjernice i udžbenike podržavaju djelotvornost druge linije liječenja ADHD-a.

Rizik od zlorabe i ovisnosti

Tijekom procjene zahtjeva za izdavanjem odobrenja za stavljanje lijeka u promet za Dexamed pojavile su se bojazni u vezi potencijala zlorabe i ovisnosti deksamfetamina. Država članica koja je podnijela prigovor smatrala je da je na temelju farmakodinamike i farmakokinetike deksamfetamina potencijalni rizik za ovisnost i zlorabu povezan s ovim lijekom viši nego za druge opcije liječenja ADHD-a.

Uistinu je utvrđeno da stimulansi, uključujući i deksamfetamine imaju potencijal za zlorabu, diverziju i ovisnost. Međutim, djelotvornost deksamfetamina u liječenju ADHD-a nije upitna. U trenutnoj aplikaciji uporaba deksamfetamina kao druge linije liječenja ADHD-a je mjera koja je uvedena kako bi se smanjio ovaj rizik. Indikacija je također uključivala izjavu da liječenje treba započeti i redovito nadzirati liječnik specijalist za mentalno zdravlje djece i mladeži nakon iscrpne procjene koja je uzrokovala dijagnozu ADHD-a. Te i druge mjere u planu upravljanja rizicima predložene su kako bi se osiguralo da će deksamfetamin biti dostupan samo bolesnicima koji uistinu trebaju lijek te će imati koristi od njega pa će se tako smanjiti i rizik od zlorabe i diverzije.

S obzirom na rizik od zlorabe i diverzije unutar populacije bolesnika s ADHD-om, meta analitički pregled od strane Lee i suradnika (2011.) zaključio je da su bolesnici s ADHD-om pod znatno većim rizikom od zlorabe tvari u usporedbi s (dobno podudarnom) općom populacijom. U drugim publikacijama čini se da su autori nadalje zaključili da je liječenje stimulansima ADHD-a tijekom djetinjstva povezano sa smanjenjem rizika od poremećaja uporabe tvari kasnije u životu (Biederman i sur. 1999.; Wilens i sur. 2003.). Međutim, novije meta analize od strane Humphreys i sur. (2013.) ispitivale su i objavljene i neobjavljene izvješća o ukupno 15 različitih ispitivanja i zaključili su da se čini da djelotvorno liječenje ADHD-a tipičnom uporabom metilfenidata nema utjecaja na kasniju zlorabu tvari. Ova meta analiza identificirala je brojna ključna pitanja koja mogu objasniti razlike u ishodu ispitivanja i autori su zabilježili, na temelju rezultata ispitivanja Wilensa i sur. (2003.) da je još uvijek relativno skromna u smislu broja uključenih ispitivanja. Stoga je trenutno nejasno da li liječenje bolesnika s ADHD-om stimulansima mijenja njihov rizik od kasnijih poremećaja zlorabe tvari, ali čini se da dokazi ukazuju da rizik u populaciji bolesnika s ADHD-om liječenim stimulansima nije viši od rizika u populaciji bolesnika s ADHD-om koja nije liječena stimulansima.

Tijekom postupka nositelj odobrenja je proveo daljnja istraživanja u literaturi, na mreži, u bazama podataka europskih zdravstvenih tijela i Svjetske zdravstvene organizacije i svojoj vlastitoj bazi podataka. Iako je potvrđeno da su pogrešna uporaba, zloraba, ovisnost i diverzija događaji koji se neće uvijek prijavljivati propisivačima, pretraživanje je pronašlo vrlo nisku stopu u državama u kojima je deksamfetamin dostupan na tržištu za liječenje ADHD-a.

Zabilježeno je da dob može biti dominantan čimbenik u poremećajima uporabe tvari.

Eksperimentiranja s rekreacijskim drogama općenito počinju tijekom adolescencije dok liječenje ADHD-a može započeti u ranijoj dobi. Pored toga, bolesnicima s ADHD-om propisuju se stimulansi nakon diferencijalne dijagnoze ADHD-a i namjernog traženja stimulansa. Potvrđeno je da se mogu javiti zloraba i ovisnost, međutim čini se da postoji razlika između populacija koje zloupotrebljavaju stimulanse i opće populacije s ADHD-om. Konzultirani stručnjaci izrazili su činjenicu da je manje vjerojatno da će ADHD izazvati euforiju u djece kad se lijek koristi u skladu s indikacijama. Stručnjaci su smatrali da trenutno postoji malo dokaza koji bi ukazali da je deksamfetamin povezan s višim rizikom od ovisnosti u liječene populacije s ADHD-om nego u one bez ADHD-a.

Štoviše, očekuje se da će kratkoročna liječenja imati neke prednosti u usporedbi s dugoročnim liječenjima. Uistinu, nije vjerojatno da će kratkoročna liječenja utjecati na uzorke spavanja i apetit u usporedbi s lijekovima dugog djelovanja. Optimizaciju liječenja može biti lakše postići s oblicima lijeka s neposrednim oslobađanjem kada je potrebna početna faza titracije za određivanje točne razine doziranja.

Povjerenstvo je također uočilo da su lijekovi koji sadrže deksamfetamin dostupni u EU-u tijekom nekoliko godina bez plana upravljanja rizicima i stoga se očekuje da će uvođenje deksamfetamina uz plan upravljanja rizicima biti znatno poboljšanje za bolesnike.

Rizici povezani s dugoročnom uporabom

S obzirom na druge potencijalne rizike povezane s dugoročnom uporabom deksamfetamina poput mogućeg oštećenja neurokognitivnog razvoja i rizika od kardiomiopatije, nema kliničkog dokaza koji bi podržao tezu da dugoročno liječenje ima negativan utjecaj na neurokognitivni razvoj. Međutim, zabilježeno je da je ukupno gledano dostupno vrlo malo podataka u kliničkoj praksi kako bi se poduprla ova tvrdnja. Identificirani rizik od kardiomiopatije uglavnom je povezan s kroničnom uporabom, posebice kod uporabe visokih doza. Panel stručnjaka prepoznaje taj rizik, ali smatra da je njezina učestalost niska. Zabilježeno je da se može javiti povišeni tlak krvi kao i tahikardija. Pored specifičnih mjera u planu upravljanja rizicima, Povjerenstvo je preporučilo nadzor tlaka krvi i brzine pulsa kako bi se smanjili ovi rizici.

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, Povjerenstvo je prihvatilo da deksamfetamin ima potencija za pogrešnu uporabu, diverziju te također i ovisnost. Međutim, Povjerenstvo je također smatralo da su predložene mjere minimizacije rizika odgovarajuće za smanjivanje rizika. Indikacija je ograničena na drugu liniju, a plan upravljanja za lijek uključuje edukacijske materijale za propisivače i za bolesnike/njegovatelje kao i ispitivanja iskorištavanja lijeka koje je prošireno da kako bi se prikupile informacije koje su specifične za zlorabu i pogrešnu uporabu. Sve te mjere uzete skupa s postojećim državnim zakonima koji se tuču proizvodnje, distribucije i propisivanja kontroliranih lijekova smatraju se mjerama upravljanja rizikom.

Plan upravljanja rizicima

Predložene mjere upravljanja rizikom kombinacija su rutinskih aktivnosti (uključivanje upozorenja u informacije o proizvodu) te sljedećih edukativnih materijala i alata:

- liječnički vodič za propisivanje koji uključuje upute za dijagnosticiranje u skladu sa smjernicama DSM/ICD te za prepoznavanje i isključivanje bolesnika s anamnezom zlorabe, pogrešne uporabe, diverzije i ovisnosti,
- popisi provjere za predprobir i tekući nadzor bolesnikova tlaka krvi, srčane frekvencije, rasta (težina, visina, apetit) i hitnosti psihoze.

Tijekom procjene zahtjeva na razini države članice, zatražen je savjet PRAC-a o planu upravljanja rizicima i podnositelj zahtjeva složio se s preporukama za:

- provedbu studije iskorištenja lijeka kako bi se pratila uporaba deksamfetamina u Europskoj uniji uporabom više izvora podataka. Pored toga, ispitivanje iskorištenja lijeka treba proširiti kako bi se aktivno dobila izvješća o zlorabi, pogrešnoj uporabi, diverziji i ovisnosti u djece s ADHD-om iz centara za kontrolu otrova, centara za praćenje lijekova, drugih baza podataka, javno dostupnih informacije u literaturi i na mreži,
- provođenje PASS-a kako bi se procijenio dugoročni profil sigurnosti deksamfetamina u djece s ADHD-om s posebnim naglaskom na ciljna, ključna pitanja poput kardiovaskularnih događaja, rasta i psihijatrijskih nuspojava. Ovo petogodišnje retrospektivno ispitivanje (za nove korisnike) također će usporediti deksamfetamin i druge stimulanse u populaciji bolesnika.

Pored toga, CHMP je preporučio daljnja ažuriranja plana upravljanja rizicima (vidjeti Dodatak IV.).

Tijekom postupka arbitraže CHMP je preporučio sigurnosne promjene u informacijama o lijeku:

- Promjena dijela 4.1. koja savjetuje da „Liječenje mora biti pod nadzorom specijaliste za poremećaje ponašanja u djece i/ili adolescenata.” i da „Deksamfetamin nije indiciran u sve djece s ADHD-om te se odluka o uporabi deksamfetamina mora temeljiti na vrlo temeljitoj procjeni težine i kroničnosti simptoma u djece koji su povezani s dječjom dobi i potencijalom za zlorabu, pogrešnu uporabu i diverziju.”
- Uvođenje izjave u dio 4.4. o „zlorabi, pogrešnoj uporabi i diverziji” koji prijavljuje da je rizik općenito veći za stimulanse kratkoročnog djelovanja nego za odgovarajuće lijekove dugoročnog djelovanja.
- Uvođenje izjave u dio 4.8 o prijavljivanju sumnji na nuspojave.

Odgovarajući dijelovi informacija o lijeku također su ažurirani sukladno tome.

CHMP je uzimajući u obzir podatke predane u zahtjevu smatrao da su prethodno navedene aktivnosti upravljanja rizikom potrebne za sigurnu i djelotvornu uporabu lijeka.

Ukupni omjer koristi i rizika

Uzimajući u obzir sve podatke koje je predao podnositelj zahtjeva, Povjerenstvo je smatralo da postoji dovoljno dokaza za zaključivanje da osobe koje ne reagiraju na metilfenidat mogu imati koristi od deksamfetamina. Dostupni klinički podaci kad se uzmu skupa s kliničkim smjernicama i činjenicom da je mehanizam djelovanja različit od drugih terapijskih opcija, podržavaju djelotvornost deksamfetamina u drugoj liniji liječenja ADHD-a.

Prihvaćeno je da deksamfetamin ima potencijal za zlorabu, diverziju te također i ovisnost. Njegova uporaba samo u drugoj liniji liječenja, unatoč svojoj dokazanoj djelotvornosti je mjera uvedena kako bi se smanjila ova bojazan. Indikacija također uključuje izjavu da lijek treba propisivati samo specijalist kad je bolesnik dijagnosticiran s ADHD-om nakon iscrpne procjene kroničnosti i težine u skladu s DSM ili ICD smjernicama i to samo kad se liječenje metilfenidatom pokaže neučinkovitim. Tijekom liječenja potrebno je provoditi redovite procjene u vezi potrebe liječenja (vidjeti u nastavku) te moguće pojave prekomjerne uporabe, ovisnosti ili diverzije.

Ukupno gledano, Povjerenstvo je smatralo da su predložene mjere minimizacije rizika kako bi se smanjio rizik od zlorabe odgovarajuće. Plan upravljanja za lijek uključuje edukacijske materijale za propisivače i za bolesnike/njegovatelje kao i ispitivanja iskorištavanja lijeka koje je prošireno kako bi se prikupile informacije koje su specifične za zlorabu i pogrešnu uporabu. Sve te mjere uzete skupa s postojećim državnim zakonima koji se tiču proizvodnje, distribucije i propisivanja kontroliranih lijekova smatraju se mjerama upravljanja rizikom.

CHMP je uzeo u obzir da je predloženi RMP u skladu s postojećim planovima upravljanja rizika za druge stimulanse (metilfenidat i lizdeksamfetamin) kao i činjenicu da su lijekovi koji sadrže deksamfetamin dostupni u EU-u tijekom nekoliko desetljeća bez plana upravljanja rizicima. Stoga se očekuje da će uvođenje lijeka deksamfetamina uz plan upravljanja rizicima pružiti značajno poboljšanje prikupljanjem informacija o uporabi lijeka u stvarnom okruženju kao i uvođenje mjera minimizacije rizika koje nisu trenutno aktualne.

Razlozi za pozitivno mišljenje, promjene u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku te uvjete za odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da,

- Povjerenstvo je razmatralo notifikaciju o procjeni koju je zatražilo Ujedinjeno Kraljevstvo u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Nizozemska je smatrala da izdavanje odobrenja za lijek sadrži potencijalni ozbiljan rizik za javno zdravlje.
- Povjerenstvo je pregledalo sve podatke koje je predao podnositelj zahtjeva kao potporu djelotvornosti deksamfetamina u drugoj liniji liječenja ADHD-a i prijedloge za smanjivanje rizika od pogrešne uporabe i diverzije.
- Povjerenstvo je smatralo da deksamfetamin ima mehanizam djelovanja različit od metilfenidata i da dostupni podaci podržavaju djelotvornost deksamfetamina u liječenju ADHD-a.
- Povjerenstvo je također smatralo da su predložene mjere minimizacije rizika odgovarajuće za smanjivanje rizika od pogrešne uporabe i diverzije. Također se traži ispitivanje iskorištavanja lijeka za praćenje uporabe propisanog deksamfetamina u Europskoj uniji uporabom višestrukih izvora podataka. Nadalje, Povjerenstvo je zahtijevalo provođenje PASS-a kako bi se procijenio dugoročni profil sigurnosti deksamfetamina u djece s ADHD-om s posebnim naglaskom na ciljna, ključna pitanja poput kardiovaskularnih događaja, rasta i psihijatrijskih nuspojava.

Stoga je CHMP smatrao da je omjer koristi/rizika lijeka Dexamed i pridruženih naziva povoljan. CHMP je izdao pozitivno mišljenje koje preporučuje davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje je Sažetak opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku dan u Dodatku III. mišljenja CHMP-a te uvjete za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Dodatku IV. Mišljenja CHMP-a za Dexamed i pridružene nazive (pogledajte Dodatak I.).