

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението 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 за лекарствени продукти, съдържащи ницерголин (вж. Приложение I)

На 18 януари 2012 г., Франция предприе сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за следните лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни: дихидроергокриптин/кофеин, дихидроенгокристин, дихидроерготамин, дихидроерготоксин и ницерголин. След национален преглед за проследяване на лекарствената безопасност, проведен през 2011 год., за някои от тези продукти са получени нови спонтанни съобщения, които отбелязват тежки случаи на фиброза и ерготизъм и Франция счете, че ограничените доказателства за ефикасност не превишават по значение тези опасения по отношение на безопасността. Поради тази причина от CHMP бе поискано да даде становище дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни, следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени по отношение на 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 от съдов произход
- Профилактика на мигренозно главоболие
- Ортостатична хипотония
- Симптоматично лечение на венозно-лимфатична недостатъчност

Ницерголинът е полусинтетично производно на ерголин, който изглежда действа: (I) като α_1 -адренорецепторен антагонист, предизвиква вазодилатация и повишава артериалния кръвоток; (II) усилва холинергичната и катехоламинергичната невротрансмитерна функция; (III) инхибира тромбоцитната агрегация; (IV) повишава метаболитната активност, което води до увеличено използване на кислород и глюкоза; и (V) има невротрофични и антиоксидантни свойства.

От одобрените показания на съдържащите ницерголин лекарствени продукти, тези, които тази процедура по сезиране обхваща и които 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 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

Деменция и свързаните с деменция показания се изключват от обхвата на тази процедура по сезиране.

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. ПРУ са предоставили също така своите собствени прегледи 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 за своите лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни. Където е възможно 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 ницерголин.

Клинична ефикасност

По отношение на ефикасността за показанието *„симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервнотензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“* данните за ефикасност са предоставени главно от публикации на проучвания, проведени при пациенти с деменция (болест на Алцхаймер, мултиинфарктна деменция, съдова деменция, болест на Паркинсон и др.), докато деменцията е изключена от обхвата на тази процедура по сезиране.

Като цяло проучванията имат адекватен дизайн (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани), диагнозите са установявани съгласно класификационните критерии към момента на проучванията, основните скали за ефикасност са дефинирани предварително (MMSE, CGXG, ADAS-Cog). Резултатите показват статистически значима разлика между ницерголин и плацебо в полза на ницерголин.

ПРУ считат, че най-изчерпателният преглед на ефикасността на ницерголин е извършен в мета-анализ, осъществен през 2008 г. от Winblad и съдружници. Действително, тази публикация описва мета-анализа на 13 двойно-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания, извършени от Cochrane Collaboration през 2001 година. Този преглед на Cochrane относно ефикасността на ницерголин е извършен при пациенти с лека до умерена деменция и поради това е извън обхвата на процедурата.

CHMP отбелязва, че нито едно от проучванията не е извършено спрямо точно определено показание, което е под въпрос (симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервнотензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)) и че данните допълнително се омаловажават от пристрастия в публикациите и промени в разбирането за подходящи критерии за установени диагнози.

ПРУ допълнително е предоставил информация относно шест клинични сравнителни проучвания при сенилна церебрална недостатъчност, кратко описание на несравнително проучване и три обсервационни проучвания в подкрепа на ефикасността на ницерголин при точно определено показание *„симптоматично лечение на леки когнитивни увреждания от съдов произход при пациенти в напреднала възраст“*. Становището на CHMP е, че като цяло, въз основа на тези данни, има известен брой доказателства за положителен ефект на ницерголин върху познавателната способност и поведението при пациенти със сенилна церебрална недостатъчност от различен произход. Въпреки това клиничната значимост е неизвестна. Като се има предвид ограничаваната информация, представена от тези проучвания (предоставено е само резюме на тези проучвания), неясните критерии за включване/изключване и използваните статистически анализи, от предоставените данни не може да се направи извод.

CHMP заключи, че в резултат на това, от предоставените данни не може да бъде извлечено заключение относно ефикасността на ницерголин при *„симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервнотензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции)“*.

В допълнение, по искане на CHMP през декември 2012 г. беше 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 нервнотензорно 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 в момента няма данни, че има терапевтична необходимост от това активно вещество за лечение на когнитивно и нервнотензорно увреждане в напреднала възраст.

За показанието *„допълнително лечение на интермитентно накуцване при симптоматична периферна артериална оклузивна болест (PAOD Стадий II)“* няма представени данни и следователно CHMP счита, че не може да го одобри.

За показанието *„допълнително лечение при синдром на Raynaud“* подадените проучвания в действителност не оценяват ницерголин при пациенти с това специфично показание, а по-скоро са проведени при пациенти с периферна артериопатия. Популацията е от възрастни, страдащи от интермитентно накуцване. Това не отразява точно показанието, поддържано от ПРУ. Въпреки това

СНМР обсъжда дали някои от тези проучвания биха могли да се използват в подкрепа на показанието „допълнително лечение на интермитентно накуцване при симптоматична периферна артериална оклузивна болест (PAOD Стадий II)“. Представените проучвания оценяват ницерголин за орално или парентерално приложение и имат разнородни крайни точки за ефикасност, като например: чувствителност към студ, периферен кръвоток, изминаване на разстояние с ходене, болка, качество на живот. Повечето от проучванията, публикувани след издаването на първоначалното разрешение за употреба, са много стари и с лошо методологично качество, следва да се отбележи, че са нерандомизирани и с малък брой пациенти. В резултат на това надеждността и клиничната значимост на проучванията е спорна. Поради това становището на СНМР е, че тези съществени методологически недостатъци изключват възможността да се направи каквото и да било заключение относно ефикасността на ницерголин (орален или парентерален) при синдром на Рейно и по-общо при нарушения на периферното кръвообращение.

За показанията „допълнително лечение при намаляване на зрителната острота и нарушения в зрителното поле с предполагаем съдов произход“ и „остри ретинопатии от съдов произход“ СНМР отбелязва, че положителни клинични резултати (по-специално по отношение на прогресирането на зрителната острота) са описани главно в едно открито дългосрочно проучване в рамките на амбулаторна офталмологична практика, в която участват 213 пациенти с хетерогенни патологии (например дегенерация на ретината, възпалителни заболявания на ретината и на зрителния нерв, венозни и артериални съдове оклузии, глаукома, и др.) (Hasslinger, 1986). За подобрения в зрителната острота се съобщава в проучването Gănescu (46 пациенти с различни очни заболявания), но това изследване не е сравнително. Ето защо, въпреки положителните заключения на авторите по отношение на прогресирането на зрителната острота при лечение с ницерголин, СНМР смята, че при липсата на сравнение с плацебо контрол, не може да се направи надеждно заключение от тези клинични резултати, които се позовават на хетерогенни данни на базата на малки серии пациенти с различни заболявания на очите. В заключение становището на СНМР е, че няколко проучвания установяват положителни данни в изследваните популации, но като се има предвид неадекватната методология, надеждността и клиничната значимост на резултатите са спорни. Следователно нито едно от проучванията не може да се счита като убедително подкрепящо доказателство за ефикасността при оценяваните показания.

За показанието „профилактика на мигренозно главоболие“ наличните данни при мигренозно главоболие са от оценени като отворени проучвания при малък брой пациенти (40 и 17 пациенти). Четиридесет (40) пациенти с мигрена са оценени в отворено клинично проучване, публикувано след издаване на първоначалното разрешение за употреба (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). По-голямата част от тях са били лекувани преди това с различни анти-мигренозни лекарства като дихидроерготамин, пизотифен и пропранолол с незадоволителни резултати. Към момента на включване в проучването пациентите са страдали от 1-3 пристъпа на седмица. На пациентите са давани 10 mg ницерголин три пъти дневно за първите 10 дни, след което по 5 mg три пъти дневно в продължение на 3 – 5 седмици. Пълно повлияване на пристъпите на мигрена е достигнато при 45% от пациентите, докато намаляване на мигренозните пристъпи с най-малко 50% е настъпило при 18% от пациентите. Ницерголин е даван също на 17 пациенти с мигрена за профилактика на пристъпи (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). В 8 случая е постигната пълна ремисия и в 3 случая честотата и интензивността на пристъпите значително са намалени. В 6 от случаите лечението е било неефективно. СНМР счита, че тези данни са недостатъчни, за да се заключи, че ефикасността на ницерголин за профилактика на мигренозно главоболие е благоприятна.

В допълнение, по искане на СНМР през декември 2012 г. е свикано заседание на научна консултативна група (НКГ), по време на което експертите обсъждиха, въз основа на своя клиничен опит, дали това вещество играе роля при профилактиката на мигренозно главоболие. Въз основа на клиничния опит групата смята, че не съществува определена популация, която би могла да има полза от лечението с това активно вещество при профилактика на мигренозно главоболие. Поради това становището на групата е, че няма ясно определена популация, която отговаря незадоволително на стандартното лечение за профилактика на мигрената, при която да съществува терапевтична нужда от това вещество като алтернативна/последна линия на лечение.

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 могат да обяснят 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 също така правдоподобен ефект върху серотониновия транспортер.

Съобщени са общо 30 случая, свързани с фиброзни реакции. Основната локализация на фиброза е предимно в белодробната област и също така в ретроперитонеалната и сърдечната област.

Четири случая на фиброзни реакции са изключени от анализа. Недостатъчна информация се съобщава при пет случая, което изключва възможността за каквото и да е смислено оценяване.

При останалите 21 случая не може да се изключи връзка между ницерголин и фиброзната реакция или потенциална възможност за фиброзна реакция. В тези случаи реакцията е настъпила след 5 месеца до 30 години лечение с ницерголин и при пациенти на възраст между 59 и 90 години. Когато са били документирани, реакциите са възникнали при препоръчваната дневна доза.

Що се отнася до случаи на белодробни реакции, появяващият се брой случаи и наблюдаваното подобрене след прекъсването на ницерголина в 10 случая, без смущаващ фактор, е в полза на причинна роля на ницерголин, особено в 5 случая, при които подобрене е било потвърдено и от рентгенография или скенер. Подобриенето, когато е било документирано, се е наблюдавало между 3 и 10 месеца след прекратяване на ницерголин, без лечение с кортикоид в четири случая.

По отношение на перитонеална и сърдечна фиброза СНМР изрази становище, че причинната роля на ницерголин не може да се изключи. СНМР отбеляза, че може да се предположи, че нежеланите събития не са съобщавани в достатъчна степен, като се има предвид, че:

- нежеланата лекарствена реакция с веществото, което е в употреба от дълго време, обикновено по-рядко се съобщава
- фиброзата също така е бавна и скрита реакция, която настъпва след дълъг период на лечение и не се диагностицира незабавно

В заключение, като се имат предвид случаите, съобщавани за реакция, трудна за ранно диагностициране (забавени симптоми), и вероятността за недостатъчно съобщаване, използването на лекарството в одобрена доза, в допълнение към правдоподобен фармакологичен профил, се счита, че ницерголин е свързан с риск от фиброзни реакции. Освен това, тъй като фиброзата е сериозна животозастрашаваща реакция, наблюдавана след дълъг период на лечение с ницерголин (лекарство, използвано при показания, изискващи продължително лечение), това оказва влияние върху съотношението полза-риск на продуктите. В допълнение по време на френското проучване, проведено през 2011 г., са идентифицирани наскоро настъпили случаи които показват, че действащите понастоящем мерки за намаляване на риска не са достатъчни, за да се предотврати развитието на фиброзни реакции.

Що се отнася до ерготизъм, не е имало случаи, посочени в базата данни за безопасност на ПРУ, които да съобщават предложения за разискване термин ерготизъм, свързан с ницерголин. Независимо от това ПРУ предоставя също така и анализ по отношение на всички спонтанни съобщения за последните 40 години (N = 390, включително 205-медицински потвърдени случаи). При деветдесет (90) случая е установено, че съдържат термини, потенциално показателни за симптоми или ерготизъм, като парестезия, изтръпване, мравучкане, чревна/мозъчно-съдова/периферна исхемия и исхемия на езика, ангина пекторис, коронаропатия, гръдни болки, гадене, повръщане, диария, коремна болка, чувство за студ, тромбоза, инсулт, гангрена, некроза, вазоконстрикция/вазоспазм, цианоза, миалгия, мускулни крампи, болка в крайниците, световъртеж, хипоестезия, скованост, главоболие, обърканост, халюцинации. Поради това СНМР е на мнение, че не е възможно да се изключи вероятността те действително да отговарят на развитието на ерготизъм.

СНМР разглежда предложението на ПРУ за мерки за минимизиране на риска: включването на информация, свързана с фиброза и ерготизъм в точка 4.4 на Кратката характеристика на продукта. Въпреки това предоставянето на информация за тези събития не е достатъчно, за да се избегне някои пациенти да развият фиброза и ерготизъм по време на лечението.

Като цяло CHMP изказва становище, че няма ситуация, която би могла да оправдае излагане 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 съдържащите ницерголин продукти не е благоприятно съгласно 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 на интермитентно накуцване при симптоматична периферна артериална оклузивна болест (PAOD Стадий II), 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 остри ретинопатии от съдов произход и за профилактика на мигренозно главоболие.

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

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни, за съответните показания.
- Комитетът разглежда всички предоставени данни, осигурени от ПРУ, и резултатите от научната консултативна група.
- Комитетът счита, че потенциална причинна връзка между фиброзни реакции или ерготизъм и ницерголин не може да бъде изключена. Наличните данни в действителност са показателни за такава причинна връзка. Подчертана е тежестта на такива нежелани реакции и техния възможен фатален изход.
- Становището на Комитета е, че доказателствата за клинично значима ефикасност на ницерголин при понастоящем оценяваните показания са много ограничени и поради това установеният риск надвишава потенциалната полза за пациентите при тези показания.
- Комитетът счита, че съотношението полза/риск на дихидроергокрестин съдържащите продукти:
 - Не е благоприятно за симптоматично лечение на хронично патологично когнитивно и нервносензорно увреждане при пациенти в напреднала възраст (с изключение на болест на Алцхаймер и други деменции).
 - Не е благоприятно за допълнително лечение на интермитентно накуцване при симптоматична периферна артериална оклузивна болест (PAOD Стадий II),
 - Не е благоприятно за допълнително лечение при синдром на Raynaud,
 - 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.
 - Не е благоприятно за профилактика на мигренозно главоболие

По тази причина, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CHMP препоръчва:

- Условията на разрешението за употреба за лекарствените продукти, съдържащи ницерголин, посочени в приложение I, да бъдат изменени, като се заличат долупосочените показания (специфичната формулировка на показанието може да варира в зависимост от продукта и

страната), както и съответното позоваване на тези показания, когато има 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 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
- Временно спиране на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи ницерголин, посочени в приложение I, в случай че няма други одобрени показания като част от тяхното разрешение за употреба. За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да определят специфична популация пациенти, за които ползите от продукта да превишават установените рискове.