

Bijlage II

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies,
gepresenteerd door het Europees Geneesmiddelenbureau***

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Dexamed (zie bijlage 1)

Dexamfetamine, (2S)-1-fenylpropaan-2-amine, is de rechtsdraaiende stereo-isomeer van amfetamine. Het is een stimulator van het centrale zenuwstelsel die sterker is dan het racemisch mengsel. Amfetaminen verhogen de catecholaminespiegels in de synaptische spleet door blokkade van de heropname van noradrenaline en dopamine door de presynaptische neuronen, door afgifte van dopamine en noradrenaline uit dopaminerge neuronen en mogelijk door remming van monoamineoxidase. Er zijn ook aanwijzingen dat amfetaminen de afgifte en het herstel van serotonine verhogen.

Dexamfetamine wordt gebruikt voor de behandeling van narcolepsie en ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) in verscheidene EU-lidstaten, waaronder de rapporterende lidstaat in deze procedure. Het werkingsmechanisme van dexamfetamine bij ADHD is niet geheel duidelijk, maar de effectiviteit van het middel bij ADHD is tijdens deze procedure niet in discussie geweest. Tijdens de CMDh-procedure (procedure van wederzijdse erkenning) werd men het erover eens dat de werkzaamheid van dexamfetamine bij ADHD op geen enkele manier inferieur is aan die van de andere stimulantia.

Aan het gebruik van dexamfetamine zijn echter wel risico's verbonden, met name op het gebied van recreatief gebruik en misbruik. Om dit risico te beperken heeft de aanvrager voorgesteld om de status van dexamfetamine te wijzigen naar tweedelijngeneesmiddel voor ADHD-patiënten van 6 tot 17 jaar, te gebruiken als andere, al dan niet medicamenteuze behandelwijzen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd.

Daarnaast heeft de aanvrager voorgesteld om een DUS-onderzoek (drug utilisation study) te verrichten naar misbruik en/of overdosering en een niet-interventioneel, postautorisatie veiligheidsonderzoek (PASS) naar de belangrijkste bijwerkingen. Verder stelt de aanvrager voor om voorlichtingsmateriaal en checklists te ontwikkelen voor artsen en patiënten, in lijn met de materialen die voor andere ADHD-middelen beschikbaar zijn.

Bij de CMDh-eindbespreking waren er nog twee belangrijke punten waarover de lidstaten geen overeenstemming konden bereiken. Daarom werd het CHMP gevraagd om te beoordelen:

- of wijziging van de status van dexamfetamine naar tweedelijngeneesmiddel en de voorgestelde risicobeheermaatregelen (RMP) voldoende zijn om de bezorgdheid over misbruik en recreatief gebruik weg te nemen.
- of er voldoende wetenschappelijke en klinische onderzoeksgegevens zijn die het gebruik van dexamfetamine als tweedelijngeneesmiddel voor ADHD ondersteunen.

Werkzaamheid als tweedelijngeneesmiddel voor ADHD

De huidige aanvraag voor Dexamed als tweedelijngeneesmiddel voor ADHD is een bibliografische aanvraag op grond van langdurig, erkend gebruik. Het onderzoek naar de werkzaamheid is gebaseerd op intensief literatuuronderzoek maar ook op de huidige Europese richtlijnen voor behandeling. Dit is aanvaardbaar omdat er bij aanvragen op grond van langdurig en erkend gebruik geen resultaten van preklinisch en klinisch onderzoek nodig zijn; deze worden vervangen door relevante wetenschappelijke literatuur.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat sommige ADHD-patiënten gunstig reageren op methylfenidaat en niet op dexamfetamine en omgekeerd. Uit het onderzoek door Elia et al. (1991) bleek dat het nodig is om beide stimulantia te proberen omdat de respons per individu verschilt. De verschillen in respons kunnen veroorzaakt worden door verschillen in de farmacologische werkingsmechanismen. Methylfenidaat bindt zich reversibel aan het presynaptische transportereiwit en remt de heropname van catecholaminen in het presynaptische neuron (Volkow et al., 2002), stimuleert de afgifte van dopamine uit de opslagblaasjes in het presynaptisch cytoplasma en blokkeert de opname van dopamine in de opslagblaasjes van het neuronale cytoplasma, waardoor meer dopamine beschikbaar komt in het presynaptisch cytoplasma voor afgifte in de synaptische spleet (Sulzer et al., 2005).

In het onderzoek van Elia et al. reageerde 30% van de deelnemers niet op één van de middelen, maar slechts 4% reageerde op geen van beide. Hoewel er geen informatie beschikbaar is over de volgorde van de behandelingen, wat vooral toe te schrijven is aan de cross-over studieopzet, zijn de resultaten van dit onderzoek overtuigend. Er zijn echter ook methodologische twijfels over dit onderzoek. Het aantal patiënten was klein en de statistische significantie van de bevindingen is onzeker. Verder werd dit onafhankelijke onderzoek gepubliceerd in 1991, waardoor beoordeling van de oorspronkelijke gegevens niet mogelijk is. Het CHMP was daarom van mening dat de onderzoeksgegevens wel beschouwd kunnen worden als ondersteuning van de werkzaamheid, maar dat zij geen afdoende bewijs leveren.

De gegevens worden verder ondersteund door het onderzoek van Arnold et al. (1978). In het vergelijkend onderzoek van Arnold LE (2000) werden zes niet-duplicatieve studies geanalyseerd; het responspercentage voor dexamfetaminesulfaat was 66%, voor methylfenidaat 56% en voor stimulantia 85% als beide middelen geprobeerd werden. De auteur concludeert dat de individuele responsprofielen niet congruent zijn en dat non-respons of onaanvaardbare bijwerkingen met het ene middel een gunstige respons op het andere middel niet bij voorbaat uitsluiten. Hoewel het onderzoek methodologische beperkingen heeft, zijn de conclusies gebaseerd op relevante bewijsvoering. Deze publicatie omvat ook een uitgebreid overzicht over de preklinische farmacodynamie van de twee stoffen, die kan bijdragen aan de verklaring van de waargenomen verschillen in respons. De conclusie is, dat methylfenidaat selectiever is voor de dopaminetransporter en dat dexamfetamine daarnaast een aantal andere werkingsmechanismen heeft, waaronder directe werking op de receptoren, regulering van andere vormen van dopamine-opname en een effect op andere catecholaminen.

In een klinisch cross-over onderzoek (Ramtvedt et al., 2013) met 36 kinderen bij wie volgens de Noorse diagnostische richtlijnen ADHD was vastgesteld, kregen alle kinderen twee weken lang achtereenvolgens methylfenidaat, dexamfetamine en placebo. Dexamfetamine en methylfenidaat leidden beide tot een gunstige respons bij 26 kinderen (72%), maar niet altijd bij het zelfde kind. Het aantal responders nam echter toe tot 33 (92%) nadat beide middelen geprobeerd waren. Uit de publicatie alleen is het moeilijk om het belang van de gesuggereerde effectgrootte te beoordelen op grond waarvan het responspercentage werd bepaald. Ondanks het gebrek aan duidelijkheid over de onderzoeksmethoden werd echter opgemerkt dat de conclusies in lijn zijn met die van het onderzoek van Elia et al.

Daarnaast wordt in ten minste zeven op wetenschappelijke feiten gebaseerde richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van ADHD dexamfetamine aangeraden als eerstelijnsbehandeling; andere geven een expliciet gunstige aanbeveling voor het gebruik van dexamfetamine als therapeutische keuzemogelijkheid bij ADHD (Seixas et al., 2012). Opgemerkt wordt dat alle in dit artikel genoemde richtlijnen afkomstig zijn uit landen waar dexamfetamine al voor behandeling van ADHD op de markt is.

Ten slotte wordt opgemerkt dat lisdexamfetamine een inactieve voorloper is, die opgenomen wordt in het bloed waar het geleidelijk wordt omgezet in dexamfetamine. Lisdexamfetamine werd kort geleden in een aantal lidstaten goedgekeurd als onderdeel van een uitvoerig programma voor ADHD bij kinderen van 6 jaar en ouder van wie de respons op eerder gebruikt methylfenidaat klinisch onvoldoende was. Lisdexamfetamine en dexamfetamine kunnen worden beschouwd als farmacodynamisch identiek en daarom is de toekenning van een handelsvergunning voor dexamfetamine als tweedelijsbehandeling voor ADHD consistent met de recente goedkeuring van lisdexamfetamine voor gebruik in de zelfde populatie.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens, was het Comité van mening dat er voldoende gegevens zijn om vast te stellen dat niet-responders op methylfenidaat wel een gunstige respons kunnen hebben op dexamfetamine. De werkzaamheid van de twee stoffen bij ADHD is gelijk, maar zij hebben verschillende werkingsmechanismen. Methylfenidaat is selectiever voor de dopaminetransporter maar dexamfetamine heeft daarnaast een aantal andere werkingsmechanismen, waaronder directe werking op de receptoren, regulering van andere vormen van dopamine-opname en een effect op andere catecholaminen. Hoewel geen enkel onderzoek kan worden beschouwd als sluitend en afdoende bewijzend, zijn de bijgevoegde publicaties, waaronder niet alleen gepubliceerd onderzoek maar ook therapeutische richtlijnen en handboeken, ondersteunend voor de werkzaamheid bij tweedelijsbehandeling van ADHD.

Risico's van misbruik en verslaving

Tijdens de beoordeling van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen van Dexamed werd bezorgdheid uitgesproken over de risico's van misbruik en verslaving. De betrokken lidstaat was van mening dat wegens de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van dexamfetamine het mogelijke risico van verslaving aan en misbruik van het middel hoger is dan het risico bij andere geneesmiddelen voor ADHD.

Stimulantia als dexamfetamine brengen inderdaad risico's met zich mee op het gebied van misbruik, recreatief gebruik en verslaving. De effectiviteit van dexamfetamine bij de behandeling van ADHD wordt echter niet in twijfel getrokken. De aanvraag voor wijziging van de status naar tweedelijsgeneesmiddel voor behandeling van ADHD is een maatregel die bedoeld is om deze bezorgdheid te temperen. De indicatie omvat ook een verklaring dat de behandeling ingesteld en gecontroleerd moet worden door een arts met ervaring op het gebied van geestelijke gezondheidszorg voor kinderen en jongeren, na een uitgebreid onderzoek dat heeft geleid tot de diagnose ADHD. Deze en andere maatregelen in het risicobeheerplan zijn voorgesteld om te garanderen dat dexamfetamine alleen ter beschikking wordt gesteld aan patiënten die het echt nodig hebben en er baat bij kunnen hebben, waardoor het risico van misbruik en recreatief gebruik verminderd wordt.

Wat betreft het risico van misbruik en recreatief gebruik binnen de ADHD-populatie, was de conclusie van een meta-analytisch onderzoek door Lee et al. (2011) dat ADHD-patiënten een aanzienlijk hogere kans hebben op drugsmisbruik dan personen van gelijke leeftijd uit de algemene bevolking. In andere publicaties lijken de auteurs tot de conclusie gekomen te zijn dat ADHD-behandeling met stimulantia op de kinderleeftijd de kans op drugsmisbruik op oudere leeftijd vermindert (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). In een recentere meta-analyse door Humphreys et al. (2013) werden zowel gepubliceerde als ongepubliceerde rapporten onderzocht op een totaal van 15 verschillende onderzoeken; de conclusie was, dat effectieve behandeling van ADHD met methylfenidaat geen invloed lijkt te hebben op drugsmisbruik op latere leeftijd. In deze meta-analyse kwamen enkele belangrijke punten aan het licht, die de verschillen in resultaten van de onderzoeken kunnen verklaren, maar de auteurs merkten op dat, voortbouwend op het onderzoek van Wilens et al. (2003) het aantal relevante onderzoeken nog relatief bescheiden is. Het blijft dus onduidelijk of behandeling van ADHD-patiënten met stimulantia het risico van drugsmisbruik op oudere leeftijd verandert, maar de gegevens lijken

erop te wijzen dat het risico in de ADHD-populatie die behandeld is met stimulantia niet hoger is dan in de niet-behandelde ADHD-populatie.

Tijdens de procedure is de handelsvergunninghouder verder gegaan met onderzoek in de literatuur, online, in databanken van Europese gezondheidsinstanties en de Wereldgezondheidsorganisatie en in de eigen veiligheidsgegevens. Hoewel onderkend wordt dat misbruik, recreatief gebruik en verslaving niet altijd door de voorschrijvende artsen gemeld worden, bleek uit het onderzoek dat de percentages bijzonder laag zijn in de landen waar dexamfetamine verkrijgbaar is voor ADHD.

Opgemerkt wordt, dat leeftijd een dominante factor kan zijn bij drugsgebruik. Experimenten met recreatief gebruik beginnen meestal tijdens de adolescentie, maar de behandeling van ADHD kan op jongere leeftijd beginnen. Bovendien krijgen ADHD-patiënten stimulantia voorgeschreven nadat de diagnose ADHD is gesteld; er is dus geen sprake van een doelbewuste keuze voor het gebruik van stimulerende middelen. Misbruik van en verslaving aan dexamfetamine kan voorkomen, maar er lijkt een verschil te bestaan tussen de populatie die stimulerende middelen misbruikt en de algemene ADHD-populatie. De geconsulteerde deskundigen benadrukten het feit dat ADHD bij kinderen minder euforie veroorzaakt als de producten volgens voorschrift gebruikt worden. De deskundigen waren van mening dat er weinig gegevens zijn die erop wijzen dat dexamfetamine gerelateerd is aan een hogere kans op verslaving bij de behandelde ADHD-populatie dan bij de populatie zonder ADHD.

Bovendien hebben kortwerkende geneesmiddelen waarschijnlijk bepaalde voordelen boven langwerkende middelen. Kortwerkende middelen zullen het slaappatroon en de eetlust minder beïnvloeden dan langwerkende. Met middelen voor directe afgifte zal de behandeling ook gemakkelijker geoptimaliseerd kunnen worden als er een initiële titratiefase nodig is om de juiste dosering vast te stellen.

Het Comité merkte verder op dat dexamfetamine-bevattende producten in de EU al jarenlang zonder risicobeheerplan verkrijgbaar zijn en daarom zal de introductie van dexamfetamine met een risicobeheerplan een significante verbetering voor de patiënten betekenen.

Risico's bij langdurig gebruik

Mogelijke andere risico's gerelateerd aan langdurig gebruik van dexamfetamine zijn verstoring van de neurocognitieve ontwikkeling en cardiomyopathie. Er zijn echter geen klinische onderzoeksgegevens die erop wijzen dat langdurig gebruik een negatieve invloed heeft op de neurocognitieve ontwikkeling. Hierbij moet worden aangetekend, dat er bijzonder weinig gegevens uit de klinische praktijk beschikbaar zijn om dit te onderbouwen. Het vastgestelde risico van cardiomyopathie houdt vooral verband met chronisch gebruik, vooral in hoge doseringen. De deskundigen onderkennen dit risico, maar zijn van mening dat de incidentie laag is. Verhoogde bloeddruk en tachycardie kunnen voorkomen. Het Comité adviseerde om, als aanvulling op de specifieke maatregelen uit het risicobeheerplan, pols en bloeddruk regelmatig te controleren om het risico van cardiomyopathie te verminderen.

Alle beschikbare gegevens overziend, erkende het Comité dat er een risico van misbruik, recreatief gebruik en ook verslaving verbonden is aan het gebruik van dexamfetamine. Het Comité was echter van mening dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen het risico van misbruik zullen beperken. De indicatie is beperkt tot de tweede lijn, het risicobeheerplan voor het product omvat voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvende artsen en patiënten/verzorgers en een onderzoek naar het gebruik van het geneesmiddel (DUS-onderzoek) wordt uitgebreid om specifieke informatie te verzamelen over misbruik en recreatief gebruik van het middel. Al deze maatregelen worden, samen met de bestaande nationale wetgeving over productie, verspreiding en voorschrijven van geneesmiddelen die onder speciaal toezicht staan, voldoende geacht om het risico te compenseren.

Risicobeheerplan

De voorgestelde risicobeperkende maatregelen zijn een combinatie van routinemaatregelen (toevoegen van waarschuwingen aan de productinformatie) en de volgende voorlichtingsmaterialen:

- een gids voor artsen voor het voorschrijven van dexamfetamine met aanwijzingen voor de diagnose volgens DSM/ICD-richtsnoeren en voor het herkennen en uitsluiten van patiënten met een anamnese van misbruik, recreatief gebruik en verslaving;
- checklists voor screening en doorlopende controle op bloeddruk, pols, groei (gewicht, lengte, eetlust) en het optreden van psychosen.

Tijdens de beoordeling van de aanvraag op lidstaatsniveau werd advies gevraagd aan het PRAC (Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking) over het risicobeheerplan en de aanvrager stemde in met de volgende aanbevelingen:

- Uitvoering van een DUS-onderzoek om het gebruik van voorgeschreven dexamfetamine in de Europese Unie te volgen aan de hand van verschillende gegevensbronnen. Het DUS-onderzoek zou daarnaast moeten worden uitgebreid met actieve verzameling van gegevens over misbruik, recreatief gebruik en verslaving bij kinderen met ADHD uit vergiftigingencentra, drugscontrolecentra, andere databanken, openbare informatie in de literatuur en online.
- Uitvoering van een postautorisatie-veiligheidsonderzoek (PASS) naar het veiligheidsprofiel van dexamfetamine op lange termijn bij kinderen met ADHD, vooral gericht op belangrijke punten als cardiovasculaire incidenten, groei en bijwerkingen op psychiatrisch gebied. In dit retrospectieve onderzoek (nieuwe gebruikers) kan ook een vergelijking gemaakt worden tussen dexamfetamine en andere stimulantia in de patiëntenpopulatie.

Daarnaast heeft het CHMP geadviseerd om het risicobeheerplan aan te passen aan de hand van recente informatie (zie bijlage IV).

Tijdens de verwijzingsprocedure adviseerde het CHMP tot wijziging van de productinformatie op het gebied van de veiligheid:

- Wijziging van rubriek 4.1 door toevoeging van de volgende adviezen: “De behandeling dient plaats te vinden onder supervisie van een specialist in gedragsstoornissen van kinderen en jongeren” en “Dexamfetamine is niet geïndiceerd voor alle kinderen met ADHD en de beslissing om dexamfetamine te gebruiken moet gebaseerd zijn op een zeer zorgvuldige afweging van de ernst en chroniciteit van de symptomen tegen de leeftijd van het kind en de kans op misbruik en recreatief gebruik”.
- Opname van een verklaring in rubriek 4.4 over “Misbruik en recreatief gebruik” waarin wordt gemeld dat het risico meestal groter is bij kortwerkende stimulantia dan bij langwerkende stoffen.
- Opname van een verklaring in rubriek 4.8 over het melden van vermoede bijwerkingen.

De relevante rubrieken van de productinformatie werden dienovereenkomstig aangepast.

Na beoordeling van alle gegevens die ingediend waren bij de aanvraag was het CHMP van mening dat de bovengenoemde maatregelen voor risicobeheer noodzakelijk zijn voor een veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel.

Algehele baten / risicoverhouding

Na bestudering van alle ingediende documentatie was het Comité van mening dat er voldoende gegevens zijn om vast te stellen dat niet-responders op methylfenidaat wel een gunstige respons kunnen hebben op dexamfetamine. De beschikbare klinische gegevens vormen, samen met de klinische richtlijnen en het feit dat het werkingsmechanisme verschilt van dat van andere geneesmiddelen voor ADHD, een ondersteuning van de werkzaamheid van dexamfetamine als tweedelijns geneesmiddel voor ADHD.

Het is bekend dat het gebruik van dexamfetamine gepaard gaat met een risico van misbruik, recreatief gebruik en ook verslaving. De aanvraag voor wijziging van de status naar tweedelijns geneesmiddel voor behandeling van ADHD is bedoeld om de bezorgdheid hierover weg te nemen. De indicatie omvat ook een verklaring dat het middel alleen door een specialist mag worden voorgeschreven als de diagnose ADHD gesteld is na uitgebreid onderzoek van de chroniciteit en ernst volgens de richtlijnen van DSM of ICD en alleen als gebleken is dat behandeling met methylfenidaat niet effectief is. Tijdens de behandeling dienen de noodzaak van de behandeling en het risico van overmatig gebruik, verslaving of recreatief gebruik regelmatig geëvalueerd te worden (zie hieronder).

Het Comité was van mening dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen het risico van misbruik zullen beperken. Het risicobeheerplan voor het product omvat voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvende artsen en patiënten/verzorgers en een DUS-onderzoek dat is uitgebreid voor het verzamelen van specifieke informatie over misbruik. Al deze maatregelen worden, samen met de bestaande nationale wetgeving over productie, verspreiding en voorschrijven van geneesmiddelen die onder speciaal toezicht staan, voldoende geacht om het risico te compenseren.

Het CHMP nam nota van het feit dat het voorgestelde risicobeheerplan in lijn is met de bestaande risicobeheerplannen voor andere stimulantia (methylfenidaat en lisdexamfetamine) en ook dat dexamfetamine-bevattende producten al vele decennia in de EU beschikbaar zijn zonder risicobeheerplan. Het CHMP verwacht dat de introductie van een dexamfetamine-bevattend product met een risicobeheerplan een significante verbetering zal betekenen, omdat er informatie verzameld wordt over het gebruik van het product in het dagelijks leven en omdat er risicobeperkende maatregelen ingevoerd worden die tot nu toe nog niet genomen werden.

Redenen voor het positieve advies, wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter en voorwaarden voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzingsprocedure voor Dexamed, gestart door het Verenigd Koninkrijk krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, in behandeling heeft genomen en Nederland van mening was dat het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen een potentieel ernstig risico betekent voor de volksgezondheid;
- het Comité alle door de aanvrager ingediende gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van dexamfetamine als tweedelijns geneesmiddel voor ADHD en de voorstellen voor beperking van het risico van misbruik en recreatief gebruik heeft bestudeerd;
- het Comité van mening is dat het werkingsmechanisme van dexamfetamine verschilt van dat van methylfenidaat en dat de werkzaamheid van dexamfetamine bij ADHD ondersteund wordt door de beschikbare gegevens;
- het Comité verder van mening was dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen geschikt zijn om het risico van misbruik en recreatief gebruik te beperken, een onderzoek naar het gebruik van het geneesmiddel (DUS) uitgevoerd wordt om het gebruik van voorgeschreven dexamfetamine in de Europese Unie te volgen aan de hand van verschillende gegevensbronnen, een postautorisatie veiligheidsonderzoek (PASS) uitgevoerd wordt naar het veiligheidsprofiel van dexamfetamine op lange termijn bij kinderen met ADHD, vooral gericht op belangrijke punten als cardiovasculaire incidenten, groei en bijwerkingen op psychiatrisch gebied,

was het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Dexamed en verwante namen gunstig is. Het CHMP heeft een positief advies uitgebracht en adviseert tot het verlenen van handelsvergunningen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn geformuleerd in Bijlage III van het CHMP-advies en de voorwaarden voor de handelsvergunningen in bijlage IV van het CHMP-advies voor Dexamed en verwante namen (zie bijlage I).