

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska predložené
Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Dexamed (pozri prílohu I)

Dexamfetamín, (2S)-1-fenylpropán-2-amín, je pravotočivý stereoizomér amfetamínu. Je to stimulant centrálnej nervovej sústavy, silnejší ako racemická zmes. Amfetamíny zvyšujú hladinu katecholamínu v synaptickej štrbine tak, že zablokujú spätné vychytávanie noradrenalínu a dopamínu v presynaptických neurónoch, uvoľňujú dopamín a noradrenalín z dopamínergických neurónov a možno tiež inhibujú monoamínoxidázu. K dispozícii sú tiež dôkazy, že amfetamíny zvyšujú uvoľňovanie a premenu sérotonínu.

Dexamfetamín sa v súčasnosti používa na liečbu narkolepsie a poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) v niekoľkých krajinách EÚ vrátane referenčného členského štátu (RMS) zahrnutého do tohto postupu. Mechanizmus účinku lieku pri ADHD nie je úplne pochopený, ale jeho účinnosť pri liečbe ADHD nebola počas tohto postupu spochybnená. Počas postupu koordinačnej skupiny CMDh sa dosiahla zhoda, že dexamfetamín je účinný pri ADHD a jeho účinnosť nie je v žiadnom prípade nižšia ako účinnosť iných stimulantov.

Existuje však riziko nesprávneho používania a zneužívania tohto lieku. Žiadateľ preto v rámci opatrení na zmiernenie tohto rizika navrhol používať dexamfetamín ako liečbu druhej línie pri ADHD a pre deti a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov, ak sa pri použití iných liečebných a neliečebných možností nedosiahli primerané výsledky.

Žiadateľ okrem toho navrhol uskutočniť štúdiu o používaní lieku (DUS) na sledovanie hlásení o zneužití a/alebo predávkovaní a neinterventnú štúdiu bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS) na sledovanie hlavných nežiaducich udalostí. Lekári aj pacienti by tiež mali mať k dispozícii vzdelávacie materiály vrátane kontrolných zoznamov, ktoré sú v súlade s materiálmi pre ďalšie lieky na ADHD.

Pri záverečnej diskusii v rámci koordinačnej skupiny CMDh členské štáty nemohli dosiahnuť zhodu v oblasti dvoch závažných otázok. Výbor CHMP bol preto požiadaný, aby posúdil:

- či použitie lieku pri liečbe druhej línie a navrhnuté opatrenia v rámci RMP sú dostatočné na zmiernenie výhrad týkajúcich sa potenciálneho zneužitia a nesprávneho použitia lieku,
- či sú k dispozícii dostatočné vedecké a klinické dôkazy na podporu používania lieku na liečbu ADHD druhej línie.

Účinnosť pri liečbe ADHD druhej línie

Aktuálna žiadosť pre liek Dexamed ako liečby ADHD druhej línie je bibliografická (dobře zavedené používanie) žiadosť. Posúdenie účinnosti je preto založené na intenzívnom výskume literatúry, ako aj na aktuálnych európskych usmerneniach pre liečbu. To je prijateľné, keďže v prípade žiadostí v rámci dobre zavedeného používania sa nevyžaduje, aby žiadatelia predložili výsledky predklinických testov a klinických skúšaní, ktoré môžu byť nahradené príslušnou odbornou literatúrou.

Klinické štúdie preukazujú, že niektorí pacienti s ADHD odpovedajú na metylfenidát, ale neodpovedajú na dexamfetamín, a naopak. Na základe štúdie Eliu a kol. (1991) sa dospelo k záveru, že je potrebné vyskúšať obidva stimulanty, keďže sa pozoruje individuálna variabilita odpovede. Dôvod odlišných odpovedí by mohol spočívať v odlišných farmakologických mechanizmoch účinku. Metylfenidát sa reverzibilne viaže na presynaptický transportérový proteín s následnou inhibíciou spätného vychytávania katecholamínov do presynaptického neurónu (Volkow a kol., 2002), zvyšuje uvoľňovanie dopamínu z presynaptických cytoplazmatických zásobných vezikul a blokuje vychytávanie dopamínu do

cytoplazmatických zásobných vezikúl neurónov, čo vedie k väčšej dostupnosti dopamínu v presynaptickej cytoplazme na uvoľnenie do synaptickej štrbiny (Sulzer a kol., 2005).

V štúdií Eliu a kol. neodpovedalo na jednu liečbu približne 30 % účastníkov, ale len 4 % účastníkov neodpovedalo na žiadnu liečbu. Hoci nie sú k dispozícii žiadne informácie o poradí liečby, najmä v dôsledku skríženého rozvrhu, výsledky sú presvedčivé. V tejto štúdií sa však vyskytli metodické problémy. Počet pacientov bol nízky a štatistická významnosť zistení bola neistá. Okrem toho, bola to nezávislá štúdia publikovaná v roku 1991, čo vylučuje posúdenie pôvodných údajov. Výbor CHMP preto usúdil, že táto publikácia sa môže považovať za podporu účinnosti, ale neposkytuje presvedčivý dôkaz.

Tieto údaje sú tiež podporené štúdiou Arnolda a kol. (1978). Je potrebné poznamenať, že v rámci komparatívneho prieskumu Arnolda LE (2000) bolo analyzovaných šesť neduplicitných štúdií, z ktorých bola vypočítaná miera odpovede 66 % pre dexamfetamín sulfát, 56 % pre metylfenidát a 85 % pre stimulant, ak sa vyskúšali obidva. Autor dospel k záveru, že profily odpovede individuálnych pacientov nie sú zhodné a že nedosiahnutie odpovede alebo neznesiteľné vedľajšie účinky pri použití jedného stimulantu nevylučujú dobrú odpoveď pri použití iného stimulantu. Aj keď má tento prieskum metodické nedostatky, dosiahnuté závery sú založené na relevantných dôkazoch. Táto publikácia zahŕňa tiež komplexný prehľad predklinickej farmakodynamiky dvoch zlúčenín, ktorý môže pomôcť vysvetliť pozorovanú variabilitu odpovede. Dospelo sa k záveru, že metylfenidát má väčšiu afinitu k dopamínovému transportérovi, zatiaľ čo dexamfetamín má tiež niekoľko ďalších účinkov vrátane priamych účinkov na receptory a modulácie ďalších spôsobov vychytávania dopamínu, ako aj účinok na ďalšie katecholamíny.

Ramtvedt a kol. (2013) uviedli, že v skríženej klinickej štúdií zahŕňajúcej 36 detí s diagnostikovanou ADHD (podľa nórskeho usmernení pre diagnostiku), ktoré používali v poradí za sebou 2 týždne metylfenidát, dexamfetamín a placebo, pri použití dexamfetamínu a metylfenidátu sa dosiahla priaznivá odpoveď u 26 detí (72 %), ale nie vždy u rovnakého dieťaťa. Počet detí odpovedajúcich na liečbu po vyskúšaní oboch stimulantov sa však zvýšil na 33 (92 %). Iba na základe tejto publikácie je ťažké posúdiť význam navrhutej intenzity účinku, podľa ktorého sa posudzovala úroveň odpovede, ale napriek určitým nejasnostiam v súvislosti s metodikou treba poznamenať, že závery sú v súlade so závermi štúdie Eliu a kol.

Okrem toho, najmenej sedem usmernení na základe dôkazov pre farmakologickú liečbu ADHD odporúča dexamfetamín ako liečbu prvej línie; ďalšie usmernenia poskytujú výslovne priaznivé odporúčanie pre použitie lieku ako terapeutickú možnosť pri ADHD (Seixas a kol., 2012). Treba poznamenať, že všetky usmernenia uvedené v tomto článku pochádzajú z krajín, v ktorých je dexamfetamín už uvedený na trh na liečbu ADHD.

Treba tiež poznamenať, že lisdexamfetamín je neučinný prekurzor, ktorý sa absorbuje do krvného obehu, kde sa postupne mení na dexamfetamín. Lisdexamfetamín bol nedávno povolený v niektorých členských štátoch ako súčasť komplexného liečebného programu pre ADHD u detí vo veku 6 rokov a starších, keď sa odpoveď na predchádzajúcu liečbu metylfenidátom považuje za klinicky nedostatočnú. Lisdexamfetamín a dexamfetamín sa môžu považovať za farmakodynamicky identické a vydanie povolenia na uvedenie na trh pre dexamfetamín ako liečby ADHD druhej línie by preto bolo konzistentné s nedávnym povolením lisdexamfetamínu na použitie v rovnakej populácii.

Vzhľadom na všetky dostupné údaje výbor usúdil, že k dispozícii sú dostatočné dôkazy na vyvodenie záveru, že pre pacientov, ktorí neodpovedajú na metylfenidát, môže byť prínosom dexamfetamín. Tieto dve látky majú pri ADHD podobnú účinnosť, ale odlišný mechanizmus účinku. Metylfenidát má väčšiu afinitu k dopamínovému transportérovi, zatiaľ čo dexamfetamín má aj niekoľko ďalších účinkov vrátane priamych účinkov na receptory a modulácie ďalších spôsobov vychytávania dopamínu, ako aj účinok na ďalšie katecholamíny. Aj keď sa jediná štúdia nemôže považovať za hlavný dôkaz, publikácie

predložené v rámci žiadosti, ktoré zahŕňajú nielen publikované štúdie, ale aj terapeutické usmernenia a príručky, podporujú účinnosť pri liečbe ADHD druhej línie.

Riziko zneužitia a závislosti

Počas posudzovania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre liek Dexamed boli vznesené výhrady ohľadom potenciálneho zneužitia a závislosti od dexamfetamínu. Namietajúci členský štát usúdil, že na základe farmakodynamiky a farmakokinetiky dexamfetamínu je potenciálne riziko závislosti a zneužitia spojených s týmto liekom vyššie ako v prípade iných liečebných možností pre ADHD.

Uznáva sa, že stimulanty vrátane dexamfetamínu môžu byť zneužitú, nesprávne použité alebo môže vzniknúť závislosť. Účinnosť dexamfetamínu pri liečbe ADHD však nie je spochybnená. V aktuálnej žiadosti je použitie dexamfetamínu ako liečby ADHD druhej línie opatrenie zavedené na zmiernenie tejto výhrady. Indikácia zahŕňa tiež výrok, že liečbu má začať a pravidelne hodnotiť lekár, ktorý má odborné znalosti o duševnom zdraví detí a dospievajúcich, keď komplexné posúdenie viedlo k diagnóze ADHD. Tieto a ďalšie opatrenia v rámci plánu riadenia rizík sú navrhnuté na zabezpečenie, že dexamfetamín bude dostupný iba pre pacientov, ktorí ho skutočne potrebujú a pre ktorých môže byť prínosom, a preto zmierňujú riziko zneužitia a nesprávneho použitia.

Pokiaľ ide o riziko zneužitia a nesprávneho použitia v populácii s ADHD, na základe meta-analytického prehľadu, ktorý uskutočnili Lee a kol. (2011), sa dospelo k záveru, že pacienti s ADHD majú výrazne vyššie riziko zneužívania látok v porovnaní s celkovou populáciou (zodpovedajúceho veku). Zdá sa, že autori ďalších publikácií dospeli tiež k záveru, že liečba ADHD počas detstva pomocou stimulantov súvisí so znížením rizika poruchy používania látok v budúcnosti (Biederman a kol. 1999; Wilens a kol. 2003). Novšia meta-analýza, ktorú uskutočnili Humphreys a kol. (2013), však skúmala publikované aj nepublikované hlásenia celkovo z 15 rôznych štúdií, pričom sa dospelo k záveru, že účinná liečba ADHD, zvyčajne pomocou metylfenidátu, zrejme neovplyvní zneužívanie látok v budúcnosti. Táto meta-analýza identifikovala niekoľko hlavných problémov, ktoré môžu vysvetliť rozdiely vo výsledku štúdií a autori poznamenali, že na základe štúdie Wilensa a kol. (2003) je tento výsledok stále relatívne nevýrazný z hľadiska počtu uvedených štúdií. V súčasnosti preto nie je jasné, či liečba pacientov s ADHD pomocou stimulantov zmení riziko poruchy zneužívania látok v budúcnosti, ale zdá sa, že dôkazy naznačujú, že riziko v populácii s ADHD liečenej stimulantmi nie je vyššie ako v neliečenej populácii s ADHD.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil počas tohto postupu ďalší výskum literatúry, online, v databázach európskych zdravotníckych orgánov a Svetovej zdravotníckej organizácie, ako aj vlastnej databázy bezpečnosti. Aj keď sa uznáva, že zneužitie, závislosť a nesprávne použitie sú udalosti, ktoré vždy nebudú hlásené lekárom predpisujúcim liek, na základe výskumu sa zistila veľmi nízka miera udalostí v krajinách, v ktorých je dexamfetamín dostupný na trhu na liečbu ADHD.

Treba poznamenať, že pri poruche zneužívania látok môže byť hlavným faktorom vek.

Experimentovanie s rekreačnými drogami sa zvyčajne začína v dospievaní, zatiaľ čo liečba ADHD sa môže začať v skoršom veku. Navyše po stanovení diagnózy ADHD sú pacientom s ADHD stimulanty predpisované, na rozdiel od zámerného vyhľadávania stimulantov. Uznáva sa, že zneužitie a závislosť sa môžu vyskytnúť, zdá sa však, že medzi populáciou, ktorá zneužíva stimulanty a celkovou populáciou pacientov s ADHD je rozdiel. Odborníci, ktorí boli požiadaní o konzultáciu, sa vyjadrili, že je menej pravdepodobné, že ADHD bude viesť k eufórii u detí, keď sa lieky používajú podľa odporúčania. Odborníci zastávali názor, že v súčasnosti je k dispozícii málo dôkazov, ktoré by naznačovali, že dexamfetamín súvisí s vyšším rizikom závislosti v liečenej populácii s ADHD ako v populácii bez ADHD.

Tiež sa predpokladá, že krátkodobo pôsobiaca liečba bude mať určité výhody v porovnaní s dlhodobo pôsobiacou liečbou. Je menej pravdepodobné, že krátkodobo pôsobiaca liečba ovplyvní spánkový vzorec a chuť do jedla v porovnaní s dlhodobo pôsobiacimi liekmi. Optimalizácia liečby sa môže ľahšie

dosiahnuť tiež pomocou foriem s okamžitým uvoľňovaním, keď je potrebná úvodná titračná fáza na stanovenie presných dávkových hladín.

Výbor tiež poznamenal, že lieky obsahujúce dexamfetamín sú v EÚ dostupné niekoľko rokov bez plánu riadenia rizík, a preto sa predpokladá, že zavedenie lieku obsahujúceho dexamfetamín s plánom riadenia rizík bude predstavovať významné zlepšenie pre pacientov.

Riziká súvisiace s dlhodobým používaním

Pokiaľ ide o ďalšie potenciálne riziká súvisiace s dlhodobým používaním dexamfetamínu, ako je napríklad možná porucha nervovo-poznávacieho vývinu a riziko kardiomyopatie, k dispozícii nie je žiadny klinický dôkaz na podporu, že dlhodobá liečba má negatívny vplyv na nervovo-poznávací vývin. Treba však poznamenať, že v klinickej praxi je celkovo k dispozícii veľmi málo údajov na podporu tohto tvrdenia. Identifikované riziko kardiomyopatie súvisí najmä s dlhodobým používaním, hlavne s používaním vysokých dávok. Panel odborníkov uznáva toto riziko, ale jeho frekvenciu považuje za nízku. Uvádza sa, že sa môže vyskytnúť zvýšený krvný tlak, ako aj tachykardia. Okrem konkrétnych opatrení v rámci plánu riadenia rizík výbor odporučil sledovanie krvného tlaku a tepovej frekvencie na minimalizovanie týchto rizík.

Vzhľadom na všetky dostupné údaje výbor akceptoval, že dexamfetamín sa potenciálne môže zneužiť, nesprávne použiť a môže tiež zapríčiniť závislosť. Výbor však tiež usúdil, že navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík sú primerané na zmiernenie tohto rizika. Indikácia bola obmedzená na liečbu druhej línie, plán riadenia rizík pre liek zahŕňa vzdelávací materiál pre predpisujúce osoby aj pre pacientov/opatrovateľov, ako aj štúdiu o používaní lieku, ktorá bola rozšírená o zber informácií, konkrétne o zneužívaní a nesprávnom používaní. Na vyváženie rizika sa berú na vedomie všetky tieto opatrenia spolu s existujúcimi vnútroštátnymi zákonmi týkajúcimi sa výroby, distribúcie a predpisovania kontrolovaných liekov.

Plán riadenia rizík

Navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík sú kombináciou bežných činností (uviedenie upozornení v informáciách o lieku) a nasledujúcich vzdelávacích materiálov a nástrojov:

- príručka pre lekára na predpisovanie vrátane pokynov týkajúcich sa diagnostiky podľa usmernení DSM/ICD a na rozlíšenie a vylúčenie pacientov s anamnézou zneužitia, nesprávneho použitia a závislosti,
- kontrolné zoznamy pre predbežný skríning a pokračujúce sledovanie krvného tlaku, tepovej frekvencie, rastu (hmotnosti, výšky, chuti do jedla) a vzniku psychóz u pacientov.

Počas posudzovania žiadosti na úrovni členských štátov sa vyžadovalo odporúčanie výboru PRAC v súvislosti s plánom riadenia rizík a žiadateľ súhlasil s odporúčaním:

- uskutočniť štúdiu DUS na sledovanie používania predpísaného dexamfetamínu v Európskej únii pomocou viacerých zdrojov údajov. Štúdia DUS sa má okrem toho rozšíriť tak, aby sa aktívne získavali hlásenia o zneužití, nesprávnom použití a závislosti u detí s ADHD z toxikologických centier, centier na sledovanie liekov, ďalších databáz, verejne dostupných informácií z literatúry a online,
- uskutočniť štúdiu PASS na vyhodnotenie profilu dlhodobej bezpečnosti dexamfetamínu u detí s ADHD, konkrétne so zameraním na hlavné problémy, ako sú napríklad kardiovaskulárne udalosti, rast a psychické súvisiace nežiaduce udalosti. Táto retrospektívna štúdia (s novými používateľmi) bude tiež porovnávať relatívne riziko dexamfetamínu a ďalších stimulantov v populácii pacientov.

Výbor CHMP okrem toho odporučil ďalšiu aktualizáciu plánu riadenia rizík (pozri prílohu IV).

Počas konania o predloženej veci výbor CHMP odporučil zmeny v informáciách o lieku týkajúce sa bezpečnosti:

- Zmenu v časti 4.1 na uvedenie odporúčania, že „Na liečbu má dohliadať špecialista na poruchy správania detí a/alebo dospelých“ a že „Dexamfetamín nie je indikovaný u všetkých detí s ADHD a rozhodnutie o použití dexamfetamínu musí byť založené na veľmi dôkladnom posúdení závažnosti a chronicity symptómov dieťaťa vo vzťahu k veku dieťaťa a možnosti zneužitia alebo nesprávneho použitia.“
- Uvedenie výroku v časti 4.4 o „Zneužití a nesprávnom použití“, ktoré informuje, že riziko je zvyčajne vyššie pri použití krátkodobo pôsobiacich stimulantov v porovnaní so zodpovedajúcimi dlhodobo pôsobiacimi liekmi.
- Uvedenie výroku v časti 4.8, ktorý sa týka hlásenia podozrivých nežiaducich reakcií.

V súlade s tým boli aktualizované príslušné časti informácií o lieku.

Výbor CHMP po zvážení údajov predložených v žiadosti dospel k názoru, že uvedené činnosti v rámci riadenia rizík sú potrebné na bezpečné a účinné používanie lieku.

Celkový pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na údaje, ktoré predložil žiadateľ, výbor usúdil, že k dispozícii sú dostatočné dôkazy na vyvodenie záveru, že pre pacientov, ktorí neodpovedajú na metylfenidát, môže byť prínosom dexamfetamín. Dostupné klinické údaje spolu s klinickými usmerneniami a skutočnosťou, že mechanizmus účinku je odlišný ako v prípade iných terapeutických možností, podporujú účinnosť dexamfetamínu pri liečbe ADHD druhej línie.

Akceptuje sa, že dexamfetamín sa môže zneužiť, nesprávne použiť alebo môže tiež zapríčiniť závislosť. Jeho použitie iba v rámci liečby druhej línie napriek preukázanej účinnosti je opatrenie zavedené na zmiernenie tejto výhry. Indikácia zahŕňa tiež výrok, že liek má predpísať iba špecialista, keď bola pacientovi diagnostikovaná ADHD, po komplexnom posúdení chronicity a závažnosti podľa usmernenia DSM alebo ICD a len v prípade, že liečba metylfenidátom sa preukázala ako neúčinná. Počas liečby sú potrebné pravidelné hodnotenia nevyhnutnosti liečby (pozri ďalej) a možného výskytu nadmerného používania, závislosti alebo nesprávneho používania.

Výbor celkovo usúdil, že opatrenia na minimalizáciu rizík, navrhnuté na zmiernenie rizika zneužitia sú primerané. Plán riadenia rizík pre liek zahŕňa vzdelávací materiál pre predpisujúce osoby aj pre pacientov/opatrovateľov, ako aj štúdiu o používaní lieku, ktorá bola rozšírená o zber informácií, konkrétne o zneužívaní a nesprávnom používaní. Na vyváženie rizika sa berú na vedomie všetky tieto opatrenia spolu s existujúcimi vnútroštátnymi zákonmi týkajúcimi sa výroby, distribúcie a predpisovania kontrolovaných liekov.

Výbor CHMP vzal na vedomie, že navrhnutý RMP je v súlade s existujúcimi plánmi riadenia rizík pre iné stimulanty (metylfenidát a lisdexamfetamín) a tiež, že lieky obsahujúce dexamfetamín sú v EÚ dostupné niekoľko desaťročí bez plánu riadenia rizík. Preto sa očakáva, že zavedenie lieku obsahujúceho dexamfetamín s plánom riadenia rizík poskytne významné zlepšenie na základe zberu informácií o používaní lieku v podmienkach reálneho života, ako aj zavedenia opatrení na minimalizovanie rizík, ktoré v súčasnosti nie sú zavedené.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska, zmeny a doplnenia v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa a podmienky udelenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal na vedomie oznámenie o postúpení vecí, ktoré iniciovalo Spojené kráľovstvo podľa článku 29, bod (4) smernice 2001/83/ES. Holandsko usúdilo, že udelenie povolenia na uvedenie na trh predstavuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu účinnosti dexamfetamínu pri liečbe ADHD druhej línie a návrhy na zmiernenie rizika zneužitia a nesprávneho použitia,
- výbor dospel k názoru, že dexamfetamín má odlišný mechanizmus účinku v porovnaní s metylfenidátom a že dostupné údaje podporujú účinnosť dexamfetamínu pri liečbe ADHD,
- výbor dospel tiež k názoru, že navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík sú primerané na zmiernenie rizika zneužitia a nesprávneho použitia. Tiež je potrebné uskutočniť štúdiu o používaní lieku na sledovanie používania predpísaného dexamfetamínu v Európskej únii pomocou viacerých zdrojov údajov. Výbor tiež požiadal o uskutočnenie štúdie PASS na vyhodnotenie profilu dlhodobej bezpečnosti dexamfetamínu u detí s ADHD, konkrétne so zameraním na hlavné problémy, ako sú napríklad kardiovaskulárne udalosti, rast a psychické súvisiace nežiaduce udalosti.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika pre liek Dexamed a súvisiace názvy sa považuje za priaznivý. Výbor CHMP vydal pozitívne stanovisko odporúčajúce udelenie povolení na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CHMP a podmienky udelenia povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV k stanovisku výboru CHMP pre liek Dexamed a súvisiace názvy (pozri prílohu I).