

Приложение II

Научни заключения и основания за промени в условията на разрешенията за употреба или спиране на разрешенията за употреба, ако е приложимо, предвид одобрените показания за всеки от продуктите

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин (вж. Приложение I)

На 18 януари 2012 г. Франция започна сезиране по член 31 от Директива 2012/83/ЕО за следните лекарствени продукти, съдържащи производни на ергот: дихидроергокриптин/кофеин, дихидроергокристин, дихидроерготамин, дихидроерготоксин и ницерголин. След националния преглед на лекарствената безопасност, проведен през 2011 г., са получени спонтанни съобщения за сериозни случаи на фиброза и ерготизъм при някои от тези продукти и Франция счита, че това опасение относно безопасността не се компенсира от ограничените доказателства за ефикасност. Затова от CHMP е поискано да даде становище дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи производни на ергот, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени във връзка с посочените по-долу показания:

- симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и невросензорно увреждане при хора в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и друга деменция);
- помощно лечение на интермитентно накуцване при симптоматично оклузивно заболяване на периферните артерии (ОЗПА на стадий II);
- помощно лечение на синдром на Рейно;
- помощно лечение на намалена зрителна острота и нарушения на зрителното поле с предполагаем съдов произход;
- остри ретинопатии със съдов произход;
- профилактика на мигренозно главоболие;
- ортостатична хипотония;
- симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност.

Дихидроерготамин мезилат (дихидроерготамин – ДХЕ) е полусинтетично производно на ерготамин. Използва се отдавна за лечение на мигрена въз основа на съдосвиващото си действие, което е по-слабо от това на ерготамин. За превантивно лечение на мигрена дихидроерготамин се прилага перорално за дълъг период от време. За активно лечение на мигрена се прилага парентерално или под формата на назален спрей поради ниската бионаличност на непромененото лекарствено вещество, прилагано перорално.

Ефикасността на дихидроерготамин за активно лечение на мигренозен пристъп не попада в обхвата на това сезиране и няма да бъде разглеждана. Също така в обхвата на сезирането не попада ефикасността на дихидроерготамин, прилаган чрез подкожно, интрамускулно или интравенозно инжектиране или чрез назален спрей, и няма да бъде разглеждана.

От одобрените показания на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин, тези, които попадат в обхвата на тази процедура по сезиране и са одобрени в най-малко една държава членка, са следните (конкретната формулировка на показанията може да варира за различните продукти):

- профилактика на мигренозно главоболие;
- ортостатична хипотония;
- симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност.

Притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) представят всички данни относно ефикасността, налични от клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включително получените след издаването на първоначалното разрешение за употреба. ПРУ подават също собствени прегледи и критични обобщения на всички спонтанни съобщения за реакции на фиброза (сърдечни, със или без белодробна артериална хипертония, белодробни, плеврални, перитонеални, ретроперитонеални и др.) и ерготизъм с предлагани от тях лекарствени продукти, съдържащи производни на ергот. Където е възможно, е предоставен преглед на всички налични данни (напр. от литературата, предклинични и други клинични данни, включително епидемиологични проучвания), които имат отношение към оценката на риска от фиброза.

CHMP разглежда съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на дихидроерготамин.

Клинична ефикасност

Що се отнася до ефикасността, данните за показанието „профилактика на мигренозно главоболие“ са от няколко рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани или двойно-слепи, неконтролирани с плацебо и открити проучвания, повечето от които са проведени след издаването на първоначалното разрешение за употреба.

Двойно-слепите, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания са стари и като цяло не са извършени съгласно настоящата актуална методология. Броят на включените пациенти е малък, продължителността на лечението е твърде кратка и използваните клинични параметри за ефикасност не съответстват на европейските указания относно клинично изследване на лекарствени продукти за лечението на мигрена.

В единственото скоростно голямо проучване с подходящ дизайн (двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на лечение с продължителност 5 месеца) (проучването PROMISE), резултатите от което са получени след издаването на първоначалното разрешение за употреба, ефикасността на дихидроерготамин за предотвратяване на мигрена не е доказана, тъй като няма статистически значима разлика между дихидроерготамин и плацебо. Общо 363 пациенти са лекувани с дихидроерготамин или плацебо в продължение на 4 месеца след 1 месец прием на плацебо като въвеждащо средство. Честотата на мигренозните пристъпи (първостепенния критерий за ефикасност) не е статистически значима (групата на дихидроерготамин ($-1,84 \pm 1,55$) спрямо тази на плацебо ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Разликата в дела на повлиялите се от лечението (61,1% в групата на дихидроерготамин спрямо 55,9% в тази на плацебо) не е статистически значима.

Впоследствие е извършен анализ в подгрупата пациенти ($n=288$) с функционална инвалидност и понижено качество на живот (QOL) (определено според специфичния за мигрената въпросник за качество на живота, MSQ<80). След 4 месеца на лечение честотата на пристъпи намалява с $2,0 \pm 1,6$ (-60,0%) при дихидроерготамин спрямо $1,7 \pm 1,5$ (-48,8%) при плацебо ($p = 0,014$ за относителните промени). Не е наблюдавано значително подобрене спрямо плацебо в подгрупата на пациентите с незасегнато QOL. Като се има предвид, че няма статистически значима разлика между дихидроерготамин и плацебо по отношение на понижаването на честотата на мигренозните пристъпи (първостепенния критерий за ефикасност) в общата популация, ефикасността на дихидроерготамин за предотвратяване на мигрена в това проучване не е демонстрирана.

Данните в литературата показват възможна ефикасност на перорално приеман дихидроерготамин за профилактика на мигрена, но конкретното научно доказателство остава незадоволително. Налице са малко доказателства от двойно-слепите, плацебо-контролирани клинични изпитвания и от тях не може да се направи еднозначен извод за ефикасността на перорално приеман ерготамин спрямо плацебо или други вещества за предотвратяване на мигрена, тъй като се съобщават както положителни, така и отрицателни резултати.

В заключение, проучванията, предоставени от ПРУ, не са извършени съгласно актуалната методология. Броят на включените пациенти е малък, а продължителността на лечението – твърде кратка. В единственото скоростно голямо проучване с подходящ дизайн (проучване PROMISE) няма статистически значима разлика между дихидроерготамин и плацебо по отношение на понижаването на честотата на мигренозните пристъпи (първостепенния критерий за ефикасност) в общата популация.

Освен това по искане на CHMP през декември 2012 г. е свикана научна консултативна група (НКГ), на чиито заседания експертите обсъждат, основавайки се на клиничния си опит, дали това вещество играе роля при профилактиката на мигренозно главоболие. Въз основа на клиничния опит групата счита, че не съществува конкретна популация, която би имала полза от лечението с това активно вещество при профилактиката на мигренозно главоболие. Затова групата изразява становището, че няма ясно определена популация, която се повлиява незадоволително от стандартното лечение за профилактика на мигрена, и е налице терапевтична необходимост от това вещество като алтернативно/от последна линия лечение.

CHMP счита, че проучванията, представени за показанието „ортостатична хипотония“, са с лошо методологично качество – те са предимно неконтролирани изпитвания, като само едно от тях е двойно-сляпо, но с малък брой пациенти. Някои от тях оценяват инжекционния път на въвеждане или дози като по-високи от препоръчаните (до 42 mg дневно вместо 10 mg дневно). Популацията пациенти е разнородна или са включени пациенти с хипотония, предизвикана от лечение с психотропни лекарства. При тези проучвания изглежда, че дихидроерготамин има някаква

ефикасност само при инжекционен път на въвеждане или в дози, по-високи от разрешените за употреба. Разрешените за употреба перорални дози имат слаба или никаква ефикасност поради ниската бионаличност на лекарството.

Само едно проучване, Thulesius (1986), демонстрира значително понижение на непосредствения спад на кръвното налягане след прием на дихидроерготамин в доза 10 mg дневно спрямо плацебо при пациенти с хипотония, предизвикана от лечение с психотропни лекарства, и е получено след издаването на първоначалното разрешение за употреба. CHMP счита дизайнът на това проучване за приемлив (т.е. контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо), но размерът му – малък (n=58). Освен това пациентите са включвани, ако демонстрират понижение на систоличното кръвно налягане с повече от 10 mmHg, което не съответства на утвърденото определение за ортостатична хипотония (поне 20 mmHg под изходното ниво). Систоличното кръвно налягане в групата на плацебо и в тази на дихидроерготамин се различава още в изходния момент. Ефикасността е оценена чрез сравняване на абсолютните стойности на кръвното налягане след лечението, а не на разликите при легнало и изправено положение. Това не се счита за приемливо. CHMP заявява също, че проучваната популация, която се състои само от пациенти с предизвикана от лекарства ортостатична хипотония, не е представителна и не позволява да се направи заключение относно ефикасността на дихидроерготамин в цялата популация пациенти с ортостатична хипотония.

Комитетът взема предвид и гледната точка на някои ПРУ, че няма достатъчно данни в подкрепа на показанието за перорално приеман дихидроерготамин при ортостатична хипотония.

Освен това по искане на CHMP през декември 2012 г. е свикана научна консултативна група (НКГ), на чиито заседания експертите обсъждат, основавайки се на клиничния си опит, дали това вещество играе роля при лечението на ортостатична хипотония. Въз основа на клиничния опит групата счита, че дихидроерготамин се използва много рядко за лечението на ортостатична хипотония и няма ясна полза за пациентите. Освен това се използва интравенозната лекарствена форма, а не пероралната, която попада в обхвата на тази процедура по сезиране. Затова групата изразява становището, че въз основа на наличните данни няма необходимост от това вещество, тъй като няма ясна подгрупа пациенти, които биха имали полза от него.

За показанието „симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност“ са проведени много малко проучвания. Откритото проучване (Wenzel-E и сътр., 1989), резултатите от което са получени след издаването на първоначалното разрешение за употреба, разглежда употребата на дихидроерготамин при венозна недостатъчност. Дванадесет пациенти, страдащи от периферна венозна недостатъчност, са лекувани първо с дихидроерготамин интравенозно, последвано от перорално приложение на дихидроерготамин за една седмица. Въпреки че са демонстрирани значително понижение на венозния капацитет, капилярния ток на еритроцитите и пиковия ток при реактивна хиперемия, поради много малката проучвана група, неконтролирания дизайн на изпитването и други методологични ограничения CHMP не може да направи каквото и да било заключение относно ефикасността на дихидроерготамин.

Представените проучвания са стари и с лошо методологично качество – неконтролирани, открити, с малък брой пациенти (n=12 при Wenzel, 1989, което е най-скорошното проучване). Някои от тях са проведени с интравенозно приложение, което не попада в обхвата на тази процедура по сезиране за дихидроерготамин. Нито заболяването на пациентите, нито параметрите за ефикасността са добре дефинирани. Значението на клиничните параметри е съмнително. CHMP взема предвид гледната точка на някои ПРУ, че няма достатъчно данни в подкрепа на показанието за перорално приеман дихидроерготамин при симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност, и счита, че въз основа на резултатите от тези проучвания не може да се направи научно заключение относно ефикасността на дихидроерготамин.

Клинична безопасност

Известно е, че производните на ергот могат да предизвикват фиброза, по-специално фиброза на сърдечните клапи. В литературата подробно е описана връзката между фиброзата и активирането на серотонинергичните рецептори, по-конкретно на 5-HT_{2B} рецепторите, от производни на ергот. Агонизмът спрямо 5-HT_{2B} рецепторите предизвиква пролиферативна реакция и митогенност на клетките, експресиращи този рецептор, което води до фиброгенеза. Като цяло променливото предразположение на различните производни на ергот към серотонинергичните рецептори и използваните терапевтични дози могат да обяснят наблюдаваните разлики в честотите на съобщаване на фибротичните реакции. Затова дори от фармакологична гледна точка да е много вероятно производните на ергот, действащи като агонисти на 5-HT_{2B} рецепторите, да могат да предизвикват серотонинергично заболяване на клапите, подобно на предизвикването от

карциноидни тумори или фибротични лезии на други тъкани, трябва да се има предвид, че някои от производните на ергот не са агонисти на 5-HT_{2B} рецепторите. Следователно, не могат да бъдат изключени други механизми, предизвикващи фиброза, което предполага причинно-следствена връзка между фиброзата и агонизма спрямо 5-HT_{2A} и 5-HT_{1B} рецепторите и вероятно влияние върху серотониновия транспортен протеин.

По отношение на съобщените случаи СНМР отбелязва като проблем недостатъчното съобщаване за този продукт от гледна точка на периода, от който се предлага на пазара. Съмненията относно това се основават на следното:

- Нежеланите лекарствени реакции с вещество, което се предлага от дълго време на пазара, се съобщават по-рядко.
- Фиброзата се споменава в някои кратки характеристики на продукта (КХП) в Европа и очакваните реакции не се съобщават достатъчно често.
- Фиброзата е също скрита реакция, която се проявява след дълъг период на лечение, и поради това диагностицирането ѝ често е забавено.

Освен това предоставените от ПРУ данни относно безопасността са непълни (разминаване между периода на преразглеждане и периода от пускането на продукта на пазара досега) и не може да се изключи, че липсват съобщени случаи с предлаганите от тях продукти.

Като цяло 8 случая на фибротични нежелани лекарствени реакции от извършеното през 2011 г. във Франция проучване и 50 от 75-те случая, съобщени от ПРУ, са счетени за потенциално свързани с дихидроерготамин, включително 24 без компрометиращ фактор. Един случай е компрометиран поради медицинската анамнеза, а при 25 други случая се съобщава за съмнения за други лекарства – бенфлуорекс (4 случая), дексфленфурамин (4 случая), перголид (1 случай), бета блокери (9 случая), фенофибрат (2 случая) и лекарства с производни на ергот (8 случая). Известно е, че тези лекарства, за които има съмнения, предизвикват фиброза. СНМР отбелязва обаче, че бета блокерите не са широко считани за причина за фиброза. В определени публикации те се считат за причина за ретроперитонеална фиброза (*P. Meier и сътр., La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

В съобщените случаи дихидроерготамин е показан предимно при мигрена или главоболие (30 пациенти) и е използван в препоръчителната дневна доза. Както може да се очаква, фиброза се проявява предимно при пациенти от женски пол (68%) след продължително лечение с дихидроерготамин (средно 9,1 години) и най-често съобщаваните типове фиброзни реакции са ретроперитонеални (36%), следвани от сърдечни (30%) и плеврални (18%).

Почти всички случаи са сериозни (93% от случаите, в които е съобщена сериозността) и лечението с дихидроерготамин е преустановено в 91% от случаите (за които има информация), а в 57% от тях изходът е съобщен като подобрение или възстановяване. СНМР обаче отбелязва, че при повечето от тези пациенти подобрение или възстановяване се наблюдават след лечение с кортикостероиди или хирургическа намеса (подмяна на клапата) и в повечето случаи подобрението се разглежда въз основа на клинични симптоми (без сканиране).

В заключение, предвид съобщаваните случаи на трудна за ранно диагностициране реакция (забавени симптоми), вероятното недостатъчно съобщаване и употребата на лекарството в разрешената дозировка в допълнение към вероятния фармакологичен профил, се счита, че дихидроерготамин е силно свързан с риск от фибротични реакции. Освен това предвид факта, че фиброзата е сериозна животозастрашаваща реакция, наблюдавана след продължително лечение с дихидроерготамин (лекарство, използвано при показания, изискващи продължително лечение), това влияе върху съотношението полза/риск на продуктите.

Освен това осемте нови спонтанни известия, съобщени по време на проучването във Франция през 2011 г., показват, че действащите понастоящем мерки за намаляване на риска не са достатъчни за предотвратяване на риска от фибротични реакции.

По отношение на риска от ерготизъм прегледът на случаите, предоставени от ПРУ, не е изчерпателен и използваната за откриването на случаи на ерготизъм методология не е ясна за повечето ПРУ. Някои симптоми, свързани с ерготизъм, могат да се сбъркат със симптоми на мигрена и съответно да не бъдат съобщени като нежелана лекарствена реакция. ПРУ обаче съобщават за общо 134 случая на ерготизъм или потенциално свързани симптоми.

Ерготизмът представлява сериозна реакция, която в редки случаи води до сериозни последствия след ампутация или резекция на дебелото черво например. Тази реакция се проявява при млади

пациенти (средната възраст при съобщените случаи е 41 години) и скоро след започване на приема на дихидроерготамин (по-малко от 2 месеца, средно 2 дни). Подчертават се тежестта на тези нежелани лекарствени реакции и възможният фатален изход от тях.

Симптомите на ерготизъм са изброени в точки 4.8 и 4.9 от всички КХП, а ерготизъм е указан в точка 4.4 като последица от продължителна употреба или високи дози дихидроерготамин. При всички продукти е противопоказна едновременната употреба на инхибитори на СYP3A заедно с дихидроерготамин (точка 4.5.), а за някои – едновременната употреба на съдосвиващи средства. Повече от половината от съобщените случаи на ерготизъм обаче са описани извън контекста на предозиране или без употребата на противопоказано лекарство. При това броят на съобщените случаи с едновременна употреба на противопоказано лекарство показва, че информацията в КХП не е достатъчна, за да се избегне излагането на пациента на сериозен риск от ерготизъм.

В заключение, ерготизъм е нежелана реакция към лекарства, съдържащи производни на ергот, за която е добре известно, че се проявява в контекста на предозиране или взаимодействие. Въпреки това предвид броя на съобщените случаи с дихидроерготамин със симптоми, свързани с ерготизъм (въпреки възможната липса на случаи), дори когато дихидроерготамин се използва съгласно препоръчаното (без предозиране, без противопоказани лекарства и краткосрочно), високата фармакологична вероятност и предполагаемата хроничност, в повечето случаи се счита, че при лечение с дихидроерготамин пациентите са изложени на висок риск от ерготизъм. Още повече, че предвид сериозността на ерготизма и последиците от него (усложнения, необходимост от хирургична намеса, ампутация), младата възраст на пациентите с ерготизъм и краткия период до проява на реакцията, профилът на безопасност на дихидроерготамин е много спорен.

CHMP разглежда предложенията на ПРУ относно мерки за свеждане на риска до минимум. Те включват ограничаване на терапевтичните показания, препоръки за стриктно проследяване на пациентите и пускане на пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС). Въпреки че някои от предложените мерки биха могли да помогнат за ранното установяване на пациенти с фиброза, това пак може да е твърде късно, тъй като понякога тези реакции са необратими. Поради това Комитетът отбеляза, че предложените мерки са недостатъчни, за да се избегне развитието на фиброза и ерготизъм при някои пациенти по време на лечението.

Като цяло CHMP изразява становището, че предвид много ограничените данни относно ефикасността никаква ситуация не може да оправдае излагането на пациент на риск от фиброза и ерготизъм.

Съотношение полза/риск

Комитетът заключи, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин, за перорална употреба не е положително съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО при профилактика на мигрена, при ортостатична хипотония и при симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност.

Основания за спиране/промените в условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема предвид процедурата съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи производни на ергот, при разглежданите показания.
- Комитетът разглежда всички представени от ПРУ данни и резултатите от научната консултативна група.
- Комитетът счита, че не може да се изключи възможна причинно-следствена връзка между фибротичните реакции или ерготизма и перорално приемания дихидроерготамин. В действителност наличните данни подсказват такава връзка. Подчертават се сериозността на тези нежелани лекарствени реакции и възможният фатален изход от тях.
- Комитетът изразява становището, че доказателствата за клинично значима ефикасност на приеман перорално дихидроерготамин при оценяваните понастоящем показания са много

ограничени и следователно, установеният по-горе риск надвишава възможната полза за пациентите при тези показания.

- Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин, за перорален прием:
 - не е положително при профилактика на мигренозно главоболие;
 - не е положително при ортостатична хипотония;
 - не е положително при симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност.

Следователно, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО CHMP препоръча:

- следните промени в условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин, посочени в Приложение I: да се заличат посочените по-долу показания от информацията за продукта (конкретната формулировка на показанието може да се различава според продуктите и държавите), както и съответните препратки към тези показания в информацията за продукта, където има други терапевтични показания, одобрени за употреба като част от разрешението за употреба:
 - профилактика на мигренозно главоболие;
 - ортостатична хипотония;
 - симптоматично лечение на венолимфна недостатъчност;
- спиране на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготамин, посочени в Приложение I, при положение че като част от разрешението няма одобрени други показания. За да бъде отменено спирането, ПРУ трябва да определят конкретна популация пациенти, за които ползите от продукта надвишават риска.