

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere favorevole presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Dexamed (vedere Allegato I)

La desamfetamina, (2S)-1-fenilpropan-2-ammina, è lo stereoisomero destrogiro dell'amfetamina. Si tratta di uno stimolante del sistema nervoso centrale, più potente della miscela racemica. Le amfetamine aumentano i livelli di catecolamina del vallo sinaptico bloccando il riassorbimento di noradrenalina e dopamina da parte dei neuroni presinaptici, favorendo il rilascio di dopamina e noradrenalina da parte dei neuroni dopaminergici e possibilmente inibendo le monoammino ossidasi. Esistono anche prove che le amfetamine aumentano il rilascio e il ricambio della serotonina.

La desamfetamina è attualmente usata per il trattamento della narcolessia e del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in diversi Paesi dell'UE, compreso lo Stato membro di riferimento (RMS) di questa procedura. Il meccanismo di azione della desamfetamina nell'ADHD non è totalmente chiaro, ma la sua efficacia nel trattamento di tale affezione non è stata messa in discussione nel corso di questa procedura. Durante la procedura del gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) è stato concordato che l'efficacia della desamfetamina nell'ADHD non è inferiore rispetto a quella di altri stimolanti.

Tuttavia sono stati percepiti rischi di diversione e abuso associati a questo farmaco. Pertanto, come misura di mitigazione tale rischio, il richiedente ha proposto di riclassificare la desamfetamina a trattamento di seconda linea nell'ADHD e per bambini e adolescenti di età compresa tra sei e 17 anni, nel caso in cui non si siano raggiunti risultati adeguati con altre opzioni farmacologiche e di trattamento non-medico.

Inoltre il richiedente ha proposto che si intraprenda uno studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS) per il monitoraggio delle segnalazioni di abuso e/o di sovradosaggio e uno studio non interventistico sulla sicurezza successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio (PASS), per monitorare gli eventi avversi cruciali. Inoltre ai medici e ai pazienti verrebbe fornito materiale formativo, comprensivo di informazioni sulle liste di controllo, in linea con quello degli altri farmaci per l'ADHD.

Durante la discussione finale del CMDh, sono state due le questioni principali riguardo alle quali gli Stati membri non sono riusciti a raggiungere un accordo. È stato chiesto pertanto al CHMP di considerare:

- se la riclassificazione del prodotto a trattamento di seconda linea e le misure proposte dal piano di gestione del rischio siano sufficienti ad attenuare i timori correlati al potenziale di uso improprio e diversione percepito;
- se esistano sufficienti prove scientifiche e cliniche a sostegno dell'uso del prodotto come trattamento di seconda linea nell'ADHD.

Efficacia del trattamento di seconda linea nell'ADHD

La presente domanda avente per oggetto l'utilizzo di Dexamed come trattamento di seconda linea nell'ADHD è una domanda bibliografica (medicinale di impiego ben noto). Pertanto, la valutazione dell'efficacia si basa su un'intensa ricerca bibliografica, oltre che sulle attuali linee guida europee in materia di trattamento. Ciò è accettabile poiché nelle domande relative a medicinali di impiego ben noto non è necessario che i richiedenti forniscano risultati di test pre-clinici e di sperimentazioni cliniche, essendo questi sostituiti dall'appropriata letteratura scientifica.

Gli studi clinici evidenziano che esistono pazienti ADHD che rispondono al metilfenidato e non alla desamfetamina e viceversa. Lo studio di Elia et al. (1991) ha concluso che sussiste la necessità di provare entrambi gli stimolanti a causa della variabilità individuale della risposta. La ragione delle divergenze nelle risposte può risiedere nei differenti meccanismi di azione farmacologici. Il metilfenidato si lega in modo reversibile alla proteina trasportatrice presinaptica con conseguente inibizione del riassorbimento delle catecolamine nel neurone presinaptico (Volkow et al., 2002), aumenta il rilascio della dopamina dalle vescicole citoplasmatiche presinaptiche di deposito e blocca il riassorbimento della dopamina nelle vescicole citoplasmatiche neuronali di deposito, rendendo la dopamina più disponibile nel citoplasma presinaptico per il rilascio nel vallo sinaptico (Sulzer et al., 2005).

Nello studio di Elia et al., circa il 30 % dei partecipanti non ha risposto a un trattamento ma solo il 4 % non ha risposto a entrambi i trattamenti. Anche se non esiste alcuna informazione in merito alla sequenza dei trattamenti, principalmente a causa del disegno di tipo cross-over, i risultati sono convincenti. In questo studio sussistono, tuttavia, problemi metodologici. Il numero di pazienti era ridotto e il significato statistico dei risultati è incerto. Inoltre si tratta di uno studio indipendente pubblicato nel 1991 che preclude la valutazione dei dati originali. Pertanto il CHMP ha ritenuto che questa pubblicazione possa essere tenuta in conto per i relativi dati a sostegno dell'efficacia, ma che non costituisca prova conclusiva.

Questi dati sono supportati anche dallo studio di Arnold et al. (1978). In modo più significativo, la revisione comparativa di Arnold LE (2000) ha analizzato sei studi non duplicativi, in base ai quali è stata calcolata una percentuale di risposta del 66 % per la desamfetamina solfato e del 56 % per il metilfenidato; inoltre, si è ottenuta una risposta agli stimolanti dell'85 % quando sono stati provati entrambi. L'autore conclude che i profili di risposta dei singoli pazienti non sono congruenti e che l'assenza di risposta o gli effetti indesiderati intollerabili osservati con l'uso di uno stimolante non precludono una buona risposta all'altro. Anche se la revisione ha limiti metodologici, le conclusioni raggiunte sono basate su prove rilevanti. Questa pubblicazione include anche una revisione completa dei dati farmacodinamici preclinici dei due composti che può contribuire a spiegare la variabilità di risposta osservata. Essa conclude che il metilfenidato è più selettivo per il trasportatore della dopamina, mentre la desamfetamina espleta anche diverse altre azioni, tra cui un'azione diretta sui recettori e la modulazione di altri processi di riassorbimento della dopamina, oltre ad avere un effetto su altre catecolamine.

Ramtvedt et al. (2013) hanno riportato che, in uno studio clinico cross-over su 36 bambini con diagnosi di ADHD (secondo le linee guida diagnostiche della Norvegia), a ciascuno dei quali erano stati somministrati, in sequenza, metilfenidato, desamfetamina e placebo per 2 settimane, desamfetamina e metilfenidato hanno restituito una risposta favorevole in 26 bambini (72 %), ma non sempre nello stesso bambino. Tuttavia, il numero di soggetti che hanno risposto è aumentato a 33 (92 %) dopo che sono stati provati entrambi gli stimolanti. Risulta difficile valutare dalla sola pubblicazione il significato delle dimensioni di effetto suggerite, sulla cui base è stato valutato il livello di risposta; tuttavia, nonostante qualche aspetto non chiaro riguardo alla metodologia, si precisa che le conclusioni sono in linea con quelle dello studio di Elia et al.

Inoltre, almeno sette linee guida basate sulle prove di efficacia per il trattamento farmacologico dell'ADHD raccomandano la desamfetamina come terapia di prima linea; altre danno un'esplicita raccomandazione favorevole quale opzione terapeutica nell'ADHD (Seixas et al., 2012). È stato osservato che tutte le linee guida menzionate in questo articolo provengono da Paesi dove la desamfetamina è già stata immessa sul mercato per il trattamento dell'ADHD.

Infine è stato osservato che la lisdesamfetamina è un profarmaco inattivo che viene assorbito nel flusso sanguigno dove viene gradualmente convertito in desamfetamina. La lisdesamfetamina è stata

recentemente approvata in alcuni Stati membri come parte di un programma di trattamento completo per l'ADHD in bambini a partire dai sei anni di età, quando la risposta al precedente trattamento con metilfenidato è considerata clinicamente inadeguata. La lisdесamfetamina e la desamfetamina possono essere considerate farmacodinamicamente identiche, pertanto rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio per la desamfetamina, come trattamento di seconda linea nell'ADHD, sarebbe coerente con la recente approvazione della lisdесamfetamina per l'uso nella stessa popolazione.

In considerazione di tutti i dati disponibili, il comitato ha ritenuto che esistano prove sufficienti per concludere che i soggetti nei quali non vi è risposta al metilfenidato possono trarre benefici dalla desamfetamina. Le due sostanze hanno efficacia simile nell'ADHD ma differenti meccanismi d'azione. Il metilfenidato è più selettivo per il trasportatore della dopamina, mentre la desamfetamina espleta anche diverse altre azioni, tra cui un'azione diretta sui recettori e la modulazione di altri processi di riassorbimento della dopamina, oltre ad avere un effetto su altre catecolamine. Anche se nessuno studio può essere considerato come una dimostrazione cardine, le pubblicazioni inviate assieme alla domanda, comprendenti non solo gli studi pubblicati ma anche le linee guida terapeutiche e i libri di testo, possono supportare l'efficacia del trattamento di seconda linea nell'ADHD.

Rischio di abuso e dipendenza

Durante la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Dexamed, il potenziale di abuso e dipendenza da desamfetamina ha destato preoccupazioni. Lo Stato membro che ha sollevato obiezioni ha ritenuto che, sulla base della farmacodinamica e della farmacocinetica della desamfetamina, il rischio potenziale di dipendenza e abuso associato a questo prodotto è maggiore rispetto a quello di altre opzioni terapeutiche per l'ADHD.

È stato infatti convenuto che gli stimolanti, inclusa la desamfetamina, hanno un potenziale di uso improprio, diversione e dipendenza. Tuttavia non viene messa in discussione l'efficacia della desamfetamina nel trattamento dell'ADHD. Nella presente domanda, l'uso della desamfetamina come trattamento di seconda linea nell'ADHD è una misura introdotta per attenuare questi timori. Le indicazioni includono anche una dichiarazione che precisa come il trattamento debba essere avviato e periodicamente valutato da un medico specialista esperto in salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza, dopo una valutazione esaustiva che abbia portato alla diagnosi di ADHD. Queste e le altre misure di cui al piano di gestione del rischio sono state proposte per garantire che la desamfetamina sia resa disponibile esclusivamente ai pazienti che ne abbiano effettiva necessità e che possano trarne vantaggio, attenuando pertanto il rischio di uso improprio e diversione.

Riguardo al rischio di abuso e diversione all'interno della popolazione ADHD, una revisione meta-analitica di Lee et al. (2011) ha concluso che i pazienti ADHD sono a rischio considerevolmente maggiore di abuso della sostanza rispetto alla popolazione in generale (della stessa età). Gli autori di altre pubblicazioni sembrano avere concluso che il trattamento dell'ADHD con stimolanti nell'infanzia è associato alla riduzione del rischio di disturbi da uso di sostanze successivamente nel corso della vita (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). Tuttavia una meta-analisi più recente di Humphreys et al. (2013) ha studiato sia i rapporti pubblicati sia quelli non pubblicati, per un totale di 15 studi differenti, concludendo che il trattamento efficace dell'ADHD, con l'uso consueto di metilfenidato, non sembra avere ripercussioni associate all'abuso di sostanze successivamente nel corso della vita. Questa meta-analisi ha identificato un certo numero di questioni chiave che possono spiegare le differenze negli esiti degli studi; inoltre, gli autori hanno notato che, pur basandosi sullo studio di Wilens et al. (2003), il numero di studi presi in considerazione è ancora relativamente modesto. Pertanto non è attualmente chiaro se il trattamento di pazienti ADHD con stimolanti incida sul rischio che questi soffrano di "disturbi da abuso di sostanze" successivamente nel corso della vita, ma le prove sembrano indicare

che il rischio nella popolazione ADHD trattata con stimolante non sia maggiore di quello riscontrato nella popolazione ADHD non trattata.

Durante la procedura il titolare per l'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) ha condotto un'ulteriore ricerca a livello della letteratura, online, nelle banche dati delle autorità sanitarie europee e dell'OMS nonché nella sua personale banca dati contenente informazioni sulla sicurezza. Sebbene sia riconosciuto che l'uso improprio, l'abuso, la dipendenza e la diversione sono eventi non sempre riferiti ai medici prescrittori, la ricerca ha individuato una percentuale molto bassa di eventi nei Paesi dove la desamfetamina è disponibile sul mercato per il trattamento dell'ADHD.

È stato osservato che l'età può essere un fattore dominante nel disturbo da uso di sostanze. Le esperienze con le droghe ricreative generalmente iniziano nell'adolescenza, mentre il trattamento dell'ADHD può iniziare in età più precoce. Inoltre ai pazienti ADHD vengono prescritti stimolanti dopo l'accertamento della diagnosi di ADHD, diversamente dai casi in cui vi è una ricerca intenzionale di sostanze stimolanti. È accertato che possono svilupparsi abuso e dipendenza, tuttavia sembra esistere una differenza tra la popolazione che abusa di stimolanti e la popolazione ADHD in generale. Gli esperti consultati hanno indicato che la somministrazione dei prodotti secondo l'uso previsto riduce le probabilità di indurre euforia nei bambini affetti da ADHD. Secondo il parere degli esperti esistono al momento scarse prove che suggeriscono un'associazione tra la desamfetamina e un maggior rischio di dipendenza nella popolazione affetta da ADHD trattata rispetto a quella non affetta da ADHD.

Inoltre è atteso che i trattamenti ad azione rapida abbiano dei vantaggi rispetto ai trattamenti a effetto prolungato. Infatti è meno probabile che i trattamenti ad azione rapida influenzino i profili del sonno e l'appetito rispetto ai prodotti ad effetto prolungato. Quando è necessaria una fase iniziale di titolazione, per determinare i livelli di dosaggio corretti, con le forme a rilascio immediato è anche più facile giungere a un'ottimizzazione del trattamento.

Il comitato ha anche notato che i prodotti contenenti desamfetamina sono disponibili nell'UE da diversi anni senza un piano di gestione del rischio e pertanto è atteso che l'introduzione di un prodotto a base di desamfetamina, con un piano di gestione del rischio, rappresenti un significativo miglioramento per i pazienti.

Rischi associati all'uso a lungo termine

Riguardo agli altri potenziali rischi associati all'uso a lungo termine della desamfetamina, come la possibile compromissione dello sviluppo neuro-cognitivo e il rischio di miocardiopatia, non esiste alcuna prova clinica a favore di un'eventuale influenza negativa sullo sviluppo neuro-cognitivo a seguito del trattamento a lungo termine. Si è osservato tuttavia che, nel complesso, sono davvero pochi i dati disponibili nella pratica clinica a sostegno di tale tesi. Il rischio identificato di miocardiopatia è principalmente associato all'uso cronico, in particolare ad alti dosaggi. Il gruppo di esperti riconosce questo rischio ma ne considera bassa la frequenza. È stato notato che può verificarsi un aumento della pressione cardiaca o tachicardia. Oltre alle misure specifiche nel piano di gestione del rischio, il comitato ha raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca per minimizzare tali rischi.

Tenendo conto di tutti i dati disponibili, il comitato ha accettato che la desamfetamina abbia un potenziale di uso improprio, di diversione e anche di dipendenza. Tuttavia, ha anche ritenuto che le misure di minimizzazione del rischio proposte siano adeguate alla riduzione dello stesso. L'indicazione è stata limitata a trattamento di seconda linea e il piano di gestione del rischio per il prodotto include materiale formativo sia per i medici prescrittori sia per i pazienti/per il personale che presta assistenza, oltre a uno studio sull'utilizzazione del medicinale che è stato ampliato al fine di raccogliere informazioni in modo specifico su abuso e uso improprio. Si ritiene che tutte queste misure, insieme

alle leggi nazionali esistenti in merito a produzione, distribuzione e prescrizione dei farmaci controllati, siano atte a compensare il rischio.

Piano di gestione del rischio

Le misure di minimizzazione del rischio proposte sono una combinazione di attività di routine (inclusione di avvertenze nelle informazioni sul prodotto) e dei seguenti materiali e strumenti formativi:

- una guida alla prescrizione per il medico comprensiva di direttive per la diagnosi secondo le linee guida DSM/ICD e per il riconoscimento e l'esclusione dei pazienti con un'anamnesi di abuso, uso improprio, diversione e dipendenza;
- liste di controllo per il monitoraggio della pressione, della frequenza cardiaca, della crescita (peso, altezza, appetito) ed esordio di psicosi nella fase di pre-screening e in corso di trattamento.

Durante la valutazione della domanda a livello dello Stato membro è stata richiesta la consulenza del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) in merito al piano di gestione del rischio e il richiedente ha concordato con la raccomandazione di:

- intraprendere uno studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS) per monitorare l'uso in seguito a prescrizione della desamfetamina nell'Unione europea attingendo a diverse fonti di dati. Inoltre, tale DUS dovrà essere ampliato in modo da ottenere segnalazioni spontanee di abuso, uso improprio, diversione e dipendenza in bambini con ADHD da centri tossicologici, centri di monitoraggio dei farmaci, altre banche dati, informazioni pubblicamente disponibili in letteratura e online;
- condurre un PASS per valutare il profilo di sicurezza a lungo termine della desamfetamina in bambini con ADHD, mirato in modo specifico ad affrontare questioni chiave come gli eventi cardiovascolari, la crescita e gli eventi avversi di natura psichiatrica. Questo studio retrospettivo (su nuovi utilizzatori) confronterà anche il rischio relativo tra desamfetamina e altri stimolanti nella popolazione dei pazienti.

Il CHMP ha raccomandato inoltre che il piano di gestione del rischio venga ulteriormente aggiornato (vedere allegato IV).

Durante la procedura di deferimento, il CHMP ha raccomandato di apportare variazioni alle informazioni sul prodotto correlate alla sicurezza:

- modifica del paragrafo 4.1 al fine di notificare che *il trattamento deve essere condotto sotto la supervisione di uno specialista in disturbi comportamentali dell'infanzia e/o dell'adolescenza e che la desamfetamina non è indicata in tutti i bambini con ADHD; la decisione di usare la desamfetamina deve essere basata su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi del bambino, in relazione all'età del bambino stesso e del potenziale di abuso, uso improprio o diversione;*
- introduzione di una dichiarazione nel paragrafo 4.4 su "Abuso, uso improprio e diversione" che riferisce come il rischio sia generalmente maggiore con stimolanti ad azione breve rispetto a quanto avviene con i corrispondenti prodotti a effetto prolungato;
- introduzione di una dichiarazione nel paragrafo 4.8 in merito a segnalazioni di reazioni avverse sospette.

I paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto sono stati aggiornati di conseguenza.

Il CHMP, dopo aver considerato i dati presentati nella domanda, è del parere che le attività di gestione del rischio sopra elencate siano necessarie per l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Rapporto rischi/benefici

Dopo aver considerato i dati presentati dal richiedente, il CHMP ha ritenuto che esistessero prove sufficienti per concludere che i soggetti i quali non rispondono al metilfenidato possano trarre benefici dalla desamfetamina. I dati clinici disponibili, considerati insieme alle linee guida cliniche e al fatto che il meccanismo di azione è diverso rispetto a quello di altre opzioni terapeutiche, depongono a favore dell'efficacia della desamfetamina come trattamento di seconda linea dell'ADHD.

È stato riconosciuto il potenziale di uso improprio, di diversione e anche di dipendenza della desamfetamina, il cui uso esclusivamente come trattamento di seconda linea, nonostante la comprovata efficacia, è una misura introdotta allo scopo di attenuare tali timori. Le indicazioni includono anche una dichiarazione che sottolinea come la desamfetamina debba essere prescritta esclusivamente da uno specialista nel caso in cui l'ADHD sia stata diagnosticata al paziente dopo una valutazione esaustiva della cronicità e gravità di tale affezione secondo le guide DSM o ICD e solo quando il trattamento con metilfenidato si sia rivelato inefficace. Durante i trattamenti devono essere effettuate periodiche valutazioni riguardo alla necessità del trattamento (vedere nel seguito) e al possibile verificarsi di abuso, dipendenza o diversione.

Nel complesso, il comitato ha ritenuto che le misure di minimizzazione del rischio proposte per mitigare il rischio di abuso fossero appropriate. Il piano di gestione del rischio per il prodotto include materiale formativo sia per i medici prescrittori sia per i pazienti/per il personale che presta assistenza, come anche uno studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS) che è stato ampliato al fine di raccogliere informazioni in modo specifico su abuso e uso improprio. Si ritiene che tutte queste misure, insieme alle leggi nazionali esistenti in merito a produzione, distribuzione e prescrizione dei farmaci controllati, siano atte a compensare il rischio.

Il CHMP prende nota del fatto che l'RMP è in linea con i piani di gestione del rischio esistenti per altri stimolanti (metilfenidato e lisdessamfetamina) nonché del fatto che i prodotti contenenti desamfetamina sono disponibili nell'UE da molti decenni senza un piano di gestione del rischio. Pertanto è atteso che l'introduzione di un prodotto contenente desamfetamina con un piano di gestione del rischio comporti un significativo miglioramento attraverso la raccolta di informazioni in merito all'uso del prodotto in scenari di vita reale, come anche attraverso l'introduzione di misure di minimizzazione del rischio che al momento non sono in atto.

Motivi del parere positivo, delle modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo e delle condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Premesso che

- il comitato ha preso in considerazione la notifica di deferimento avviata dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. I Paesi Bassi hanno ritenuto che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisca un grave rischio potenziale per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati presentati dal richiedente a sostegno dell'efficacia della desamfetamina come trattamento di seconda linea nell'ADHD e le proposte per attenuare il rischio di abuso e diversione;
- il comitato è del parere che la desamfetamina abbia un meccanismo di azione differente da quello del metilfenidato e che i dati disponibili confermino l'efficacia della desamfetamina nel trattamento dell'ADHD;
- il comitato è anche del parere che le misure di minimizzazione del rischio proposte siano adeguate ad attenuare i rischi di uso improprio e diversione. È stato anche richiesto uno studio sull'utilizzazione del medicinale per monitorare l'uso della desamfetamina prescritta in Europa attingendo a diverse fonti di dati. Inoltre, il comitato ha richiesto che fosse condotto un PASS per valutare il profilo di sicurezza a lungo termine della desamfetamina nei bambini con ADHD, mirato in modo specifico ad affrontare questioni chiave come gli eventi cardiovascolari, la crescita e gli eventi avversi di natura psichiatrica.

Pertanto, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di Dexamed e denominazioni associate debba essere considerato favorevole. Il CHMP ha emesso un parere positivo raccomandando il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo sono conformi a quanto stabilito nell'Allegato III del parere del CHMP e alle condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui all'Allegato IV del parere del CHMP per Dexamed e denominazioni associate (vedere Allegato I).