

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till det positiva yttrandet

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Dexamed (se bilaga I)

Dexamfetamin, (2S)-1-fenylpropan-2-amin, är den högervridande stereoisomeren av amfetamin. Det är ett centralstimulerande medel, potentare än den racemiska blandningen. Amfetaminer ökar halterna av katekolamin i den synaptiska spalten genom att blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin i presynaptiska neuron, genom att frisätta dopamin och noradrenalin från dopaminerga neuron, och möjligen genom att hämma monoaminoxidas. Det finns även belägg för att amfetaminer ökar frisättningen och omsättningen av serotonin.

För närvarande används dexamfetamin för behandling av narkolepsi och ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning) i flera EU-länder inräknat referensmedlemsstaten i detta förfarande. Dess verkningsmekanism vid ADHD är inte fullständigt känd, men dess effekt vid behandling av ADHD har inte ifrågasatts under detta förfarande. Under CMD(h):s förfarande har man enats om att dexamfetamin har en effekt vid ADHD som inte på något vis är underlägsen den av andra stimulerande medel.

Trots detta finns det uppfattade risker för avledning och missbruk i samband med denna medicinering. För att minska denna risk har sökanden därför föreslagit att nedgradera dexamfetamin till andra linjens behandling vid ADHD och för barn och ungdomar mellan 6 och 17 år, om andra medicinska och icke-medicinska behandlingsalternativ inte har uppnått tillräckliga resultat.

Den sökande föreslog dessutom att genomföra en studie av läkemedelsanvändning (DUS) för att övervaka rapporter om missbruk och/eller överdosering, och en icke-interventionsstudie avseende säkerhet efter det att produkten godkänts (PASS) för att övervaka centrala oönskade händelser. Vidare skulle utbildningsmaterial även tillgängliggöras för både läkare och patienter, inräknat tillhandahållande av checklistor, som är i linje med materialet för andra ADHD-läkemedel.

Vid den avslutande CMD(h)-diskussionen fanns det två större frågor som medlemsstaterna inte kunde enas kring. CHMP ombads därför att överväga följande:

- Huruvida nedgradering av produkten till andra linjens behandling och de föreslagna åtgärderna i riskhanteringsplanen är tillräckliga för att minska farhågorna över den uppfattade potentialen för felaktig användning och avledning.
- Huruvida det finns tillräckliga vetenskapliga och kliniska belägg till stöd för användningen av produkten som andra linjens behandling av ADHD.

Effekt vid andra linjens behandling av ADHD

Den aktuella ansökan om Dexamed som andra linjens behandling av ADHD är en bibliografisk (väletablerad användning) ansökan. Därför baseras bedömningen av effekt både på en intensiv litteratursökning och på aktuella europeiska behandlingsriktlinjer. Detta kan godtas eftersom det i ansökningar om väletablerad användning inte är nödvändigt att sökanden lämnar in resultat av prekliniska tester och kliniska prövningar, utan dessa ersätts av lämplig vetenskaplig litteratur.

Kliniska studier visar att det finns ADHD-patienter som svarar på metylfenidat och inte på dexamfetamin och tvärtom. Studien av Elia et al. (1991) drog slutsatsen att båda de stimulerande medlen behöver prövas på grund av individuell variabilitet i svaret. Skälet bakom de olika svaren kan vara olika farmakologiska verkningsmekanismer. Metylfenidat binder reversibelt till det presynaptiska

transportproteinet med hämning av återupptaget av katekolaminer in i det presynaptiska neuronet (Volkow et al., 2002), ökar frisättningen av dopamin från presynaptiska lagringsvesikler i cytoplasman och blockerar upptaget av dopamin in i neuronala lagringsvesikler i cytoplasman. Detta leder till att dopamin blir mer tillgängligt i den presynaptiska cytoplasman för frisättning in i den synaptiska spalten (Sulzer et al., 2005).

I studien av Elia et al. svarade inte omkring 30 procent av deltagarna på en av behandlingarna medan bara 4 procent inte svarade på någon av behandlingarna. Samtidigt som det saknas information om behandlingssekvensen är resultaten övertygande främst till följd av dess cross-over-utformning. Det finns dock metodologiska problem med denna studie. Antalet patienter var litet och den statistiska signifikansen av fynden är osäker. Dessutom var detta en oberoende studie som publicerades 1991, vilket gör att de ursprungliga uppgifterna inte kan bedömas. CHMP fann därför att denna publikation kan anses ge stöd åt effekten men att den inte tillhandahåller definitiva bevis.

Dessa data understöds ytterligare av studien av Arnold et al. (1978). Den jämförande granskningen av Arnold LE (2000) analyserade sex icke överlappande studier, från vilka en svarsfrekvens beräknades på 66 procent för dexamfetaminsulfat, 56 procent för metylfenidat och 85 procent svar på stimulerande medel om båda medlen prövas. Författaren drar slutsatsen att patienternas enskilda svarsprofiler är icke-kongruenta, och att uteblivet svar eller intolerabla biverkningar med ett stimulerande medel inte utesluter ett bra svar på det andra. Samtidigt som granskningen har sina metodologiska begränsningar, bygger de slutsatser som uppnås på relevanta belägg. I denna publikation finns även en jämförande granskning av de två substansernas prekliniska farmakodynamik, vilket kan hjälpa till att förklara den variabilitet som ses i svaret. Studiens slutsats är att metylfenidat är mer selektivt för dopamintransportören, medan dexamfetamin dessutom har ett antal andra effekter såsom direkta effekter på receptorer och modulering av andra sätt att ta upp dopamin liksom effekt på andra katekolaminer.

Ramtvedt et al. (2013) har rapporterat att 36 barn med diagnosen ADHD (enligt norska diagnostiska riktlinjer) fick, i följd, 2 veckor var av metylfenidat, dexamfetamin och placebo i en klinisk cross-over-studie. I denna gav dexamfetamin och metylfenidat var för sig upphov till ett gynnsamt svar hos 26 barn (72 procent), men inte alltid hos samma barn. Emellertid ökade antalet svarande till 33 (92 procent) efter att båda de stimulerande medlen tagits. Av enbart publikationen är det svårt att avgöra relevansen av de antydda effektstorlekarna på grundval av vilken svarsnivå som har bedömts, men trots viss brist på tydlighet vad gäller metodiken noteras det att slutsatserna är i linje med slutsatserna i studien av Elia et al.

I minst sju faktabaserade riktlinjer för medicinering av ADHD rekommenderas dessutom dexamfetamin som första linjens behandling, och i andra ges uttryckligen en gynnsam rekommendation för att använda det som behandlingsalternativ vid ADHD (Seixas et al., 2012). Det noteras att samtliga riktlinjer som nämns i denna artikel är från länder där dexamfetamin redan marknadsförs för ADHD.

Slutligen noteras det att lisdexamfetamin är en inaktiv fördrog som tas upp i blodomloppet där det gradvis omvandlas till dexamfetamin. Lisdexamfetamin godkändes nyligen i vissa medlemsstater som del av ett heltäckande behandlingsprogram för ADHD hos barn över 6 års ålder när svar på tidigare behandling med metylfenidat anses kliniskt otillräckliga. Lisdexamfetamin och dexamfetamin kan betraktas som farmakodynamiskt identiska, och att bevilja ett godkännande för försäljning för dexamfetamin som andra linjens ADHD-behandling skulle därför vara förenligt med det tidigare godkännandet av lisdexamfetamin för användning i samma population.

Efter att ha beaktat samtliga tillgängliga uppgifter fann kommittén att det finns tillräckliga belägg för att dra slutsatsen att de som inte svarar på metylfenidat kan dra nytta av dexamfetamin. De två substanserna har en likartad effekt vid ADHD men olika verkningsmekanismer. Metylfenidat är mer selektivt för dopamintransportören, medan dexamfetamin dessutom har ett antal andra effekter såsom

direkta effekter på receptorer och modulering av andra sätt att ta upp dopamin liksom effekt på andra katekolaminer. Trots att ingen enda studie kan tas som avgörande bevis så stödjer publikationerna som lämnats in som del av ansökan, i vilken ingår inte bara publicerade studier utan även terapeutiska riktlinjer och läroböcker, effekten vid andra linjens behandling av ADHD.

Risk för missbruk och beroende

Under bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning av Dexamed togs farhågor upp avseende dexamfetamins potential för missbruk och beroende. Utifrån dexamfetamins farmakokinetik och farmakodynamik fann den invändande medlemsstaten att den potentiella risken för beroende och missbruk i samband med denna produkt är högre än den med andra behandlingsalternativ för ADHD.

Det råder även enighet om att stimulerande medel, däribland dexamfetamin, har en potential för felaktig användning, avledning och beroende. Emellertid ifrågasätts inte effekten av dexamfetamin vid behandling av ADHD. I den aktuella ansökan har användningen av dexamfetamin införts som andra linjens behandling av ADHD för att minska dessa farhågor. Indikationen täcker även ett yttrande om att behandling bör inledas och regelbundet utvärderas av en läkare med expertkunskaper om barns och ungdomars psykiska hälsa efter att en diagnos på ADHD har ställts efter en heltäckande bedömning. Dessa och andra åtgärder i riskhanteringsplanen föreslås för att säkerställa att dexamfetamin endast görs tillgängligt för patienter som verkligen behöver och kan dra nytta av det, för att minska risken för felaktig användning och avledning.

Vad gäller risken för felaktig användning och avledning inom ADHD-populationen kom man i en metaanalytisk granskning av Lee et al. (2011) fram till slutsatsen att ADHD-patienter löper avsevärt högre risk för missbruk av substanser jämfört med den (åldersmatchade) allmänna befolkningen. I andra publikationer verkar författarna även ha dragit slutsatsen att ADHD-behandling med stimulerande medel under barndomen är förknippad med en minskad risk för missbruksrelaterade störningar senare i livet (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). I en senare metaanalys av Humphreys et al. (2013) undersöktes dock både publicerade och opublicerade rapporter gällande sammanlagt 15 olika studier, med slutsatsen att en effektiv behandling av ADHD, vanligtvis med metylfenidat, inte verkar påverka substansmissbruk senare i livet. Denna metaanalys identifierade ett antal centrala problem som kan förklara skillnaderna i studiernas resultat, och författarna konstaterade att, samtidigt som den bygger på Wilens et al. (2003), den ändå är relativt måttlig vad gäller antalet ingående studier. Därför är det för närvarande oklart huruvida behandling av ADHD-patienter med stimulerande medel ändrar deras risk för missbruksrelaterade störningar senare i livet, men beläggen verkar tyda på att risken i den behandlade ADHD-populationen inte är högre än den i den obehandlade ADHD-populationen.

Under förfarandet utförde innehavaren av godkännande för försäljning ytterligare forskning i litteraturen, online, i databaser tillhörande europeiska hälsomyndigheter och WHO och i sin egen säkerhetsdatabas. Trots att det är känt att felaktig användning, missbruk, beroende och avledning är händelser som inte alltid rapporteras till forskrivarna, fann sökningen en mycket låg händelsefrekvens i de länder där dexamfetamin marknadsförs för ADHD.

Det noteras att ålder kan vara en dominerande faktor vid missbruksrelaterade störningar. Experiment med nöjesrelaterade läkemedel startar vanligtvis i ungdomen, medan behandling av ADHD kan börja i tidigare ålder. Dessutom får ADHD-patienter recept på stimulerande medel efter att en ADHD-diagnos har ställts i motsats till att medvetet söka efter stimulerande medel. Missbruk och beroende kan visserligen uppstå, men det verkar finnas en skillnad mellan den population som missbrukar stimulerande medel och den allmänna ADHD-populationen. De anlitade experterna uttryckte faktumet att behandling av ADHD mindre troligt ger eufori hos barn när produkterna används på avsett vis. Experterna ansåg att det för närvarande finns lite som tyder på att dexamfetamin är förknippat med en högre risk för beroende i den behandlade ADHD-populationen än hos dem utan ADHD.

Dessutom förväntas kortverkande behandlingar ha vissa fördelar jämfört med långverkande behandlingar. Det är också mindre troligt att kortverkande behandlingar påverkar sömnmönster och aptiten jämfört med långverkande produkter.

Att optimera behandlingen kan dessutom vara lättare med former för omedelbar frisättning när det behövs en initial titreringsfas för att bestämma de korrekta doseringsnivåerna.

Kommittén konstaterade även att dexamfetamin-innehållande produkter har funnits sedan många år i EU utan någon riskhanteringsplan, varför införandet av en dexamfetamin-produkt med en riskhanteringsplan förväntas tillföra en avsevärd förbättring för patienterna.

Risker förknippade med långvarig användning

Vad gäller de andra potentiella riskerna i samband med långvarig användning av dexamfetamin, såsom möjlig nedsättning av neuro-kognitiv utveckling och risk för kardiomyopati, finns det inga kliniska belägg som stödjer att långvarig behandling har en negativ påverkan på neuro-kognitiv utveckling. Det noteras dock att det totalt sett finns mycket få data i klinisk praxis som stödjer detta. Den identifierade risken för kardiomyopati förknippas främst med kronisk användning, särskilt med högdosanvändning. Expertpanelen medger denna risk men anser att dess frekvens är låg. Det noterades att både förhöjt blodtryck och takykardi kan uppstå. Utöver särskilda åtgärder i riskhanteringsplanen rekommenderade kommittén övervakning av blodtrycket och pulsen för att minimera dessa risker.

Efter att ha beaktat samtliga tillgängliga uppgifter accepterade kommittén att dexamfetamin har en potential för felaktig användning, avledning och även beroende. Kommittén fann dock även att de föreslagna åtgärderna för riskminimering är lämpliga för att minska risken. Indikationen har begränsats till andra linjens, i riskhanteringsplanen till produkten ingår utbildningsmaterial för både förskrivare och patienter/vårdare samt en studie av läkemedelsanvändning som har utökats till att specifikt samla in information om missbruk och felaktig användning. Alla dessa åtgärder, tillsammans med befintliga nationella lagar om tillverkning, distribution och förskrivning av reglerade läkemedel, anses balansera risken.

Riskhanteringsplan

De föreslagna åtgärderna för riskminimering är en kombination av rutinmässiga aktiviteter (inläggning av varningar i produktinformationen) och följande utbildningsmaterial och verktyg:

- En läkares vägledning till förskrivning inräknat anvisning för diagnos i enlighet med DSM/ICD-riktlinjerna och för erkännande och uteslutning av patienter med tidigare missbruk, felaktigt bruk, avledning och beroende.
- Checklistor för förhandsscreening och oavbruten övervakning av patientens blodtryck, hjärtfrekvens, tillväxt (vikt, längd, aptit) och uppkomst av psykoser.

Under bedömningen av ansökan på medlemsstatsnivå inhämtades råd från PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel), om riskhanteringsplanen och sökanden instämde med rekommendationen att:

- Utföra en DUS-studie för att följa användningen av förskrivna dexamfetamin inom EU genom flera olika datakällor. Dessutom ska DUS-studien utökas till att aktivt inhämta rapporter om missbruk, felaktig användning, avledning och beroende hos barn med ADHD från giftinformationscentraler, läkemedelsövervakningscentraler, andra databaser, offentligt tillgänglig information i litteraturen och online.
- Utföra en PASS-studie för att utvärdera dexamfetamins långsiktiga säkerhetsprofil hos barn med ADHD, särskilt inriktad på centrala problem såsom kardiovaskulära händelser, tillväxt och

psykiatrirelaterade oönskade händelser. Denna retrospektiva (nya användare) studie kommer även att jämföra den relativa risken mellan dexamfetamin och andra stimulerande medel i patientpopulationen.

Dessutom rekommenderade CHMP att riskhanteringsplanen bör uppdateras ytterligare (se bilaga IV).

Under skiljedomsförfarandet rekommenderade CHMP följande säkerhetsrelaterade ändringar i produktinformationen:

- Ändring av avsnitt 4.1 att "Behandling ska ske under uppsikt av en specialist på beteendemässiga störningar i barndomen och/eller ungdomen." och att "Dexamfetamin är inte avsett för alla barn med ADHD och beslutet att använda dexamfetamin måste bygga på en mycket grundlig bedömning av svårighetsgraden och kroniciteten av barnets symtom i relation till barnets ålder och potentialen för missbruk, felaktig användning eller avledning."
- Införande av ett yttrande i avsnitt 4.4 om "Missbruk, felaktig användning eller avledning" som anger att risken i allmänhet är större för kortverkande stimulerande medel än för motsvarande långverkande produkter.
- Införande av ett yttrande i avsnitt 4.8 om rapportering av misstänkta biverkningar.

De relevanta avsnitten i produktinformationen uppdaterades i enlighet med detta.

Efter att ha beaktat de data som lämnades in med ansökan anser CHMP att ovanstående åtgärder för riskhantering är nödvändiga för en säker och effektiv användning av läkemedlet.

Övergripande nytta-riskförhållande

Efter att ha övervägt de data som sökanden lämnat in fann kommittén att det finns tillräckliga belägg för att dra slutsatsen att de som inte svarar på metylfenidat kan dra nytta av dexamfetamin. De tillgängliga kliniska uppgifterna, sammantagna med kliniska riktlinjer och det faktum att verkningsmekanismen skiljer sig från andra behandlingsalternativ, stödjer dexamfetamins effekt vid andra linjens behandling av ADHD.

Det accepteras att dexamfetamin har en potential för felaktig användning, avledning och även beroende. Dess användning som enbart andra linjens behandling är, trots dess bevisade effekt, en åtgärd som införts för att minska dessa farhågor. I indikationen ingår även ett yttrande om att det endast bör förskrivas av en specialist när patienten har diagnostiserats med ADHD efter heltäckande bedömning av kroniciteten och svårighetsgraden enligt DSM- eller ICD-riktlinjerna och endast när behandling med metylfenidat har visat sig vara ineffektiv. Under behandlingarna bör behovet av behandling (se nedan) och möjlig uppkomst av överanvändning, beroende eller avledning regelbundet utvärderas.

Totalt sett fann kommittén att de föreslagna åtgärderna för riskminimering är lämpliga för att minska risken. I produktens riskhanteringsplan ingår utbildningsmaterial för både förskrivare och patienter/vårdare, samt en studie av läkemedelsanvändning som har utökats för att specifikt samla in information om missbruk och felaktig användning. Alla dessa åtgärder, tillsammans med befintliga nationella lagar om tillverkning, distribution och förskrivning av reglerade läkemedel, anses balansera risken.

CHMP noterade att den föreslagna riskhanteringsplanen är i linje med befintliga riskhanteringsplaner för andra stimulerande medel (metylfenidat och lisdexamfetamin), liksom att det har funnits dexamfetamin-innehållande produkter sedan årtionden i EU utan någon riskhanteringsplan. Införandet av en dexamfetamin-produkt med en riskhanteringsplan förväntas därför tillföra en avsevärd

förbättring genom att information samlas in om produktens användning i verkliga livet, liksom att åtgärder för riskminimering införs som ännu inte är på plats.

Skäl till positivt yttrande, ändringar av produktresumén och bipacksedeln, samt villkor för godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutande som inleddes av Förenade kungariket enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Nederländerna fann att beviljandet av godkännandet för försäljning utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén granskade alla data som sökanden lämnat in till stöd för dexamfetamins effekt vid andra linjens behandling av ADHD, samt förslagen till minskning av risken för felaktig användning och avledning.
- Kommittén anser att dexamfetamin har en verkningsmekanism som skiljer sig från den för metylfenidat, och att de tillgängliga uppgifterna stödjer dexamfetamins effekt vid behandling av ADHD.
- Kommittén anser dessutom att de föreslagna åtgärderna för riskminimering är lämpliga för att minska risken för felaktig användning och avledning. En studie av läkemedelsanvändning krävdes även för att följa användningen av förskrivna dexamfetamin i Europa med hjälp av flera olika datakällor. Vidare begärde kommittén att en PASS-studie utförs för att utvärdera den långsiktiga säkerhetsprofilen för dexamfetamin hos barn med ADHD, särskilt inriktad på centrala problem såsom kardiovaskulära händelser, tillväxt och psykiatrirelaterade oönskade händelser.

Därför ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för Dexamed och associerade namn befinns vara gynnsamt. CHMP utfärdade ett positivt yttrande som rekommenderar beviljande av godkännandena för försäljning för vilka produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i CHMP:s yttrande och villkoren till godkännandena för försäljning i bilaga IV i CHMP:s yttrande till Dexamed och associerade namn (se bilaga I).