

Приложение II

Научни заключения и основания за промени в условията на разрешенията за употреба или временно спиране на разрешенията за употреба, както е приложимо, като се вземат предвид одобрените показания за всеки продукт

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи дихидроерготоксин (виж Приложение I)

На 18 януари 2012 г., Франция предприема сезиране съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО за следните лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни: дихидроергокриптин/кофеин, дихидроергокристин, дихидроерготамин, дихидроерготоксин и ницерголин. След преглед за проследяване на лекарствената безопасност на национално ниво, проведен през 2011 г., за някои от тези продукти са получени нови спонтанни нотификации за сериозни случаи на фиброза и ерготизъм и Франция счита, че ограничените доказателства за ефикасност не надвишават това опасение по отношение на безопасността. Поради това от CHMP е поискано да даде становище дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи ерготаминови производни, трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени във връзка с посочените по-долу показания:

- Симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно 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 със съдов произход
- Профилактика на мигренозно главоболие
- Ортостатична хипотония
- Симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност

Дихидроерготоксин мезилат е ерготаминов алкалоид, известен още като кодергокрин мезилат и ерголоид мезилат, който е съставен от равни части мезилати на дихидроергокорнин, дихидроергокристин и дихидроергокриптин. Основният механизъм на действие на дихидроерготоксин и други ерголоиди не е изяснен към настоящия момент. Той действа като агонист на допаминергични и серотонинергични рецептори и антагонист на алфа-адренорецептори. Дихидроерготоксин модулира синаптичните невротрансмитерни нива и увеличава притока на кръв към мозъка; преди време се е смятало, че последният механизъм е основният начин на действие, чрез който дихидроерготоксин упражнява клинични ефекти. Одобрените показания на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготоксин, които попадат в обхвата на тази процедура по сезиране и са 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 нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)
- Допълнително лечение при синдром на Raynaud

- Допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход
- Профилактика на мигренозно главоболие
- Симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност

Деменцията и свързаните с деменция показания, както и остро лечението на мигрена са извън обхвата на тази процедура по сезиране.

Притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) са представили всички налични данни за ефикасност от клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включително данни, събрани след предоставянето на първоначалното разрешение за употреба. ПРУ също така са представили свои собствени обзори и критични обобщения на всички спонтанни съобщения за фиброзни реакции (сърдечна със или без белодробна артериална хипертония, белодробна, плеврална, перитонеална, ретроперитонеална, и т.н.) и ерготизъм при техни лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни. Където е възможно е предоставен преглед на всички други налични данни (т.е. данни от литературата, предклинични данни, както и други клинични данни, включително епидемиологични проучвания), които са от значение, за да се оцени рискът от фиброза.

CHMP обсъжда съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на дихидроерготоксин.

Клинична ефикасност

Относно ефикасността на показанието *„симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“* ПРУ са представили данните по подраздели когнитивни функционални заболявания: мозъчно увреждане при артериосклероза, мозъчно-съдова недостатъчност и мозъчен инсулт, и други причини при пациенти в напреднала възраст/сенилно увреждане, първично или без друго установено увреждане и органичен мозъчен синдром. ПРУ са представили редица документи от клинични проучвания за ефикасност, 2 прегледа (the medical letter, 1974, Mc Donald, 1979) и един преглед на Cochrane (2009). Прегледът на Cochrane не е подходящ за целите на оценката, тъй като е фокусиран върху деменция и симптоми, съответстващи на деменция.

Публикациите относно клинични данни са остарели (от 1971 до 1995 г.). По-голямата част от документите не са подходящи (публикации не са представени, проучванията са били открити, не са плацебо контролирани и/или са с интравенозна употреба на дихидроерготоксин мезилат).

По време на прегледа ПРУ предлагат показанието да се ограничи до *„симптоматично лечение на хронично когнитивно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“*. От 19 клинични проучвания, за които се твърди, че са в подкрепа на това ограничено показание и които включват разнородни популации, някои не показват значими ефекти на дихидроерготоксин. При други само по определени точки от скалата за оценка

на ефикасността се наблюдава значимо подобрене. Проблемни въпроси като висок процент на отпадане, неясни или субективни критерии за оценка и малък брой пациенти също изключват възможността да се направи заключение за ефикасност на базата на тези данни.

Поставянето на диагноза и определянето на произхода на когнитивните увреждания са трудни задачи за съвременната медицина. С настоящите средства за оценка на състоянието на пациента разграничаването между леко или умерено когнитивно увреждане и ранен стадий на болест на Алцхаймер или друга деменция е трудно. В такива случаи приложението на дихидроерготоксин може да забави прилагането на подходящо лечение за деменция.

CHMP отбелязва, че пациентите, включени в проучванията, се представят с разнообразни симптоми или предполагаема диагноза, ефектът е преценяван главно по субективни оценки, наблюдаваните симптоми са много разнородни, резултатите от проучванията не са сходни и дългосрочните данни не са в полза на ефект на дихидроерготоксин в сравнение с плацебо. По тази причина становището на CHMP е, че не би могло да се направи заключение за ефикасността на дихидроерготоксин като „адювантно симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“ или при друго показание.

В допълнение, по искане на CHMP през декември 2012 г. е свикана научна консултативна група (SAG), в рамките на която експертите обсъждат, въз основа на клиничния си опит, дали това вещество играе роля при симптоматичното лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции). Групата подчертава, че заявеното показание вече не се използва в клиничната практика и че от клинична гледна точка няма доказателства, че в момента има терапевтична необходимост от това активно вещество при лечението на когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст.

За показанието *„допълнително лечение при синдром на Raynaud“* CHMP отбелязва, че показанието, предявено от ПРУ, е периферна съдова болест и че в някои държави членки допълнителното лечение на синдром на Raynaud е одобрено за дихидроерготоксин като част от това по-общо показание (т.е. „периферна съдова болест“). Въпреки това представените проучвания оценяват перорален дихидроерготоксин при много разнородни заболявания на вените: периферна и мозъчно-съдова недостатъчност, хронична варикозна екзема, язва на краката, разширени вени, венозна недостатъчност, мозъчно-съдови лезии, тромбофлебит на повърхностните вени, пост-тромбофлебитни синдроми. Тези проучвания са с лошо методологично качество: неконтролирани, с отворен дизайн и без каквато и да било добре определена първична крайна точка за ефикасност. Вследствие на това не е възможно CHMP да изготви научни заключения относно ползата от дихидроерготоксин при периферна съдова болест въз основа на резултатите от тези проучвания и следователно не могат да се направят заключения за допълнителното лечение при синдром на Raynaud.

За показанието *„допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход“* са представени седем клинични проучвания.

Всички тези остарели проучвания имат методологични недостатъци. Пет са неконтролирани, с отворен дизайн, без каквато и да било добре определена основна цел за ефикасност и са проведени при пациенти с разнородни очни нарушения. Двете сравнителни проучвания, описани от ПРУ (Orma, 1958 и Vannas, 1958), са с лошо методологично качество и освен това няма налична информация относно точния дизайн или рандомизация в различните изследвани групи. В допълнение, и двете включват малък брой пациенти ($n=48$ и $n=62$), и двете са краткосрочни проучвания (съответно 1 – 5 месеца и 8 месеца), чиято краткосрочна продължителност се счита неподходяща за оценката на изхода при бавно прогресиращи заболявания. Въз основа на цялостната предоставена документация СНМР стига до заключението, че проучванията страдат от съществени методологични недостатъци, които възпрепятстват каквото и да било заключение относно ефикасността на продукта.

За показанието *„профилактика на мигренозно главоболие“* две публикации описват двойно-сляпо, активно, неконтролирано с плацебо проучване относно ефекта на дихидроергокриптин (дихидроерготоксин се състои от една трета дихидроергокриптин) в сравнение с пропранолол и флунаризин. Въпреки факта, че пропранолол и флунаризин са признати за профилактика на мигрена, липсата на плацебо група не позволява да се направи заключение относно ефикасността на дихидроерготоксин при профилактиката на мигрена.

В допълнение, по искане на СНМР през декември 2012 г. е свикана научна консултативна група (SAG), в рамките на която експертите обсъждат, въз основа на клиничния си опит, дали това вещество играе роля при профилактиката на мигренозно главоболие. Въз основа на клиничния опит групата счита, че не съществува специална популация, която би могла да има полза от лечението с това активно вещество при профилактиката на мигренозно главоболие. Поради това становището на групата е, че няма е ясно определена популация, която да отговаря незадоволително на стандартното лечение за профилактика на мигрена и да има терапевтична нужда от това вещество като алтернатива/последна линия на лечение.

В подкрепа на показанието *„симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност“* няма предоставени данни и следователно СНМР не би могъл да стигне до заключение относно ефикасността.

Клинична безопасност

За повечето производни на ерготамин се приема, че са в състояние да предизвикат фиброза, по-специално фиброза на сърдечните клапи. Връзката между фиброза и активиране на серотонинергични рецептори, особено на 5-HT_{2B} рецептори, от производни на ерготамин, е обширно описана в литературата. Агонизъм на 5-HT_{2B} рецептори предизвиква пролиферативен отговор и митогенност на клетките, които експресират този рецептор, което води до фиброгенеза. Като цяло различният афинитет към серотонинергични рецептори на различните ерготаминови производни и употребяваните терапевтични дози може да обяснят разликите в обявяваните проценти за фиброзните реакции. Следователно, дори ако е много правдоподобно според фармакологията, че производните на ерготамин, действащи като 5-HT_{2B} рецепторни агонисти, могат да предизвикат „серотонергично“ заболяване на клапите, подобно на това, предизвиквано

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, предизвикващи фиброза, не могат да бъдат изключени, което подсказва причинна връзка между фиброза и агонизъм на 5-HT_{2A} и 5-HT_{1B} рецептори и също правдоподобен ефект върху серотонинов транспортер.

Данните от докладваните случаи на фиброза (n=9) са ограничени, за да се правят категорични заключения, но въпреки това способността на дихидроерготоксин да предизвика фиброзни реакции, локализирани в ретроперитонеалната, белодробната и сърдечната област, не може да се изключи, особено въз основа на липсата на всякаква друга етиология за някои от оценяваните случаи и на механизма на действие на ерготаминовите производни. Освен това три от деветте случая са съобщени по време на френския общ преглед за проследяване на лекарствената безопасност, проведен през 2011 г., което показва, че мерките за минимизиране на риска, които понастоящем са в сила, не са достатъчни за да се предотврати риска от фиброзни реакции.

В допълнение, дихидроерготоксин съдържа дихидроергокриптин и дихидроергокрисин, за които също се счита, че са свързани с предизвикването на фиброзни реакции.

Въз основа на тези данни и въз основа на фармакологичната правдоподобност се счита, че дихидроерготоксин е свързан с фиброзни реакции. Освен това следва да се подчертае тежестта на такива нежелани събития, техният възможен фатален изход и повишеният риск за пациента да развие фиброзно смущение при продължителна употреба съгласно разрешените показания.

Няма обявени съобщения за ерготизъм, но въпреки това СМНР поставя под въпрос уместността на метода за събиране на данни (т.е., те не са изчерпателни, от което следва, че са неубедителни). По-конкретно СМНР уточнява, че освен „ерготизъм“ има други предпочитани термини, които също са свързани със симптоми на ерготизъм (т.е., парестезии, мравучкане, изтръпване, чревна/мозъчно-съдова/периферна исхемия, исхемия на езика, ангина пекторис, коронаропатия, гръдна болка, гадене, повръщане, диария, коремна болка, усещане за студ, тромбоза, мозъчен инсулт, гангрена, некроза, вазоконстрикция/вазоспазм, цианоза, миалгия, мускулни крампи, болка в крайниците, световъртеж, хипоестезия, скованост, главоболие, обърканост, халюцинации). В допълнение, в литературата са съобщени тежки случаи със симптоми на периферна вазоконстрикция.

СМНР разглежда предложенията на ПРУ относно мерки за минимизиране на риска. Те включват промяна на начина на предписване, ограничаване на продължителността на лечение при определени условия, противопоказание на продукта при пациенти с предшестваща фиброза или в комбинация с други лекарства, публикуване на ДНРС (пряко адресирано съобщение до медицинските специалисти), което да подчертава риска, контролен списък за предписващите лекари и фармакологично ин витро проучване за афинитета на подкласовете 5-HT рецептори към продукта. Въпреки че някои от предложените мерки биха могли да подпомогнат откриването на пациенти с предшестваща фиброза, съответно съпътстващо лечение и повишен риск, Комитетът изтъква, че те са недостатъчни, за да се избегне рискът някои пациенти да развият фиброза и ерготизъм по време на лечението.

Като цяло становището на СНМР е, че никаква ситуация не би могла да оправдае излагането на пациент на риск от фиброза и ерготизъм, като се имат предвид много ограничените данни за ефикасност.

Съотношение полза/риск

Комитетът стига до заключението, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи дихидроерготоксин, не е благоприятно в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО за симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции), за допълнително лечение при синдром на Raynaud, за допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход, за профилактика на мигренозно главоболие и за симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност.

Процедура на преразглеждане

След приемането на становището на СНМР по време на заседание на СНМР през юни 2013 г., от един от ПРУ, включени в процедурата, е получено искане за преразглеждане. Обхватът на преразглеждането се фокусира върху преоценката на съотношението полза/риск на дихидроерготоксин при ограниченото показание, предложено от ПРУ, за *„симптоматично лечение на когнитивно увреждане при пациенти в напреднала възраст с изключение на болест на Алцхаймер и деменция“*.

СНМР преразглежда всички налични данни в подкрепа на ползата и безопасността на дихидроерготоксин и обсъжда гореспоменатото ограничено показание, предложено от ПРУ.

СНМР подчертава, че *„хронично когнитивно увреждане с изключение на болестта на Алцхаймер и други деменции“* не се счита за общоприета дефиниция на патологично състояние, което да бъде цел за постигане на полза от лечение.

СНМР повтаря, че проучванията, представени в подкрепа на ефикасността на дихидроерготоксин, са публикувани през седемдесетте и осемдесетте години, със съответния риск от пристрастност в публикациите, и имат няколко ограничения. В действителност разнородността на предоставените проучвания е такава, че не могат да се направят каквито и да било категорични заключения.

СНМР счита, че тези проучвания не осигуряват стабилни доказателства в подкрепа на ефикасността на дихидроерготоксин в предложената целева популация. Освен това фактът, че тези проучвания са провеждани преди много години, повдига методологични опасения, като се има предвид развитието на клиничните методи на изследване и промените в дефиницията за състояния на деменция/пре-деменция с течение на времето. Следователно остава несигурно дали изследваната популация в избраните клинични проучвания е представителна за предложеното показание. Поради това продължават да съществуват опасения относно разнородността на изследваната популация. Освен това проучванията, от които се съобщават положителни резултати, претендират за подобряване на различни параметри по скали, предназначени за долавяне на важни аспекти на когнитивно увреждане. Употребяваните скали са до голяма степен основани на по-скоро на субективна преценка, отколкото на същинско тестване. Крайният

резултат при различните компоненти, включени в тези средства за оценяване, варира значително между отделните проучвания и не могат да се направят каквито и да било общи заключения нито за размера на възможните ефекти, нито за клиничното значение.

С оглед на горепосоченото становище на СНМР е, че представените проучвания не биха могли да докажат, че дихидроерготоксин има клинично значим ефект върху пациенти с когнитивни нарушения.

СНМР отбелязва, че разпространението на нежелани събития (т.е. ретроперитонеална фиброза, белодробна фиброза, заболяване на сърдечните клапи, ерготизъм), съобщено от ПРУ при дихидроерготоксин, е ниско. Въпреки това СНМР също така отбелязва, че ПРУ предоставя информация само за своя продукт (Hydergine) и че е вероятно недостатъчно съобщаване. СНМР счита, че въпреки че рискът от фиброзни реакции и ерготизъм, свързани с дихидроерготоксин, е рядък, той е установен и това са тежки нежелани събития с възможен фатален изход.

СНМР взема предвид мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ. Като цяло СНМР повтаря, че не счита, че мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, ефективно намаляват риска от фиброзни реакции и ерготизъм. Фиброзните реакции са свързвани с хронична употреба на ерготаминови производни и въпреки че съобщеният процент при дихидроерготоксин е нисък, рискът е достатъчно сериозен, за да не бъде отхвърлен, особено когато се има предвид потенциалната му употреба като дългосрочно лечение при широка популация пациенти.

В допълнение СНМР свиква още едно заседание на научната консултативна група (SAG), което се провежда на 16 октомври 2013 г. SAG единодушно се съгласява, че не съществува отделна клинична единица за когнитивно увреждане, различно от деменция (CIND), че диагностичните критерии и дефиниции са се променили с течение на времето и че тази формулировка не съответства на настояща клинично определена група. Освен това SAG счита, че доказателствата, представени от ПРУ, са с лошо качество. Според SAG не се изключва априори, че лекарството би могло да бъде ефикасно в подгрупа на добре дефинирани пациенти съгласно настоящите критерии, но това не може да се определи въз основа на предоставената информация, която включва изключително разнородна популация пациенти и параметри за крайните резултати на проучване. По принцип лекарство, изследвано при продромални етапи на деменция, би трябвало да демонстрира подобряване на когнитивната функция и, в допълнение, забавяне на прогресирането до деменция. Като цяло SAG не е съгласна с показанието и дефинициите за целевата популация, предложени от ПРУ.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съществува риск от редки, но сериозни фиброзни реакции и ерготизъм, свързани с лечението с дихидроерготоксин. Становището на Комитета е, че доказателствата за клинично значима ефикасност на дихидроерготоксин при предложеното показание *„симптоматично лечение на когнитивно увреждане при пациенти в напреднала възраст с изключение на болест на Алцхаймер и деменция“* са много ограничени. От тук следва, че демонстрираната полза за пациенти при предложеното показание не превишава гореописаните рискове. Комитетът не счита, че предложените мерки за минимизиране на риска ефективно намаляват риска за двете посочени реакции (фиброза и ерготизъм) при общото показание, предложено от ПРУ. Следователно Комитетът стига до заключението, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи дихидроерготоксин не е благоприятно при *„симптоматично*

лечение на когнитивно увреждане при пациенти в напреднала възраст с изключение на болест на Алцхаймер и деменция“.

Основания за временно спиране/промяна на условията на разрешенията за употреба

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи ерготаминови производни, при съответните показания.
- Комитетът разглежда всички представени данни и основания, предоставени от ПРУ, и резултатите от научните консултативни групи.
- Комитетът счита, че не може да се изключи потенциална причинна връзка между фиброзни реакции или ерготизъм и дихидроерготоксин. Наличните данни в действителност са показателни за такава причинна връзка. Подчертана е сериозността на такива нежелани събития и техния възможен фатален изход.
- Становището на Комитета е, че доказателствата за клинично значима ефикасност на дихидроерготоксин при оценените показания към дадения момент, както и при показанието, предложено от ПРУ при преразглеждането, са много ограничени и поради това потенциалната полза за пациенти с тези показания се превишава от гореописания риск.
- Комитетът поддържа становището си, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи дихидроерготоксин:
 - Не е благоприятно при симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции) и на последното предложено показание *„симптоматично лечение на когнитивно увреждане при пациенти в напреднала възраст с изключение на болест на Алцхаймер и деменция“*.
 - Не е благоприятно при допълнително лечение при синдром на Raynaud.
 - Не е благоприятно при допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход.
 - Не е благоприятно при профилактика на мигренозно главоболие.
 - Не е благоприятно при симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност.

По тези причини CHMP поддържа становището си от 27 юни 2013 г. и следователно, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CHMP препоръчва:

- Условията на разрешението за употреба за лекарствени продукти, съдържащи дихидроерготоксин, посочени в Приложение I, да бъдат изменени, като от информацията за продукта се заличат долупосочените показания (специфичната формулировка на показанието може да варира в зависимост от продукта и в зависимост от страната), както и всяка

съответна препратка към тези показания, когато има и други терапевтични показания, одобрени като част от тяхното разрешение за употреба:

- Симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции).
 - Допълнително лечение при синдром на Raynaud.
 - Допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход.
 - Профилактика на мигренозно главоболие.
 - Симптоматично лечение на венозно–лимфатична недостатъчност.
- Разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи дихидроерготоксин, посочени в Приложение I, бъде временно спряно, ако тяхното разрешение за употреба не съдържа други одобрени показания. За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да определят конкретна популация пациенти, за които ползите от лекарствения продукт да надвишават риска.