

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Dexamed (vezi Anexa I)

Dexamfetamina, (2S)-1-fenilpropan-2-amina, este stereoizomerul dextrogir al amfetaminei. Este un stimulent al sistemului nervos central mai puternic decât amestecul racemic. Amfetaminele măresc nivelurile de catecolamină din fanta sinaptică prin blocarea recaptării noradrenalinei și dopaminei de către neuronii presinaptici, prin eliberarea dopaminei și noradrenalinei din neuronii dopaminergici și prin posibila inhibare a monoamin-oxidazei. Nu există dovezi că amfetaminele măresc eliberarea și turnover-ul serotoninei.

În prezent, dexamfetamina se utilizează pentru tratarea narcolepsiei și a tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție (ADHD) în mai multe țări din Uniunea Europeană, inclusiv în statul membru de referință (SMR) din această procedură. Mecanismul de acțiune al acestui medicament în ADHD nu este pe deplin înțeles, însă în cadrul acestei proceduri nu a fost dezbătută eficacitatea sa în tratamentul ADHD. În cursul procedurii CMDh s-a ajuns la un acord cu privire la faptul că dexamfetamina are eficacitate în ADHD care nu este în niciun caz inferioară celei a altor medicamente stimulante.

Totuși, au fost percepute riscuri de deviere de la utilizarea preconizată și de consum abuziv asociate cu acest medicament. Prin urmare, solicitantul a propus, ca măsură de reducere a acestor riscuri, să limiteze utilizarea dexamfetaminei la tratamentul de linia a doua în ADHD și pentru copii și adolescenți cu vârste între 6 și 17 ani, în cazul în care alte opțiuni de tratament medical sau non-medical nu au dat rezultate adecvate.

În plus, solicitantul a propus să întreprindă un studiu privind utilizarea medicamentelor (SUM), pentru a monitoriza raportările de consum abuziv și/sau supradozaj, și un studiu de siguranță non-intervențional în perioada postautorizare (PASS), pentru a monitoriza evenimentele adverse principale. În plus, ar urma să fie puse la dispoziția medicilor și a pacienților materiale educaționale, inclusiv liste de verificare, care sunt conforme cu cele pentru celelalte medicamente pentru ADHD.

La ultima dezbatere a CMDh, au existat două probleme majore în privința cărora statele membre nu au putut ajunge la un acord. Prin urmare, s-a solicitat CHMP să analizeze:

- dacă limitarea utilizării produsului ca tratament de linia a doua și măsurile de reducere la minimum a riscurilor sunt suficiente pentru a îndepărta motivele de îngrijorare cu privire la potențialul perceput de utilizare incorectă și de deviere de la utilizarea preconizată;
- dacă există suficiente dovezi științifice și clinice care să susțină utilizarea produsului ca tratament de linia a doua pentru ADHD.

Eficacitatea în tratamentul ADHD de linia a doua

Cererea curentă pentru Dexamed ca tratament pentru ADHD de linia a doua este o cerere bibliografică (utilizare bine stabilită). Prin urmare, evaluarea eficacității se bazează pe o examinare intensivă a literaturii de specialitate, precum și pe ghidurile europene de tratament actuale. Acest lucru este acceptabil deoarece în cazul cererilor pentru utilizare bine stabilită nu este necesar ca solicitanții să furnizeze rezultate ale testelor preclinice și ale studiilor clinice, acestea urmând a fi înlocuite de literatura științifică de specialitate corespunzătoare.

Studiile clinice demonstrează că există pacienți cu ADHD care răspund la metilfenidat dar nu și la dexamfetamină și reciproc. Studiul realizat de Elia et al. (1991) a concluzionat că este necesar să fie încercate ambele medicamente stimulante deoarece există variabilitate individuală a răspunsului.

Motivul pentru răspunsul diferit ar putea fi mecanismele farmacologice de acțiune diferite. Metilfenidatul se leagă reversibil de proteina transportoare presinaptică, având drept rezultat inhibarea recaptării catecolaminelor la nivelul neuronului presinaptic (Volkow et al., 2002), crește eliberarea dopaminei din veziculele de stocare citoplasmatică presinaptice și blochează captarea dopaminei în veziculele de stocare citoplasmatică neuronale, furnizând mai multă dopamină în citoplasma presinaptică pentru eliberarea în fanta sinaptică (Sulzer et al., 2005).

În studiul Elia et al., aproximativ 30 % din participanți nu au răspuns la unul din tratamente, însă numai 4 % nu au răspuns la nici unul. Deși nu există informații privind continuarea tratamentelor, rezultatele sunt convingătoare în special datorită proiectului de tip încrucișat. În acest studiu există însă probleme metodologice. Numărul de pacienți a fost redus, iar semnificația statistică a rezultatelor este incertă. În plus, acesta a fost un studiu independent publicat în 1991, ceea ce face imposibilă evaluarea datelor originale. Prin urmare, CHMP a considerat că această publicație poate fi privită ca susținătoare a eficacității, însă nu furnizează o dovadă concludentă.

Aceste date sunt susținute în continuare de studiul realizat de Arnold et al. (1978). Mai important, analiza comparativă realizată de Arnold LE (2000) a analizat șase studii neredundante, din care a fost calculată o rată de răspuns de 66 % pentru sulfatul de dexamfetamină, 56 % pentru metilfenidat și un răspuns stimulator de 85 % dacă sunt experimentate amândouă. Autorul concluzionează că profilurile răspunsurilor pacienților individuali nu concordă și că lipsa de răspuns sau efectele secundare intolerabile asociate cu un stimulant nu împiedică un răspuns bun la celălalt. Deși această analiză a avut limitări metodologice, concluziile obținute se bazează pe dovezi relevante. Lucrarea include, de asemenea, o analiză exhaustivă a farmacodinamiei preclinice a celor doi compuși, care poate ajuta la explicarea variabilității observate a răspunsului. Aceasta concluzionează că metilfenidatul este mai selectiv pentru transportorul de dopamină, în timp ce dexamfetamina are și o serie de alte acțiuni, inclusiv acțiuni directe asupra receptorilor și modularea altor moduri de captare a dopaminei, precum și un efect asupra celorlalte catecolamine.

Ramtvedt et al. (2013) au raportat că, într-un studiu clinic de tip încrucișat care a cuprins 36 de copii diagnosticați cu ADHD (în conformitate cu ghidurile norvegiene de diagnostic), care au primit, alternativ, câte 2 săptămâni fiecare, metilfenidat, dexamfetamină și placebo, atât dexamfetamina cât și metilfenidatul au determinat un răspuns favorabil la 26 de copii (72 %), dar nu întotdeauna la același copil. Totuși, numărul de pacienți cu răspuns a crescut la 33 (92 %) după ce au fost experimentate ambele stimulante. Numai din această lucrare, este dificil de evaluat semnificația dimensiunilor efectului sugerat pe baza cărora a fost evaluat nivelul de răspuns, însă, în pofida unei anumite lipse de claritate privind metodologia, s-a remarcat că aceste concluzii concordă cu cele din studiul Elia et al.

În plus, cel puțin șapte ghiduri bazate pe dovezi pentru tratamentul farmacologic al ADHD recomandă dexamfetamina ca tratament de primă linie; altele recomandă favorabil în mod explicit utilizarea ca opțiune terapeutică în ADHD (Seixas et al., 2012). S-a remarcat că toate ghidurile menționate în acest articol provin din țări în care dexamfetamina este deja comercializată pentru ADHD.

În final, s-a remarcat că lisdexamfetamina este un promedicament inactiv care se absoarbe în fluxul sanguin unde este transformat treptat în dexamfetamină. Lisdexamfetamina a fost aprobată de curând în mai multe state membre în cadrul unui program terapeutic amplu pentru ADHD la copii cu vârsta de 6 ani și peste, când se consideră că răspunsul la tratamentul anterior cu metilfenidat este clinic inadecvat. Lisdexamfetamina și dexamfetamina pot fi considerate identice din punct de vedere farmacodinamic; prin urmare, acordarea unei autorizații de introducere pe piață pentru dexamfetamină ca tratament de linia a doua pentru ADHD ar fi în concordanță cu aprobarea recentă a lisdexamfetaminei pentru utilizarea la aceeași categorie de pacienți.

Ținând cont de toate datele disponibile, comitetul a considerat că există suficiente dovezi pentru a concluziona că pacienții fără răspuns la metilfenidat pot prezenta un beneficiu din utilizarea dexamfetaminei. Eficacitatea celor două substanțe este similară în ADHD, dar diferă mecanismele de acțiune. Metilfenidatul este mai selectiv pentru transportorul de dopamină, în timp ce dexamfetamina are și o serie de alte acțiuni, inclusiv acțiuni directe asupra receptorilor și modularea altor moduri de captare a dopaminei, precum și un efect asupra celorlalte catecolamine. Chiar dacă un singur studiu nu poate fi considerat ca dovadă esențială, lucrările prezentate în cadrul cererii, care includ nu doar studii publicate, ci și ghiduri terapeutice și cursuri, susțin eficacitatea ca tratament de linia a doua pentru ADHD.

Riscul de consum abuziv și dependență

În cursul evaluării cererii de autorizație de introducere pe piață pentru Dexamed, au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la potențialul dexamfetaminei de consum abuziv și dependență. Statul membru care a obiectat a considerat că, pe baza farmacodinamicii și farmacocineticii dexamfetaminei, riscul potențial de dependență și consum abuziv asociat cu acest produs este mai mare decât cel al altor opțiuni de tratament pentru ADHD.

Într-adevăr, este acceptat faptul că medicamentele stimulante, inclusiv dexamfetamina, prezintă un potențial de utilizare incorectă, deviere de la utilizarea preconizată și dependență. Eficacitatea dexamfetaminei în tratamentul ADHD nu este însă contestată. În cererea curentă, utilizarea dexamfetaminei ca tratament de linia a doua pentru ADHD reprezintă o măsură introdusă pentru a îndepărta acest motiv de îngrijorare. De asemenea, indicația include o precizare conform căreia tratamentul trebuie inițiat și evaluat în mod regulat de un medic de specialitate cu experiență în sănătatea mintală a copiilor și adolescenților, după ce o evaluare amănunțită a dus la diagnosticul de ADHD. Acestea și alte măsuri din planul de management al riscurilor sunt propuse pentru a se garanta că dexamfetamina este pusă doar la dispoziția pacienților care au într-adevăr nevoie de ea și care pot beneficia de utilizarea sa, reducând astfel riscul de utilizare incorectă și deviere de la utilizarea preconizată.

Cu privire la riscul de utilizare incorectă și de deviere de la utilizarea preconizată în rândul pacienților cu ADHD, o analiză metaanalitică realizată de Lee et al. (2011) a concluzionat că pacienții cu ADHD sunt expuși unui risc considerabil mai mare de consum abuziv de substanță în comparație cu populația generală (de aceeași vârstă). În alte lucrări, se pare că autorii au concluzionat și că tratamentul ADHD cu stimulante în timpul copilăriei este asociat cu o reducere a riscului de tulburare legată de consumul substanței ulterior în cursul vieții (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). Cu toate acestea, o metaanaliză mai recentă realizată de Humphreys et al. (2013) a investigat atât rapoartele publicate, cât și pe cele nepublicate dintr-un total de 15 studii diferite și a concluzionat că tratamentul eficient al ADHD, folosind de regulă metilfenidat, nu pare să aibă un impact asupra consumului abuziv de substanță ulterior în cursul vieții. Această metaanaliză a identificat o serie de probleme esențiale care pot explica rezultatele diferite ale studiilor, iar autorii, deși s-au bazat pe rezultatele lucrării realizate de Wilens et al. (2003), au remarcat că aceasta este relativ modestă din punct de vedere al numărului de studii incluse. Prin urmare, în prezent este incert dacă tratamentul cu medicamente stimulante al pacienților cu ADHD modifică riscul de tulburare legată de consumul abuziv de substanță la care sunt expuși aceștia ulterior în cursul vieții, însă dovezile par să indice că riscul la populația cu ADHD tratată cu medicamente stimulante nu este mai mare decât la populația cu ADHD care nu este tratată.

În cursul procedurii, titularul autorizației de introducere pe piață a efectuat o cercetare suplimentară a literaturii de specialitate, online, în bazele de date ale autorităților europene de sănătate și ale OMS și în propria bază de date privind siguranța. Chiar dacă este recunoscut faptul că utilizarea incorectă, consumul abuziv, dependența și devierea de la utilizarea preconizată reprezintă evenimente care nu vor fi raportate întotdeauna medicilor care prescriu medicamentele, căutarea a extras o rată foarte

mică a evenimentelor în țările în care dexamfetamina este disponibilă pe piață pentru tratamentul ADHD.

S-a remarcat că vârsta poate fi un factor dominant în tulburarea legată de consumul substanței. Experimentarea drogurilor recreaționale începe de obicei în adolescență, în timp ce tratamentul ADHD poate începe la o vârstă mai precocă. În plus, pacienților cu ADHD li se prescriu medicamente stimulante după ce au fost diagnosticați cu ADHD, spre deosebire de căutarea voită a stimulamentelor. Este recunoscut faptul că pot apărea consumul abuziv și dependența; totuși, se pare că există o diferență între populația care consumă stimulante în mod abuziv și populația generală cu ADHD. Opinia experților consultați a fost că, atunci când produsele sunt utilizate conform destinației, este mai puțin probabil ca ADHD să producă stări euforice la copii. Experții au considerat că în prezent există puține dovezi care să sugereze că dexamfetamina este asociată cu un risc mai mare de dependență la populația cu ADHD tratată decât la cea care nu are ADHD.

În plus, se preconizează că tratamentele cu acțiune de scurtă durată prezintă unele avantaje în comparație cu tratamentele cu acțiune de lungă durată. Într-adevăr, este mai puțin probabil ca tratamentele cu acțiune de scurtă durată să afecteze ritmul somnului și pofta de mâncare în comparație cu produsele cu acțiune de lungă durată. De asemenea, optimizarea tratamentului poate fi realizată mai ușor cu formele cu eliberare imediată atunci când este necesară o fază inițială de titrare pentru a determina nivelurile corecte ale dozei.

De asemenea, comitetul a remarcat că produsele care conțin dexamfetamină sunt disponibile în UE de mai mulți ani fără un plan de management al riscurilor și, prin urmare, se preconizează că introducerea unui produs care conține dexamfetamină împreună cu un plan de management al riscurilor va reprezenta o îmbunătățire semnificativă pentru pacienți.

Riscurile asociate cu utilizarea pe termen lung

În ceea ce privește alte riscuri potențiale asociate cu utilizarea pe termen lung a dexamfetaminei, cum ar fi posibila afectare a dezvoltării neurocognitive și riscul de cardiomiopatie, nu există dovezi clinice care să susțină că tratamentul pe termen lung are o influență negativă asupra dezvoltării neurocognitive. Cu toate acestea, s-a remarcat faptul că, în general, sunt disponibile doar foarte puține date din practica clinică care să susțină această influență. Riscul de cardiopatie identificat este asociat în principal cu utilizarea cronică, în special cu utilizarea la doză mare. Grupul de experți recunoaște acest risc, însă consideră că frecvența acestuia este redusă. S-a remarcat faptul că este posibil să apară creșterea tensiunii arteriale, precum și tahicardie. Pe lângă măsurile specifice din planul de management al riscurilor, comitetul a recomandat monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului în scopul reducerii la minimum a acestor riscuri.

Ținând cont de toate datele disponibile, comitetul a acceptat faptul că dexamfetamina prezintă potențial de utilizare incorectă, deviere de la utilizarea preconizată, precum și dependență. Cu toate acestea, comitetul a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse sunt adecvate pentru reducerea riscurilor. Indicația a fost restricționată la tratamentul de linia a doua; planul de management al riscurilor pentru produs include materiale educaționale atât pentru medicii care prescriu medicamente, cât și pentru pacienți/îngrijitori, precum și un studiu privind utilizarea medicamentelor care a fost extins pentru a colecta informații specifice privind consumul abuziv și utilizarea incorectă. Se consideră că toate aceste măsuri, împreună cu legislația națională privind producerea, distribuția și prescrierea drogurilor reglementate, compensează riscul.

Planul de management al riscurilor

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse reprezintă o combinație de activități curente (inclusiv de atenționări în informațiile referitoare la produs) și următoarele materiale și instrumente educaționale:

- un ghid pentru medicii care prescriu medicamente care să includă indicații de diagnostic în conformitate cu ghidurile DSM/ICD și pentru recunoașterea și excluderea pacienților cu antecedente de consum abuziv, utilizare incorectă, deviere de la utilizarea preconizată și dependență;
- liste de verificare pentru preevaluarea și monitorizarea curentă a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, a creșterii (în greutate, în înălțime, a poftei de mâncare) și a apariției de psihoze.

În cursul evaluării cererii la nivelul statului membru, s-a solicitat recomandarea PRAC privind planul de management al riscurilor, iar solicitantul a fost de acord cu recomandarea:

- de a efectua un studiu privind utilizarea medicamentelor (SUM) pentru a urmări utilizarea dexamfetaminei prescrise în Uniunea Europeană folosind mai multe surse de date. În plus, SUM trebuie extins pentru a obține în mod activ raportări privind consumul abuziv, utilizarea incorectă, devierea de la utilizarea preconizată și dependența la copiii cu ADHD din centrele toxicologice, centrele de monitorizare a drogurilor, alte baze de date, informații publice disponibile în literatura de specialitate și online;
- de a realiza un studiu de siguranță în perioada postautorizare pentru a evalua profilul de siguranță pe termen lung al dexamfetaminei la copiii cu ADHD, care să vizeze probleme cheie cum ar fi evenimente cardiovasculare, evenimente adverse asociate cu psihicul și cu creșterea. Acest studiu retrospectiv (utilizatori noi) va compara, de asemenea, riscul relativ între dexamfetamină și alte medicamente stimulante la populația de pacienți.

În plus, CHMP a recomandat ca planul de management al riscurilor să fie actualizat în continuare (vezi anexa IV).

În cursul procedurii de sesizare, CHMP a recomandat modificări ale informațiilor referitoare la produs în legătură cu siguranța:

- modificarea punctului 4.1 pentru a informa că „Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui specialist în tulburări comportamentale ale copilăriei și/sau adolescenței.” și că „Dexamfetamina nu este indicată la toți copiii cu ADHD, iar decizia de utilizare a dexamfetaminei trebuie să se bazeze pe o evaluare foarte amănunțită a severității și cronicității simptomelor copilului în raport cu vârsta copilului și cu potențialul de consum abuziv, utilizare incorectă sau devierea de la utilizarea preconizată.”;
- introducerea unei mențiuni la punctul 4.4 privind „Consumul abuziv, utilizarea incorectă și devierea de la utilizarea preconizată” care să prezinte faptul că riscul este în general mai mare pentru medicamentele stimulante cu acțiune de scurtă durată decât pentru produsele cu acțiune de lungă durată corespundente;
- introducerea unei mențiuni la punctul 4.8 privind raportarea reacțiilor adverse suspectate.

Punctele relevante din informațiile referitoare la produs au fost actualizate în mod corespunzător.

După analizarea datelor prezentate în cerere, CHMP consideră că activitățile de management al riscurilor de mai sus sunt necesare pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului.

Raportul general beneficiu-risc

După analizarea datelor prezentate de solicitant, CHMP a considerat că există suficiente dovezi pentru a concluziona că pacienții fără răspuns la metilfenidat pot prezenta un beneficiu din utilizarea dexamfetaminei. Datele clinice disponibile, când au fost examinate împreună cu ghidurile clinice și cu

faptul că mecanismul de acțiune este diferit de cel al celorlalte opțiuni terapeutice, susțin eficacitatea dexamfetaminei ca tratament de linia a doua pentru ADHD.

Este acceptat faptul că dexamfetamina prezintă potențial de utilizare incorectă, deviere de la utilizarea preconizată și, de asemenea, dependență. Utilizarea sa numai ca tratament de linia a doua, în pofida eficacității dovedite, este o măsură introdusă pentru a îndepărta acest motiv de îngrijorare. Indicația include și o mențiune privind faptul că trebuie prescrisă numai de un medic specialist atunci când pacientul a fost diagnosticat cu ADHD în urma unei evaluări amănunțite a cronicității și severității în conformitate cu ghidul DSM sau ICD și numai atunci când tratamentul cu metilfenidat s-a dovedit ineficace. În cursul tratamentului trebuie realizate evaluări regulate privind necesitatea tratamentului (vezi mai jos) și posibila apariție a utilizării excesive, dependenței sau devierii de la utilizarea preconizată.

În general, comitetul a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse pentru reducerea riscului de consum abuziv sunt corespunzătoare. Planul de management al riscurilor pentru produs include materiale educaționale atât pentru medicii care prescriu medicamente, cât și pentru pacienți/îngrijitori, precum și un studiu privind utilizarea medicamentelor care a fost extins pentru a colecta informații specifice privind consumul abuziv și utilizarea incorectă. Se consideră că toate aceste măsuri, împreună cu legislația națională privind producerea, distribuția și prescrierea drogurilor reglementate, compensează riscul.

CHMP a remarcat că planul de management al riscurilor propus este în conformitate cu planurile de management al riscurilor existente pentru alte medicamente stimulante (metilfenidat și lisdexamfetamină), precum și că produsele care conțin dexamfetamină au fost disponibile în UE de câteva decenii fără un plan de management al riscurilor. Prin urmare, introducerea unui produs cu dexamfetamină cu un plan de management al riscurilor se așteaptă să ofere o îmbunătățire semnificativă prin colectarea de informații privind utilizarea produsului în condiții reale, precum și prin introducerea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, care în prezent nu există.

Motivele avizului pozitiv, modificările rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului și condițiile pentru autorizațiile de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Regatul Unit, în temeiul articolului 29 alineatul 4 din Directiva 2001/83/CE. Țările de Jos au considerat că acordarea autorizației de introducere pe piață constituie un risc grav potențial pentru sănătatea publică.
- Comitetul a evaluat toate datele prezentate de solicitant în susținerea eficacității dexamfetaminei ca tratament de linia a doua pentru ADHD și propunerile de reducere a riscurilor de utilizare incorectă și deviere de la utilizarea preconizată.
- Comitetul consideră că dexamfetamina are un mecanism de acțiune diferit de cel al metilfenidatului și că datele disponibile susțin eficacitatea dexamfetaminei în tratamentul ADHD.
- De asemenea, comitetul consideră că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse sunt adecvate pentru reducerea riscurilor de utilizare incorectă și deviere de la utilizarea preconizată. A fost solicitat, de asemenea, un studiu privind utilizarea medicamentelor pentru a urmări utilizarea dexamfetaminei prescrise în Uniunea Europeană folosind mai multe surse de date. În plus, comitetul a solicitat să fie realizat un studiu de siguranță în perioada postautorizare pentru a evalua profilul de siguranță pe termen lung al dexamfetaminei la copii cu ADHD, care să vizeze probleme cheie cum ar fi evenimente cardiovasculare, evenimente adverse asociate cu psihicul și cu creșterea.

Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Dexamed și denumirile asociate este considerat favorabil. CHMP a emis un aviz pozitiv recomandând acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în Anexa III la avizul CHMP, iar condițiile pentru autorizațiile de introducere pe piață în Anexa IV la Avizul CHMP pentru Dexamed și denumirile asociate (vezi Anexa I).