

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci nebo
případně pozastavení rozhodnutí o registraci při zvážení schválených
indikací každého přípravku**

Vědecké závěry

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

Dne 18. ledna 2012 zahájila Francie přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro následující léčivé přípravky obsahující námelové deriváty: dihydroergokryptin/kofein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin a nicergolin. Po národním přezkoumání uskutečněném v roce 2011 v rámci farmakovigilance byly z nových spontánních hlášení u některých z těchto přípravků zjištěny závažné případy fibrózy a ergotismu a Francie usoudila, že toto bezpečnostní riziko není převýšeno omezenými důkazy o účinnosti. Výbor CHMP byl proto vyzván, aby vydal své stanovisko ohledně toho, zda by měla být zachována, pozměněna, pozastavena či stažena rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty ve vztahu k níže uvedeným indikacím:

- symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence);
- pomocná léčba intermitentní klaudikace u symptomatické periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II);
- pomocná léčba u Raynaudova syndromu;
- pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu;
- akutní retinopatie vaskulárního původu;
- profylaxe migrenózních bolestí hlavy;
- ortostatická hypotenze;
- symptomatická léčba veno-lymfatické nedostatečnosti.

Nicergolin je semisyntetický derivát ergolinu, který pravděpodobně působí následujícím způsobem:

- i) je antagonistou α_1 -adrenoceptoru, navozuje vazodilataci a zvyšuje arteriální krevní průtok;
- ii) zesiluje cholinergní a katecholaminergní působení neurotransmiterů; iii) inhibuje agregaci destiček;
- iv) podporuje metabolickou aktivitu, což vede ke zvýšenému využívání kyslíku a glukózy, a v) má neurotrofické a antioxidační vlastnosti.

Ze schválených indikací léčivých přípravků obsahujících nicergolin jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání následující přípravky, které jsou schváleny v minimálně jednom členském státě (specifické znění indikace se může mezi přípravky lišit):

- symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence);
- pomocná léčba intermitentní klaudikace u symptomatické periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II);
- pomocná léčba u Raynaudova syndromu;
- pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu;
- akutní retinopatie vaskulárního původu;
- profylaxe migrenózních bolestí hlavy.

Demence a indikace související s demencí byly z tohoto postupu přezkoumání vyloučeny.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a pozorovacích studií včetně údajů, které byly zpřístupněny od udělení výchozího rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili také své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánně hlášených zpráv o fibrotických reakcích (srdečních reakcích s plicní arteriální hypertenzí či bez ní, plicních, pleurálních, peritoneálních, retroperitoneálních reakcích atd.) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Tam, kde to bylo možné, bylo poskytnuto přezkoumání veškerých dalších dostupných údajů (tj. údajů z literatury, preklinických údajů a dalších klinických údajů včetně epidemiologických studií), které byly významné pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti nicergolinu.

Klinická účinnost

Pokud jde o účinnost v indikaci „*symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)*“,

údaje o účinnosti pocházely zejména z publikací ze studií provedených u pacientů s demencí (Alzheimerovou nemocí, multiinfarktovou demencí, vaskulární demencí, Parkinsonovou nemocí atd.), přičemž demence byla z tohoto postupu přezkoumání vyloučena.

Celkově byl design studií adekvátní (randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie), diagnózy byly stanoveny podle klasifikačních kritérií v čase studií, primární škály účinnosti byly definovány a priori (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Výsledky ukázaly statisticky významné rozdíly mezi nicergolinem a placebem ve prospěch nicergolinu.

Držitelé rozhodnutí o registraci jsou toho názoru, že nejobsáhlejší přezkoumání účinnosti nicergolinu bylo provedeno v rámci metaanalýzy, kterou v roce 2008 provedl Winblad a kol. Tato publikace skutečně popisuje metaanalýzu 13 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných randomizovaných studií, provedenou výzkumnou sítí Cochrane Collaboration v roce 2001. Toto přezkoumání účinnosti nicergolinu sítí Cochrane bylo provedeno u pacientů s mírnou až střední demencí, a proto nespadá do tohoto procesu.

Výbor CHMP konstatoval, že žádná ze studií nebyla navržena tak, aby zohledňovala zmíněnou specifickou indikaci (*symptomatickou léčbu chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)*), a že údaje jsou dále oslabeny publikačních zkreslením a odlišným chápáním správných kritérií v současné diagnostice.

Na podporu účinnosti nicergolinu ve specifické indikaci „*symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí*“ držitel rozhodnutí o registraci dále předložil informace ze šesti klinických komparativních studií u senilní mozkové insuficience a krátký popis nekomparativní studie a tří pozorovacích studií. Výbor CHMP byl toho názoru, že celkově jsou na základě těchto údajů určité důkazy o pozitivních účincích nicergolinu na kognitivní funkce a chování u pacientů se senilní mozkovou insuficiencí různého původu. Klinický význam je nicméně nejasný. Vzhledem k omezenému množství informací předložených v těchto studiích (byl poskytnut pouze přehled těchto studií), nejasným kritériím pro zařazení/vyřazení a použitým statistickým analýzám nelze na základě poskytnutých údajů odvodit závěry.

Výbor CHMP dospěl následkem toho k závěru, že na základě poskytnutých údajů nelze o účinnosti nicergolinu v indikaci „*symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)*“ odvodit žádné závěry.

V prosinci 2012 byla navíc na požádání výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, v jejímž rámci odborníci diskutovali, zda na základě jejich klinických zkušeností hraje tato látka roli v symptomatické léčbě chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence). Skupina zdůraznila, že deklarovaná indikace se již v klinické praxi nepoužívá a že z klinického pohledu neexistují v současné době důkazy o tom, že tato léčivá látka je v rámci léčby zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí terapeuticky potřebná.

V indikaci „*pomocné léčby intermitentní klaudikace u symptomatické periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II)*“ nebyly předloženy žádné údaje a následkem toho tuto indikaci považuje výbor CHMP za nepodpořenou.

U indikace „*pomocné léčby u Raynaudova syndromu*“ nebyl v předložených studiích ve skutečnosti nicergolin hodnocen u pacientů s touto specifickou indikací, ale studie byly spíše provedeny u pacientů s periferní arteriopatií. Populace byla vysokého věku a trpěla intermitentními klaudikacemi. To přesně neodpovídá indikaci podporované držitelem rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP byl nicméně toho názoru, že některé z těchto studií by na podporu indikace „*pomocné léčby intermitentní klaudikace u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II)*“ mohly být použity. Předložené studie hodnotily perorální či parenterální použití nicergolinu a měly heterogenní koncové body účinnosti, jako je např.: citlivost na chlad, periferní krevní průtok, vzdálenost, kterou pacient ujde, bolest, kvalita života. Většina ze studií, které byly dostupné po udělení výchozího rozhodnutí o registraci, je velmi zastaralá a má velmi špatnou metodickou kvalitu, jedná se zejména o nerandomizované studie a studie na nízkém počtu pacientů. V důsledku toho jsou spolehlivost a klinický význam studií pochybné. Výbor CHMP byl proto názoru, že tyto podstatné metodické nedostatky předem vylučují jakékoli závěry ohledně účinnosti nicergolinu (perorálního nebo parenterálního) u Raynaudova syndromu a obecněji u periferních cirkulačních poruch.

U indikací „pomocné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu“ a „akutní retinopatie vaskulárního původu“ výbor CHMP konstatoval, že pozitivní klinické výsledky (zejména s ohledem na zlepšení zrakové ostrosti) byly popsány zejména v jedné otevřené dlouhodobé studii v kontextu ambulantní oftalmologické praxe, která zahrnovala 213 pacientů s různými heterogenními patologiemi (např. degenerací sítnice, zánětlivými onemocněními sítnice a optického nervu, uzávěrem žil a tepen, glaukomem, atd.) (Hasslinger, 1986). Zlepšení zrakové ostrosti bylo také hlášeno ve studii Ganescu (46 pacientů s různými očními onemocněními), tato studie ale nebyla komparativní. Přes pozitivní závěry autorů ohledně zlepšení zrakové ostrosti během léčby oproti placebu byl tudíž výbor CHMP toho názoru, že vzhledem k chybějícímu srovnání s kontrolou placebem nelze z těchto klinických výsledků, které se vztahují k heterogenním údajům založeným na malé sérii pacientů s různých očními onemocněními, odvodit spolehlivé závěry. Závěrem lze říci, že výbor CHMP byl toho názoru, že několik studií má u testovaných populací pozitivní výsledky, ale vzhledem k nedostatečné metodice jsou spolehlivost a klinický význam výsledků sporné. Žádná ze studií proto nemůže být považována za rozhodující podporu důkazů o účinnosti v posuzovaných indikacích.

U indikace „profylaxe migrenózních bolestí hlavy“ pocházejí dostupné údaje o migrenózních bolestech hlavy z nezaslepených studií provedených na malém počtu pacientů (40 a 17 pacientů). Čtyřicet (40) pacientů s migrénou bylo hodnoceno v otevřené klinické studii, která byla zpřístupněna poté, co bylo uděleno výchozí rozhodnutí o registraci (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984). Většina z nich byla dříve léčena s neuspokojivým výsledkem různými léčivými proti migréně, např. dihydroergotaminem, pizotifenem a propranololem. Při přijetí do studie docházelo u pacientů k 1–3 atakám týdně. Pacientům bylo podáváno 10 mg nicergolinu třikrát denně po dobu prvních 10 dní a následně 5 mg třikrát denně po dobu 3–5 týdnů. Úplné úlevy od atak migrény bylo dosaženo u 45 % pacientů, přičemž ke snížení počtu atak migrény minimálně o 50 % došlo u 18 % pacientů. Nicergolin byl také podáván 17 pacientům s migrénami pro prevenci atak (Prusinski, *Wiad.Lek*, 1984). V 8 případech bylo dosaženo plné remise a ve 3 případech se frekvence a intenzita atak významně snížily. V 6 případech nebyla léčba účinná. Tyto údaje nepovažuje výbor CHMP za dostatečné pro vytvoření závěru o prospěšné účinnosti nicergolinu v profylaxi migrenózních bolestí hlavy.

V prosinci 2012 byla navíc na požádání výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, v jejímž rámci odborníci prodiskutovali, zda na základě jejich klinických zkušeností hraje tato látka roli v profylaxi migrenózních bolestí hlavy. Na základě klinických zkušeností došla skupina k názoru, že neexistuje speciální populace, pro niž by mohla mít léčba touto léčivou látkou při profylaxi migrenózních bolestí hlavy. Skupina byla proto toho mínění, že neexistuje jasně definovaná populace, která by neuspokojivě odpovídala na standardní profylaxi migrény, kde by byla tato látka nutná jako alternativní léčba / léčba poslední linie.

Klinická bezpečnost

Je známo, že námelové deriváty jsou schopny indukovat fibrózu, zejména fibrózu srdečních chlopní. V literatuře je obšírně popsán vztah mezi fibrózou a aktivací serotoninergních receptorů, zejména receptorů 5-HT_{2B}, pomocí námelových derivátů. Agonismus k receptorům 5-HT_{2B} navozuje proliferační odpověď a mitogenicitu buněk exprimujících tento receptor, což vede k fibrogenézi. Celkově lze říci, že různá afinita serotoninergních receptorů k různým námelovým alkaloidům a různá použitá terapeutická dávka mohou vysvětlovat různou pozorovanou frekvenci hlášení fibrotických reakcí. Ačkoli je proto z farmakologického hlediska vysoce pravděpodobné, že námelové deriváty působící jako agonisté receptorů 5-HT_{2B} mohou navozovat „serotoninergní“ onemocnění chlopní podobně jako u karcinoidních nádorů nebo fibrotických lézí jiných tkání, je nutné mít na paměti, že některé námelové deriváty nejsou agonisté receptorů 5-HT_{2B}. Nelze proto vyloučit další mechanismy navozující fibrózu, což naznačuje kauzální vztah mezi fibrózou a agonismem receptorů 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a také pravděpodobný účinek na serotoninový transportér.

Bylo hlášeno celkem 30 případů vztahujících se k případům fibrózy. Fibróza byla lokalizována především v oblasti plic a také v retroperitoneální a srdeční oblasti.

Z analýzy byly vyloučeny čtyři případy fibrotických příhod. U pěti případů bylo hlášeno nedostatečné množství informací, což vylučovalo jakékoli smysluplné hodnocení.

U zbývajících 21 případů nebylo možné vyloučit souvislost mezi nicergolinem a případem fibrózy nebo potenciálním případem fibrózy. V těchto případech se účinek objevil za 5 měsíců až 30 let léčby nicergolinem a u pacientů ve věku 59 až 90 let. Bylo-li to dokumentováno, reakce se objevily při doporučené denní dávce.

Pokud jde o případy reakcí v oblasti plic, objevující se počet případů a zlepšení pozorované po ukončení léčby nicergolinem u 10 případů bez zkreslujícího faktoru mluví ve prospěch kauzální role nicergolinu, zejména u 5 případů, u kterých bylo zlepšení potvrzeno také radiograficky nebo skenerem. Bylo-li to dokumentováno, bylo zlepšení pozorováno v rozmezí 3 až 10 měsíců po přerušení podávání nicergolinu, ve čtyřech případech bez léčby kortikoidy.

Ohledně peritoneální a srdeční fibrózy byl výbor CHMP toho názoru, že kauzální roli nicergolinu nelze vyloučit. Výbor CHMP konstatoval, že existuje také podezření na nedostatečnou míru hlášení nežádoucích účinků, vzhledem k následujícím skutečnostem:

- nežádoucí reakce na léčivo s dlouho prodávanou látkou jsou obecně méně hlášeny;
- fibróza je také pomalá a zákeřná reakce, která se objevuje po dlouhém období léčby a bývá opožděně diagnostikována.

Závěrem lze říci, že vzhledem k tomu, že u hlášených případů je obtížné reakci časně diagnostikovat (opožděné symptomy) a reakce jsou pravděpodobně nedostatečně hlášeny, vzhledem k použití léčiva ve schváleném dávkování a navíc i k pravděpodobnému farmakologickému profilu se má za to, že nicergolin je spojen s rizikem fibrotických reakcí. Navíc vzhledem k tomu, že fibróza je závažná život ohrožující reakce, pozorovaná po dlouhotrvající léčbě nicergolinem (léčivem používaným v indikacích vyžadujících dlouhodobou léčbu), má to vliv na poměr přínosů a rizik přípravků. V rámci francouzského přehledu provedeného v roce 2011 byly navíc zjištěny nedávné případy, což ukazuje, že v současnosti aplikovaná opatření pro minimalizaci rizik nejsou pro prevenci rozvoje fibrotických reakcí dostatečná.

Pokud se jedná o ergotismus, v bezpečnostní databázi držitelů rozhodnutí o registraci nebyly zjištěny žádné případy, které by udávaly preferovaný termín ergotismu spojený s nicergolinem. Držitel rozhodnutí o registraci přesto poskytl také analýzu týkající se všech spontánních zpráv hlášených v posledních 40 letech (n=390 včetně 205 lékařsky potvrzených případů). U devadesáti (90) případů bylo zjištěno, že obsahují termíny, které potenciálně naznačují symptomy ergotismu, jakými jsou parastézie, mravenčení, brnění, intestinální/cerebrovaskulární/periferní/lingvální ischemie, angina pectoris, koronární onemocnění, bolest na hrudi, nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha, pocit chladu, trombóza, mrtvice, gangréna, nekróza, vazokonstrikce/vazospasmus, cyanóza, myalgie, svalové křeče, bolest končetin, závrať, hypotenzie, otupělost, bolest hlavy, zmatenost, halucinace. Výbor CHMP byl proto názoru, že není možné vyloučit možnost, že v těchto případech se ve skutečnosti jednalo o rozvoj ergotismu.

Výbor CHMP vzal v úvahu návrh držitele rozhodnutí o registraci na opatření pro minimalizaci rizik: vložení informací týkajících se fibrózy a ergotismu do oddílu 4.4 souhrnu údajů o přípravku. Poskytnutí informací o těchto příhodách ovšem nezabraňuje dostatečně tomu, aby se u některých pacientů během léčby rozvinula fibróza a ergotismus.

Celkově byl výbor CHMP toho názoru, že vzhledem k velmi omezenému množství údajů o účinnosti nemůže žádná situace ospravedlnit vystavení pacienta riziku fibrózy a ergotismu.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES u symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence), v rámci pomocné léčby intermitentních klaudikací u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II), pomocné léčby u Raynaudova syndromu, pomocné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu, akutních retinopatií vaskulárního původu a v rámci profylaxe migrenózních bolestí hlavy není poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících nicergolin příznivý.

Zdůvodnění pozastavení/změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty,
- výbor vzal v úvahu veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci i výstupy z vědecké poradní skupiny,

- výbor vzal v úvahu, že nelze vyloučit možnou příčinnou souvislost mezi fibrotickými reakcemi nebo ergotismem a nicergolinem. Dostupné údaje ve skutečnosti takový kauzální vztah naznačují. Je zdůrazněna závažnost takových nežádoucích účinků a jejich možné fatální následky,
- výbor je toho názoru, že doklady klinicky významné účinnosti nicergolinu v indikacích, které jsou v současnosti posuzovány, jsou velice omezené a případný přínos pro pacienty v těchto indikacích je převyšován zjištěnými riziky,
- výbor byl názoru, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících nicergolin:
 - není příznivý u symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
 - není příznivý u pomocné léčby intermitentních klaudikací u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II),
 - není příznivý u pomocné léčby u Raynaudova syndromu,
 - není příznivý u pomocné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
 - není příznivý u akutní retinopatie vaskulárního původu,
 - není příznivý u profylaxe migrenózních bolestí hlavy.

Proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES výbor CHMP doporučuje:

- úpravu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nicergolin uvedené v příloze I, a jsou-li jako součást rozhodnutí o registraci schváleny další terapeutické indikace, odstranění níže uvedených indikací (specifické znění indikace se může přípravek od přípravku a země od země lišit) i všech odpovídajících odkazů na tyto indikace:
 - symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
 - pomocná léčba intermitentní klaudikace u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II),
 - pomocná léčba u Raynaudova syndromu,
 - pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
 - akutní retinopatie vaskulárního původu,
 - profylaxe migrenózních bolestí hlavy,
- pozastavení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nicergolin uvedené v příloze I v případě, že jako součást rozhodnutí o registraci nejsou schváleny další indikace. Pro odvolání pozastavení by držitelé rozhodnutí o registraci museli identifikovat specifickou populaci pacientů, u které přínosy přípravku převyšují rizika.