

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба или спиране на разрешенията за употреба, ако е приложимо, като се вземат предвид одобрените показания за всеки лекарствен продукт

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствени продукти, съдържащи дихидроергокристин (вж. Приложение I)

На 18 януари 2012 г. Франция предприема сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за следните лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни: дихидроергокриптин/кофеин, дихидроенгокристин, дихидроерготамин, дихидроерготоксин и ницерголин. Вследствие на национален преглед за проследяване на лекарствената безопасност, проведен през 2011 г., за някои от тези продукти са получени нови спонтанни съобщения за тежки случаи на фиброза и ерготизъм, и Франция счита, че ограничените доказателства за ефикасност не превишават по значение опасенията по отношение на безопасността. Поради това от CHMP е поискано да даде становище дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни, следва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени по отношение на посочените по-долу показания:

- симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)
- допълнително лечение на интермитентно накуцване при симптоматична периферна артериална оклузивна болест (PAOD стадий II)
- допълнително лечение при синдром на Raynaud
- допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход
- остри ретинопатии от съдов произход
- профилактика на мигренозно главоболие
- ортостатична хипотония
- симптоматично лечение на венозно-лимфатична недостатъчност.

Дихидроергокристин (*dihydroergocristine*) е частичен агонист на α -адренорецепторите, който намалява активността на симпатиковите центрове и е отговорен за периферния адренолитичен ефект с повишен тонус на венозната стена. Освен това има фармакологично действие върху серотонинергичните и допаминергичните рецептори, което води до интересни ефекти върху метаболизма на главния мозък. Предлага се в комбинация с раубазин, които е адренолитично и симпатиколитично средство с инхибиторен ефект върху симпатиковите центрове. Той причинява понижаване на кръвното налягане и повишаване на периферния кръвоток. Ефектите му са резултат главно от неговите $\alpha 1$ -блокиращи свойства. В Европа дихидроергокристин се предлага и в комбинация с етофилин.

Одобрените показания на лекарствените продукти, съдържащи дихидроергокристин, обхванати от тази процедура по сезиране и одобрени в най-малко една държава членка, са следните (специфичната формулировка на показанието може да варира в зависимост от продукта):

- симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)
- допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход
- остри ретинопатии от съдов произход.

Притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) са предоставили всички налични данни за ефикасност от клинични изпитвания и наблюдателни проучвания, включително данни, събрани след предоставянето на първоначалното разрешение за употреба. Също така ПРУ са предоставили обзори и критични резюмета на всички спонтанни съобщения за фиброзни реакции (сърдечна със или без белодробна артериална хипертония, белодробна, плеврална, перитонеална, ретроперитонеална, и т.н.) и ерготизъм при предлаганите от тях лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни. По възможност е предоставен преглед на всички други налични данни (т.е. литературни данни, предклинични данни, както и други клинични данни, включително от епидемиологични проучвания), които са от значение, за да се оцени рискът от фиброза.

CHMP разглежда всички съществуващи данни за безопасността и ефикасността на дихидроергокристин.

Клинична ефикасност

ПРУ са предоставили 27 литературни източници в подкрепа на ефикасността на дихидроергокристина по отношение на показанието *„симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“*. От тях 18 са плацебо-контролирани изпитвания, 2 – активно контролирани изпитвания, а 7 – отворени изпитвания.

CHMP счита, че 5 от 6 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания не са приложими, тъй като не е стандартизирана дефиницията за диагноза, не е избран първичен критерий за ефикасност измежду многоизмерно оценяване, броят на пациентите за група е малък (от 47 до 65), а продължителността на лечение е кратка (2 и 3 месеца). Резултатите са разнородни и противоречиви. CHMP изрази становището, че въз основа на тези проучвания не може да се направи заключение за ефикасност. В най-скорошното проучване (Vellas 1998 – непубликувано), резултатите от което са получени след издаването на първоначалното разрешение за употреба, се използва стандартизирана дефиниция за диагнозата (пациентите трябва да имат умерен дефицит на паметта при резултат по скалата MMSE (мини-изследване на психичния статус) > 25 и общ резултат > 38 и <70 по въпросника за самооценка на трудностите в ежедневните дейности на Nair и Kahn) и се дефинира първичният критерий за ефикасност (въпросникът за самооценка на Nair и Kahn и тестът на Gröber и Buschke) априори. Въпреки това в това проучване с адекватно качество на методологически стандарт не се наблюдава значима разлика между дихидроергокристин + раубазин и плацебо групите.

Три плацебо-контролирани проучвания са с популация на проучване от 200 – 240 пациенти. Сред тези три проучвания публикациите на Lazzaro и сътр. и Aranda и сътр. посочват предимство спрямо плацебо, а проучването на Vellas и сътр. демонстрира ефективност, подобна на плацебо.

Две допълнителни проучвания на Hugonot и сътр. са с популация от 114 – 127 пациенти, като и двете показват предимство спрямо плацебо. В шест от оценените проучвания с популация под 100 пациенти находките са подобни.

Постигнато е съгласие, че медицинската терминология, използвана в наши дни и в миналото се различава и че данните следва да се оценяват, като се вземе предвид този аспект, но от друга страна, клиничният симптом деменция е резултат от различни патофизиологични процеси, което затруднява обединяването и сравняването на данните, особено при положение че в отделните проучвания са използвани критерии за включване, които се различават макар и в малка степен.

Всички предоставени данни са прегледани и обсъдени, но ефикасността не може да се счита за доказана в достатъчна степен, въпреки че данните могат да се тълкуват като сочещи лекостепенна ефикасност на дихидроергокристин при *„лечение на хронично когнитивно увреждане в напреднала възраст“*, именно поради несъответствието на данните, натрупани в по-големите изпитвания.

По искане на CHMP през декември 2012 г. е свикано заседание на научна консултативна група (НКГ), по време на което експертите обсъдиха, въз основа на своя клиничен опит, дали това вещество играе роля при симптоматичното лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане в напреднала възраст (с изключение на болестта на Алцхаймер и други деменции). Групата подчерта, че заявеното показание вече не се използва в клиничната практика и че от клинична гледна точка към момента няма данни, че има терапевтична необходимост от това активно вещество за лечение на когнитивно и невросензорно увреждане в напреднала възраст.

По отношение на показанията *„допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход“* и *„ретинопатия от съдов произход“* няколко предоставени предклинични находки, съобщаващи за ефекта от локални дози дихидроергокристин, са оценени от CHMP като недостатъчни, за да подкрепят употребата на дихидроергокристина като средство за понижаване на вътреочно налягане (ВОН) при хора или за други състояния на око с предполагаем съдов произход. Освен това се посочва, че локално поставяне на капки дихидроергокристин е извън обхвата на тази процедура. CHMP отбелязва също

позицията на един от ПРУ, че поради ограниченията на наличните данни очната индикация не може да бъде одобрена.

Клинична безопасност

Приема се, че производните на ерготамин са в състояние да индуцират фиброза, по-специално фиброза на сърдечна клапа. Връзката между фиброза и активиране на серотонинергичен рецептор, по-специално на 5-HT_{2B} рецепторите от производни на ерготамин, е широко описана в литературата. Агонизъм на 5-HT_{2B} рецептори индуцира пролиферативен отговор и митогенност на клетките, които експресират този рецептор, което води до фиброгенеза. Като цяло различният афинитет към серотонинергични рецептори при различните ерготаминови производни и използваните терапевтични дози може да обясни разликите, наблюдавани при процентите за уведомяване за фиброзни реакции. Поради това, дори ако е силно фармакологично правдоподобно производни на ерготамин, действащи като 5-HT_{2B} рецепторни агонисти, да могат да предизвикат „серотонергична“ клапна болест, подобна на тази, предизвикана от карциноидни тумори или фиброзни лезии на други тъкани, трябва да се припомни, че някои производни на ерготамин не са 5-HT_{2B} рецепторни агонисти. Поради това други механизми за предизвикване на фиброза не могат да бъдат изключени, което предполага причинна връзка между фиброза и агонизъм на 5-HT_{2A} и 5-HT_{1B} рецептори и правдоподобен ефект върху серотониновия транспортер.

Данните от съобщените случаи на фиброза (n = 12) са показателни за способността на дихидроергокрисин да предизвиква фиброзни реакции, предимно локализирани в белодробната област, като се има предвид също подобрението при някои пациенти след спиране на продукта. Може да се предположи и недостатъчно съобщаване, тъй като веществото се предлага на пазара от дълго време, както и поради факта, че фиброза вече е посочена като нежелана лекарствена реакция в информацията за продукта.

Дори в някои случаи, при които е прилагано съвместно внасящо объркване лечение (за което е известно, че предизвиква фиброзна реакция), връзката между наблюдаваните фиброзни реакции и лечение с дихидроергокрисин не може да бъде изключена. Също така следва да се подчертае, че са докладвани съобщения за намаляване на разширяването на фиброзната плака дълго време след оттегляне на дихидроергокрисин, подобрения след прекъсване на дихидроергокрисин и повторна положителна провокация (повторно настъпване на симптоми при повторно прилагане). Това е показателно за наличието на причинна връзка между фиброза и дихидроергокрисин.

Освен това в литературата е описан един случай на ретроперитонеална фиброза (отнасящ се до фиброзни плаки) и при сканиране, извършено една година след прекратяване на дихидроергокрисин, се открива значително намаляване на фиброзната плака, което СНМР отчита в полза на причинната връзка между наблюдаваната ретроперитонеална фиброза и дихидроергокрисин.

Въз основа на тези данни и въз основа на фармакологичната правдоподобност дихидроергокрисин се счита за свързан с фиброзни реакции. Освен това трябва да се подчертаят тежестта на такива нежелани събития, възможният им фатален изход и повишеният риск за пациента от развитие на фиброзно нарушение при продължителна употреба съгласно одобрените показания.

В допълнение, въз основа на съобщените случаи не може да бъде изключено свиване на кръвоносните съдове, предизвикано от дихидроергокрисин.

СНМР разглежда предложенията на ПРУ за мерки за свеждане на риска до минимум. Те включват ограничаване на продължителността на лечението при определени условия, противопоказание на продукта при пациенти с предшестваща фиброза или в комбинация с други лекарства, издаване на *пряко съобщение до медицинските специалисти* (DHPC) относно риска, контролен списък за предписващите лекари и фармакологично проучване *in vitro* за афинитета на 5-HT подклас рецепторите към продукта.

Въпреки че някои от предложените мерки биха могли да помогнат за откриването на пациенти с предварително съществуваща фиброза, съответна съпътстваща медикация и повишен риск, Комитетът изтъкна, че те са недостатъчни, за да се избегне някои пациенти да развият фиброза и ерготизъм по време на лечението.

Като цяло СНМР изрази становището, че предвид много ограничените данни за ефикасност нито една ситуация не може да оправдае излагането на пациент на риск от фиброза и ерготизъм.

Съотношение полза/риск

Комитетът стигна до заключението, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи дихидроергокристин, не е благоприятно съгласно член 116 на Директива 2001/83/ЕО за симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции), за допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход и за остри ретинопатии от съдов произход.

Основания за изменение/спиране на условията на разрешенията за употреба

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни, за съответните показания.
- Комитетът разглежда всички данни, представени от ПРУ, и заключенията на научната консултативна група.
- Комитетът счита, че не може да бъде изключена потенциална причинна връзка между фиброзни реакции или ерготизъм и дихидроергокристин. Впрочем наличните данни са показателни за такава причинна връзка. Комитетът подчерта тежестта на тези нежелани лекарствени реакции и възможния им фатален изход.
- Становището на Комитета е, че доказателствата за клинично значима ефикасност на дихидроергокристина при оценените понастоящем показания са много ограничени и поради това описаните по-горе рискове превишават потенциалната полза за пациентите при тези показания.
- Комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи дихидроергокристин:
 - не е благоприятно за симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции).
 - не е благоприятно за допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход.
 - не е благоприятно за остри ретинопатии от съдов произход.

Поради това съгласно член 116 на Директива 2001/83/ЕО CHMP препоръча:

- Условията на разрешението за употреба за лекарствените продукти, съдържащи дихидроергокристин, посочени в приложение I, да бъдат изменени, като се заличат долупосочените показания от информацията за продукта (специфичната формулировка на показанието може да варира в зависимост от продукта и страната), както и всяко позоваване на тях в информацията за продукта, когато става дума за други терапевтични показания, одобрени като част от разрешението за употреба:
 - симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции).
 - допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход.

- остри ретинопатии от съдов произход.
- Спиране на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи дихидроергокрисдин, посочени в Приложение I, в случай че няма други одобрени показания като част от разрешението. За да се отмени спирането, ПРУ трябва да определят специфична популация пациенти, при която ползите от продукта превишават установените рискове.