

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrací nebo pozastavení registrací s ohledem na schválené indikace pro každý přípravek

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících dihydroergokristin (viz příloha I)

Dne 18. ledna 2012 iniciovala Francie předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES týkající se následujících léčivých přípravků obsahujících deriváty námelových alkaloidů: dihydroergokryptin/koferin, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin a niceroglin. Po vnitrostátním farmakovigilančním přezkumu, který proběhl v roce 2011, odhalila nová spontánní oznámení hlášená u některých z těchto přípravků závažné případy fibrózy a ergotismu a Francie usoudila, že omezené důkazy o účinnosti nepřevažují nad touto obavou týkající se bezpečnosti. Výbor CHMP byl proto požádán, aby vydal své stanovisko ohledně toho, zda by se měly registrace léčivých přípravků obsahujících deriváty námelových alkaloidů zachovat, změnit, pozastavit nebo zrušit v souvislosti s níže uvedenými indikacemi:

- symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence),
- podpůrná léčba intermitentní klaudikace při symptomatickém okluzivním onemocnění periferních tepen (PAOD stadium II),
- podpůrná léčba Raynaudova syndromu,
- podpůrná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu,
- akutní retinopatie cévního původu,
- profylaxe migrény,
- ortostatická hypotenze,
- symptomatická léčba žilní a lymfatické nedostatečnosti.

Dihydroergokristin je částečný agonista α -adrenoreceptorů, který snižuje aktivitu sympatických center a je zodpovědný za periferní adrenolytický účinek se zvýšením tonusu žilní stěny. Kromě toho farmakologicky působí na serotoninergní a dopaminergní receptory, což vede k zajímavým účinkům na metabolismus mozku. Je dostupný v kombinaci s raubasinem, což je adrenolytická a sympatolytická látka s inhibičním účinkem na sympatická centra. Vyvolává snížení krevního tlaku a zvýšení průtoku krve v periferním řečišti. Jeho účinky jsou způsobeny převážně jeho schopností blokovat α_1 . V Evropě je dihydroergokristin dostupný také v kombinaci s etofyllinem.

Ze schválených indikací léčivých přípravků obsahujících dihydroergokristin tento postup přezkoumání zahrnuje následující indikace, které jsou zároveň schváleny alespoň v jednom členském státě (konkrétní znění indikace se může mezi jednotlivými přípravky lišit):

- symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence),
- podpůrná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu,
- akutní retinopatie cévního původu.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a observačních studií, včetně údajů, které byly získány po udělení prvotní registrace. Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž předložili své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení fibrotických reakcí (srdeční s plicní arteriální hypertenzí nebo bez ní, plicní, pleurální, peritoneální, retroperitoneální atd.) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících deriváty námelových alkaloidů. Pokud to bylo možné, byl poskytnut přehled všech ostatních dostupných údajů (tj. údaje z literatury, předklinické údaje a ostatní klinické údaje včetně epidemiologických studií), které měly význam pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP posoudil veškeré dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dihydroergokristinu.

Klinická účinnost

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili 27 bibliografických odkazů na podporu účinnosti dihydroergokristinu v indikaci „*symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence)*“. 18 z nich se týkalo placebem kontrolovaných studií, 2 se týkaly aktivně kontrolovaných studií a 7 se týkalo otevřených studií.

Z 6 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií nepovažoval výbor CHMP 5 studií za relevantní, neboť definice diagnózy nebyla standardizována, v mnohazměrném hodnocení nebylo stanoveno primární kritérium účinnosti, počet pacientů v každé skupině byl nízký (47 až 65) a délka léčby byla krátká (2 a 3 měsíce). Výsledky jsou různorodé a nekonzistentní. Výbor CHMP byl toho názoru, že na základě těchto studií nelze vyvodit žádný závěr ohledně účinnosti. Poslední studie (Vellas 1998 - nepublikováno), která se stala dostupnou po udělení prvotní registrace, používá standardizovanou definici diagnózy (pacienti museli vykazovat střední deficit paměti se skóre Mini-Mental State Examination MMSE > 25 a s celkovým skóre u McNair a Kahnova dotazníku hodnotícího potíže při každodenních činnostech > 38 a < 70) a definuje a priori primární kritérium účinnosti (McNair a Kahnův dotazník a Gröber a Buschkeho test). V této studii s dostatečnou úrovní kvality metodiky však byl pozorován nevýznamný rozdíl mezi dihydroergokristinem v kombinaci s raubasinem a placebo skupinami.

Byly provedeny 3 placebem kontrolované studie se studovanou populací čítající 200–240 pacientů. Z těchto 3 studií publikace autorů Lazzaroni a kol. a Aranda a kol. uvedly superioritu přípravku nad placebem, zatímco studie, kterou provedl Vellas a kol., ukázala podobnou účinnost jako placebo.

Existují další 2 studie, které provedl Hugonot a kol. s populací čítající 114–127 pacientů, přičemž obě ukazují superioritu přípravku nad placebem. V šesti hodnotitelných studiích s populací čítající méně než 100 pacientů byly výsledky podobné.

Panuje souhlas s tím, že lékařská terminologie užívaná v současnosti a v minulosti se liší a že je třeba mít při hodnocení údajů tuto skutečnost na paměti. Zároveň jsou klinické příznaky demence výsledkem různých patofyziologických procesů, což znesnadňuje shromažďování a porovnávání údajů, zejména když jednotlivé studie používaly mírně odlišná zařazovací kritéria.

Byly přezkoumány a posouzeny všechny předložené údaje, a přestože je možné je interpretovat jako svědčící o mírné účinnosti dihydroergokristinu při „*léčbě chronické kognitivní poruchy u starších pacientů*“, nelze účinnost považovat za dostatečně prokázanou, a sice kvůli nejednotnosti údajů získaných ve větších studiích.

V prosinci 2012 byla na žádost výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina (SAG), kde odborníci diskutovali na základě svých klinických zkušeností, zda tato látka hraje úlohu v symptomatické léčbě chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence). Skupina zdůraznila, že požadovaná indikace se již v klinické praxi nepoužívá a že z klinického hlediska v současnosti neexistují důkazy o terapeutické potřebě této léčivé látky při léčbě kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů.

Co se týká indikací „*podpůrná léčba snížení zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu*“ a „*akutní retinopatie cévního původu*“, považoval výbor CHMP několik předložených předklinických nálezů hlásících účinky lokálních dávek dihydroergokristinu za nedostačující pro podporu použití dihydroergokristinu jako přípravku snižujícího nitrooční tlak u člověka ani u jiných očních nemocí pravděpodobně cévního původu. Kromě toho bylo poukázáno na skutečnost, že lokální instilace dihydroergokristinu nejsou v tomto postupu přezkoumání zahrnuty. Výbor CHMP vzal rovněž na vědomí názor jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci, že vzhledem k nedostatečnosti dostupných údajů nelze oční indikaci podporovat.

Klinická bezpečnost

O derivátech námelových alkaloidů je známo, že mohou vyvolat fibrózu, zejména fibrózu srdečních chlopní. Vztah mezi fibrózou a aktivací serotoninergních receptorů, zejména receptorů 5-HT_{2B}, deriváty námelových alkaloidů, je v literatuře obšírně popsán. Agonistický účinek na receptory 5-HT_{2B} vyvolává proliferativní odpověď a mitogenitu buněk, které exprimují tento receptor, což vede k fibrogenезi. Celkově může lišící se afinita různých derivátů námelových alkaloidů k serotoninergním receptorům a použité terapeutické dávky vysvětlovat pozorované rozdíly v četnosti hlášení fibrotických reakcí. Proto, ačkoliv je z farmakologického hlediska vysoce pravděpodobné, že deriváty námelových alkaloidů působící jako agonisté receptorů 5-HT_{2B} mohou vyvolat „serotoninergní“ onemocnění chlopní podobné tomu, které vyvolávají karcinoidní tumory nebo fibrotické léze v jiných tkáních, je nutné mít na paměti, že některé deriváty námelových alkaloidů nejsou agonisté receptorů 5-HT_{2B}. Nelze proto vyloučit jiné mechanismy vyvolávající fibrózu, což naznačuje příčinnou spojitost mezi fibrózou a agonistickým účinkem na receptory 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B}, a rovněž pravděpodobný účinek na přenašeče serotoninu.

Údaje z hlášených případů fibrózy (n = 12) svědčí o schopnosti dihydroergokristinu vyvolat fibrotické reakce, lokalizované převážně v oblasti plic, vezme-li se v úvahu také zlepšení, k němuž u některých pacientů došlo po přerušení podávání přípravku. Lze mít také podezření na nedostatečné hlášení, neboť tato látka je již na trhu po dlouhou dobu a fibróza je již uvedena jako nežádoucí účinek v informacích o přípravku.

Přestože v některých případech byla současně podávána „matoucí“ léčba (o níž je známo, že vyvolává fibrotickou reakci), souvislost mezi pozorovanými fibrotickými reakcemi a léčbou dihydroergokristinem nelze vyloučit. Rovněž je třeba zdůraznit, že byly hlášeny zprávy o snížení rozsahu fibrotického plaku dlouhou dobu po ukončení užívání dihydroergokristinu, zlepšení po přerušení užívání dihydroergokristinu a pozitivní rechallenge (příznaky se znovu objevily po opětovném nasazení léku). To naznačuje příčinnou souvislost mezi fibrózou a dihydroergokristinem.

Dále byl v literatuře publikován jeden případ retroperitoneální fibrózy (týkající se fibrotického plaku), kdy scan provedený jeden rok po přerušení užívání dihydroergokristinu ukázal významné zmenšení fibrotického plaku, což výbor CHMP považoval za podporu příčinné souvislosti mezi pozorovanou retroperitoneální fibrózou a dihydroergokristinem.

Na základě těchto údajů a na základě farmakologické pravděpodobnosti se dihydroergokristin považuje za související s fibrotickými reakcemi. Mimo to je třeba zdůraznit závažnost těchto nežádoucích účinků, jejich možné smrtelné následky a zvýšené riziko, že se u pacienta při dlouhodobém užívání v souladu se schválenými indikacemi rozvine fibrotická porucha.

Kromě toho nelze na základě hlášených případů vyloučit vazokonstrikci vyvolanou dihydroergokristinem.

Výbor CHMP zvážil návrhy držitelů rozhodnutí o registraci na opatření k minimalizaci rizik. Ta zahrnovala omezenou délku léčby u některých onemocnění, kontraindikaci přípravku u pacientů s preexistující fibrózou nebo ve spojení s jinými léky, vydání přímého sdělení pracovníkům ve zdravotnictví (DHPC) zdůrazňujícího toto riziko, kontrolní seznam pro lékaře, kteří přípravek předepisují, a farmakologickou studii in vitro zkoumající afinitu podtříd receptorů 5-HT vůči přípravku. Přestože některá z navrhovaných opatření by mohla pomoci identifikovat pacienty s preexistující fibrózou, významnou souběžnou medikací a zvýšeným rizikem, výbor poukázal na skutečnost, že tato opatření nestačí zabránit tomu, aby se u některých pacientů nerozvinula během léčby fibróza a ergotismus.

Celkově byl výbor CHMP toho názoru, že žádná situace nemůže ospravedlnit vystavování pacienta riziku fibrózy a ergotismu, vezmou-li se v úvahu velmi omezené údaje o účinnosti.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících dihydroergokristin není příznivý pro symptomatickou léčbu chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence), pro podpůrnou léčbu snížení zrakové ostrosti a poruchy zorného pole pravděpodobně cévního původu a pro akutní retinopatie cévního původu.

Vědecké závěry a zdůvodnění změn podmínek/pozastavení registrací

Vzhledem k tomu, že

- výbor v případě léčivých přípravků obsahujících deriváty námelových alkaloidů u dotčených indikací zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění,
- výbor posoudil veškeré předložené údaje, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci a závěr vědecké poradní skupiny,
- výbor usoudil, že nelze vyloučit potenciální příčinnou souvislost mezi fibrotickými reakcemi či ergotismem a dihydroergokristinem, dostupné údaje v podstatě naznačují tuto příčinnou souvislost, zdůrazňuje se závažnost těchto nežádoucích účinků a jejich možné smrtelné následky,

- výbor je toho názoru, že důkazy o klinicky významné účinnosti dihydroergokristinu ve stávajících hodnocených indikacích jsou velmi omezené, a tudíž výše uvedené riziko převyšuje možný přínos pro pacienty u těchto indikací,
- výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících dihydroergokristin:
 - není příznivý u symptomatické léčby chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence),
 - není příznivý u podpůrné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu,
 - není příznivý u akutních retinopatií cévního původu.

Výbor CHMP proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje:

- změnu podmínek registrací léčivých přípravků obsahujících dihydroergokristin uvedených v příloze I, a sice odstranění níže uvedených indikací z informací o přípravku (konkrétní znění indikace se může u jednotlivých přípravků a v jednotlivých státech lišit) a rovněž jakýchkoli zmínek o těchto indikacích z informací o přípravku, jestliže existují další terapeutické indikace schválené jako součást jejich registrace:
 - symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiné demence),
 - podpůrná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu,
 - akutní retinopatie cévního původu,
- pozastavení registrace pro léčivé přípravky obsahující dihydroergokristin uvedené v příloze I v případě, že v rámci jejich registrace nejsou schváleny žádné další indikace. Aby bylo možné toto pozastavení zrušit, musí držitelé rozhodnutí o registraci určit konkrétní populaci pacientů, u níž přínosy přípravku převyšují identifikované riziko.